

# Resweratrol i jego pochodne nadzieją w prewencji i leczeniu nowotworów

## Resveratrol and its derivatives: promising agents for prevention and treatment of cancer

### Streszczenie:

Resweratrol jest naturalnym związkiem syntetyzowanym przez wiele roślin, dlatego też jest składnikiem diety człowieka. Charakteryzuje się szerokim spektrum aktywności biologicznych, takich jak: antyoksydacyjna, kardioprotekcyjna, przeciwzapalna i przeciwnowotworowa, co zostało udowodnione w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Jednakże, ze względu na niską biodostępność i szybki metabolizm resweratrolu, obecnie poszukuje się jego pochodnych o podobnej aktywności biologicznej, ale lepszych parametrach farmakokinetycznych.

### Słowa kluczowe:

*resweratrol, nowotwory, chemoprewencja, pterostilben.*

### Abstract:

Resveratrol is a natural compound synthesized by many plants so it is a natural component of human diet. It has been found to possess a wide spectrum of biological activities such as antioxidative, cardioprotective, anti-inflammatory and anticancer. However, own to its low bioavailability and rapid metabolism it seems logical to investigate derivatives that may show similar biological activity but better pharmacokinetic parameters.

### Key words:

*resveratrol, cancer, chemoprevention, pterostilbene*



**Aleksandra Szewerniak,  
dr Joanna Wawarczyk,  
prof. dr hab. Ludmiła Węglarz**  
Katedra i Zakład Biochemii  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem  
Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach

Zatwierdzono do opublikowania: kwiecień 2017 roku

### Dieta a rozwój nowotworów

Pomimo intensywnego rozwoju medycyny i nauk pokrewnych zarówno w Polsce, jak i na świecie obserwuje się wzrost zachorowań na nowotwory. Obecnie są one jedną z najczęstszych przyczyn zgonów i stanowią bardzo duży problem zdrowia publicznego. Ważnym czynnikiem wpływającym na powstawanie oraz rozwój choroby nowotworowej jest styl życia, a zwłaszcza aktywność fizyczna i sposób żywienia. Uważa się, że niewłaściwa dieta może być przyczyną nawet 50 proc. wszystkich nowotworów [1]. Badania dowiodły, że wzbogacenie diety w warzywa i owoce zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworów i innych

chorób cywilizacyjnych, dlatego też istotne jest jej właściwe zbilansowanie. Za zdrowotne działanie diety odpowiadają zawarte w niej biologicznie aktywne związki określane mianem naturalnych substancji nieodżywczych (NSN).

Spśród wielu związków należących do NSN duże zainteresowanie w ostatnich latach wzbudzają polifenole. Najbardziej znanym i najlepiej zbadanym przedstawicielem tej grupy jest resweratrol. Jego pozytywny wpływ na organizm człowieka jest znany nie od dziś. Już w dawnej medycynie używano winorośli jako leku kardiotonicznego [2]. Wzrost zainteresowania resweratrolu miał jednak miejsce na początku

lat 90. XX wieku za sprawą paradoksu francuskiego. Zaobserwowano wówczas, że śmiertelność spowodowana chorobami o charakterze sercowo-naczyniowym jest niższa wśród Francuzów niż mieszkańców innych krajów europejskich, pomimo spożywania przez nich diety zawierającej duże ilości tłuszczu oraz wysokiego spożycia alkoholu. Efekt ten powiązano z regularną konsumpcją przez Francuzów umiarkowanych ilości wina, zwłaszcza czerwonego [3]. Według Światowej Organizacji Zdrowia, spożywanie 0,2 l czerwonego wina przez kobiety i 0,3 l przez mężczyzn maksymalnie pięć razy w tygodniu zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób krążenia. Badania wyka-

zały, że jednym z ważniejszych aktywnych biologicznie składników wina wpływających na występowanie paradoksu francuskiego jest resweratrol. Stężenie tego polifenolu w winach może wynosić od 0,1 do 15 mg/l, a największe jest ono w winach czerwonych, mniejsze natomiast w różowych i białych. Poznanie paradoksu francuskiego spowodowało wzrost zainteresowania resweratrolem, co umożliwiło poznanie szerokiego spektrum jego prozdrowotnych właściwości [1].

### Prozdrowotne działanie resweratrolu

Resweratrol (3,5,4'-trihydroksystilben) jest polifenolem o budowie stilbenu (Ryc.1A). Ze względu na obecność w wielu roślinach jest on naturalnym składnikiem diety człowieka. Najlepszymi naturalnymi źródłami resweratrolu są: rdestowiec japoński i ciemne odmiany winogron, których skórka może zawierać nawet do 100 mg resweratrolu na 1 g. Występuje on również w malinach, żurawinie, truskawkach, borówkach, jabłkach, orzeszkach ziemnych i ziołach. Polifenol ten jest również składnikiem win [4]. Liczne badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że resweratrol cechuje się szerokim spektrum aktywności biologicznych, takich jak antyoksydacyjna, przeciwzapalna, hamująca agregację płytek krwi oraz rozszerzająca naczynia krwionośne, co przemawia za jego działaniem kardioprotekcyjnym [2]. Podawanie resweratrolu zwierzętom korzystnie wpływało na pracę serca i ciśnienie krwi oraz działało przeciwmiażdżycowo. Związek ten, ze względu na działanie antyoksydacyjne i przeciwmiażdżycowe, może ograniczać ryzyko rozwoju zwyrodnień płamki ocznej oraz działać ochronnie na komórki siatkówki. Resweratrol uczestniczy również w normalizacji gospodarki węglowodanowej, gdyż uwrażliwia tkanki na działanie insuliny i obniża poposiłkowe stężenie glukozy we krwi [5]. Najnowsze doniesienia wskazują też na jego korzystny wpływ na redukcję masy ciała. Sugeruje się, że resweratrol może ponadto wykazywać działanie neuroprotektoryjne, co mogłoby znaleźć zastosowanie w leczeniu choroby Alzheimera, Parkinsona czy stwardnienia rozsianego [3]. Największe zainteresowanie obecnie budzi jednak potencjalne działanie przeciwnowotworowe tego związku.

Ze względu na doniesienia wskazujące na antyoksydacyjne i kardioprotekcyjne działanie resweratrolu na rynku farmaceutycznym pojawiły się doustne suplementy diety zawierające w swoim składzie ekstrakty z owoców bogatych w resweratrol lub sam resweratrol. Związek ten jest również dostępny w preparatach wieloskładnikowych. Suplementy te występują w postaci kapsulek, tabletek, a nawet kropli. Zaleca się ich stosowanie w celu zapobiegania lub łagodzenia objawów chorób układu krążenia, takich jak nadciśnienie tętnicze czy miażdżyca, oraz cukrzycy. Są one również polecane w celu uzupełnienia diety w antyoksydanty ważne dla prawidłowego działania narządu wzroku oraz wywołujące efekt przeciwstarzeniowy. Duże nadzieje wiąże się z możliwością zastosowania w przyszłości preparatów resweratrolu w chemoprewencji nowotworów.

### Działanie przeciwnowotworowe resweratrolu

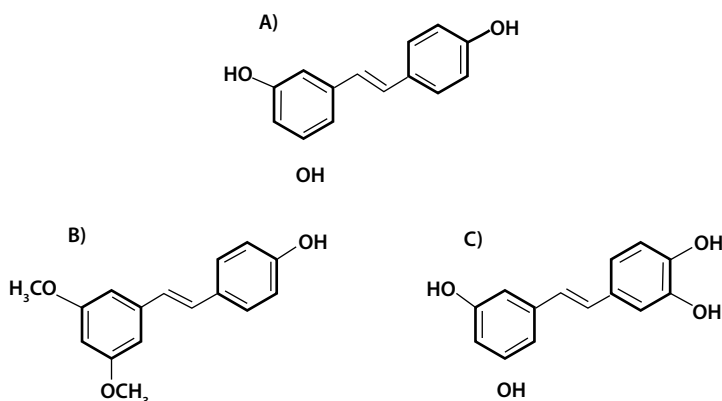
W ciągu ostatnich lat wzrasta liczba doniesień wskazujących, że resweratrol może być przydatny w prewencji i leczeniu nowotworów [2]. Przeciwnowotworowe właściwości resweratrolu opisano po raz pierwszy w roku 1997. Późniejsze badania wykazały, że ma on zdolność hamowania wszystkich etapów nowotworzenia, tj. inicjacji, promocji i progresji [3]. Hamowanie etapu inicjacji może wynikać z jego właściwości antyoksydacyjnych, dzięki czemu zmniejsza liczbę wolnych rodników w organizmie i zapobiega powstawaniu potencjalnie mutagennych i kancerogennych oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Resweratrol może także przyspieszać procesy detoksykacji kancerogenów, m.in. poprzez aktywację enzymów II fazy biotransformacji, takich jak reduktaza chinonowa, oraz blokowanie receptorów wiążących węglowodory aromatyczne [6]. Inny mechanizm przeciwnowotworowego działania resweratrolu jest związany z hamowaniem wzrostu komórek nowotworowych poprzez zmniejszenie aktywności enzymów uczestniczących w proliferacji komórek (polimerazy DNA i reduktazy rybonukleotydowej) i zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1/S [3]. Moduluje on także aktywność szlaków sygnalizacyjnych uczestniczących w procesie nowotworzenia. Resweratrol indukuje również proces

apoptozy komórek nowotworowych. Jego ważną właściwością jest też, potwierdzona w badaniach *in vivo*, zdolność do zmniejszania unaczynienia nowotworu poprzez obniżenie syntezy mediatorów angiogenezy, wskutek czego może on hamować progresję już istniejącego nowotworu. Dowiedziono, że zarówno ekstrakt z winogron jak i sam resweratrol mogą hamować u ludzi rozwój nowotworów, w tym raka jelita grubego [7, 2]. Udowodniono również, że spożywanie winogron o dużej zawartości resweratrolu korelowało ze zmniejszoną zapadalnością na nowotwór sutka. Przeciwnowotworowe działanie resweratrolu potwierdzono także w odniesieniu do innych komórek nowotworowych, m.in. raka, prostaty, płuc, jajnika i chłoniaka niezziarniczego [2, 5]. Ważnym aspektem przeciwnowotworowego działania resweratrolu wydaje się również jego zdolność do uwrażliwiania komórek nowotworowych na działanie powszechnie stosowanych chemioterapeutyków, takich jak doksorubicyna, cisplatyna, arabinozyd cytozyny czy metotreksat, oraz zwiększania odpowiedzi komórek nowotworowych (m.in. raka szyjki macicy i przewlekłej białaczki szpikowej) na działanie promieniowania X [3]. Chemoprewencyjne i przeciwnowotworowe działanie resweratrolu jest obecnie potwierdzane w badaniach klinicznych.

### Pochodne resweratrolu

Resweratrol w organizmie człowieka jest wchłaniany w jelicie cienkim, a następnie metabolizowany w wątrobie przy udziale cytochromu P450 [8]. Niestety, relatywnie niska biodostępność resweratrolu, szybki metabolizm i krótki okres półtrwania ograniczają możliwość jego wykorzystania w medycynie praktycznej [5]. Dlatego też obecnie uwaga wielu ośrodków badawczych jest skupiona na poszukiwaniu jego naturalnych i syntetycznych pochodnych o podobnych właściwościach biologicznych, ale lepszych parametrach farmakokinetycznych.

Struktura chemiczna resweratrolu pozwala na modyfikacje poprzez wprowadzanie w różne pozycje pierścieni aromatycznych grup funkcyjnych, wskutek czego mogą powstać związki o podobnej aktywności biologicznej, ale większej biodostępności i dłuższym okresie półtrwania. W badaniach oceniana jest aktywność pochod-



Ryc. 1. Struktura resweratrolu (A) i jego pochodnych: pterostilbenu (B) i piceatannolu (C).

nych resweratrolu w zależności od liczby i położenia grup funkcyjnych, zwłaszcza metoksylowych i hydroksylowych [2]. Spośród metoksylowych pochodnych resweratrolu na uwagę zasługuje jego naturalny eter metylowy – pterostilben (Ryc. 1B), który ze względu na obecność dwóch grup metoksylowych charakteryzuje się znacznie większą biodostępnością i dłuższym okresem półtrwania w organizmie człowieka w porównaniu do resweratrolu [8]. Udowodniono, że ma on działanie przeciwnowotworowe w odniesieniu do różnych typów nowotworów. Hamuje indukowaną kancerogenezę skóry u myszy, a efekty jego działania są nawet silniejsze niż resweratrolu [2]. Mechanizm działania pterostilbenu jest związany przede wszystkim z hamowaniem proliferacji komórek nowotworowych i indukcją procesu ich apoptozy, co potwierdzono m.in. w odniesieniu do komórek raka wątroby i jelita grubego [9]. Najlepiej do tej pory zbadaną hydroksypochodną resweratrolu jest piceatannol (Ryc. 1C). Związek ten, podobnie jak pterostilben, występuje naturalnie w roślinach, a zwłaszcza w jagodach, borówkach, winogronach i orzeszkach ziemnych, dlatego też może być spożywany z dietą, ale powstaje także w organizmie człowieka w procesie biotransformacji resweratrolu. Piceatannol wykazuje silne działanie antyoksydacyjne. Ma również dużą aktywność przeciwnowotworową wyrażającą się m.in. jego działaniem cytotoksycznym, antyproliferacyjnym i antyangiogennym. Do pochodnych resweratrolu o potencjalnym działaniu chemoprewencyjnym należą również pinosylwin, rapontygenina i syntetyczny 3,5,3',4'-tetrametoksytilben [2]. Obecnie prowadzone są liczne badania dotyczące właściwości

przeciwnowotworowych pochodnych resweratrolu i wydaje się, że identyfikacja coraz skuteczniejszych związków z tej grupy jest kwestią czasu. Jednakże terapeutyczne właściwości tych związków wymagają weryfikacji w badaniach klinicznych.

### Bezpieczeństwo stosowania resweratrolu i jego pochodnych

Pomimo wielu doniesień dotyczących korzystnego wpływu resweratrolu i jego pochodnych na organizm człowieka ważne jest określenie ich ewentualnych szkodliwych efektów oddziaływania. Dotychczasowe badania mające na celu określenie profilu bezpieczeństwa stosowania tych związków nie wykazały ich działania toksycznego ani też wystąpienia poważnych efektów niepożądanych. Skutki uboczne przyjmowania resweratrolu zostały zaklasyfikowane jako łagodne (ból głowy, ból mięśniowy, problemy z snem) i występowały u osób przyjmujących wysokie dawki resweratrolu [10]. Jednakże, ze względu na niewielką liczbę doniesień w tym zakresie, konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad bezpieczeństwem stosowania tych związków i określaniem ich dawek skutecznych w prewencji i terapii chorób.

### Podsumowanie

Obecnie poszukuje się naturalnych sposobów prewencji i leczenia chorób cywilizacyjnych, w tym również nowotworów. Duże zainteresowanie, ze względu na swoje cenne właściwości oraz powszechne występowanie w diecie, budzi resweratrol i jego pochodne. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że posiadają one duży potencjał chemoprewencyjny i tera-

peutyczny związany z wielokierunkowym mechanizmem działania na proces kancerogenezy [11]. Bardzo ważny jest również fakt, że resweratrol spożywany w diecie wykazuje synergizm przeciwnowotworowego działania z innymi składnikami pożywienia, takimi jak kwercetyna. Wyniki dotychczasowych badań są bardzo obiecujące. Wydaje się więc, że wzbogacenie codziennej diety w produkty zawierające resweratrol lub też jego pochodne jest korzystne dla zdrowia człowieka i może zapobiegać występowaniu nie tylko nowotworów, lecz także innych chorób [12]. ■

Adres do korespondencji:  
jwawszczyk@sum.edu.pl

#### Piśmiennictwo:

1. Sieluk J., *Naturalne substancje przeciwnowotworowe*, [w:] *Gazeta Farmaceutyczna* 2010, 2: 30-31
2. Mikstacka R., Ignatowicz E., *Działanie chemoprewencyjne i terapeutyczne trans-resweratrolu i jego analogów w chorobach nowotworowych*, [w:] *Pol Merk Lek* 2010, 28(168): 496-500
3. Mikula-Pietrasik J., Kuczmarzka A., Książek K., *Biologiczna wielofunkcyjność resweratrolu i jego pochodnych*, [w:] *Postępy Biochemii* 2015, 61(4): 336-343
4. Estrela J.M., Ortega A., Mena S. i wsp., *Pterostilbene: Biomedical applications*, [w:] *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013, 50(3):65-78.
5. Kosuru R, Rai U, Prakash S I wsp. Promising therapeutic potential of pterostilbene and its mechanistic insight based on preclinical evidence. *Eur J Pharmacol*. 2016, 15(789):229-43
6. Kopeć A, Piątkowska E, Leszczyńska T i wsp. Prozdrowotne właściwości resweratrolu. *Żywność: nauka - technologia - jakość* 2011, 5(78):5-15
7. Feng M, Zhong L, Zhan Z I wsp. Resveratrol Treatment Inhibits Proliferation of and Induces Apoptosis in Human Colon Cancer Cells. *Med Sci Monit*. 2016, 22: 1101-1108
8. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH I wsp. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004, 32(12): 1377-82
9. Pavan AR, Silva GD, Jornada DH I wsp. Unraveling the Anticancer Effect of Curcumin and Resveratrol. *Nutrients* 2016, 8: 628
10. Pterostilbene Monograph *Altern Med Rev*. 2010, 15(2): 159-63
11. Przysławski J., Dzięcioł M. Resweratrol - aktualny stan wiedzy. *Bromat. Chem. Toksykol XLV(4)*, 1166-1174 (2012)
12. Zagórska-Dziok M, Furman-Toczek D, Kruszewski M i wsp. Resweratrol jako związek chemoprewencyjny w terapii nowotworów. *Probl Hig Epidemiol* 2016, 97(4):308-317