

Resveratrol ve etkileri üzerine bir gözden geçirme

Kemal Ergin, Aslı Yaylalı

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Aydın.

Özet

Resveratrol üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı, asma yaprağı, keçi kulağı ve yabanmersininde bulunan doğal polifenolik bir bileşiktir. Resveratrolle ilgili ilk çalışmalar 1976'da Langcake ve Pryce adlı araştırmacılar tarafından asma yaprağında başlamıştır. Antioksidan özellikleri ön plana çıkan resveratrolün lipid peroksidasyonunu ve buna bağlı hücre ölümünü önlediği bilinmektedir. Fransız toplumu yağ ve kolesterol bakımından zengin gıdalar tüketmesine rağmen kalp ve damar hastalıkları oranı Fransız toplumunda oldukça düşüktür. Bu koruyucu etkinin kırmızı şaraptaki resveratrol alımı sayesinde oluştuğu düşünülmekte ve bu durum, "Fransız Paradoksu" olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte resveratrolün karsinogenezis ile ilişkili hücresel olayları inhibe ettiği bulunmuştur. Resveratrolün fizyolojik ve patolojik durumlardaki etkileri ve hastalıklardaki olası koruyucu etkileri konusunda çalışmalar halen sürmektedir. Bu yazıda resveratrolün vücuttaki etkilerinden ve dokular üzerindeki koruyucu etkilerinden bazıları ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Resveratrol, diyabetes mellitus, antioksidan, karsinogenezis, apoptozis

Abstract

A review about resveratrol and it's effects

Resveratrol is a natural polyphenolic compound that found in grape, red wine, peanut, grape leaf, carob and blue berry. The first studies with resveratrol was started at 1976 by the scientists Langcake and Pryce at grape leaves. It is known that resveratrol, that have highlighted antioxidant properties and its related cell death. Despite the French society consume foods rich of fat and cholesterol, the rate of cardiovascular disease in French society is rather low. It is thought that this protective effect occur through intake of resveratrol in red wine and this event is called "French paradox". Moreover, it is found that resveratrol inhibited the cellular events associated with carsinogenesis. The studies of the effects of physiological and pathological conditions and the possible protective effects of diseases through resveratrol stil continues. In this paper, resveratrol's some effects in the body and some protective effect on the tissues has been taken.

Keywords: Resveratrol, diabetes mellitus, antioxidant, carsinogenesis, apoptosis

Resveratrol'ün tarihçesi ve metabolizması

Resveratrol, 3,4',5-Trihydroxy-trans-stilbene, 5-[(1E)-2-(4-Hydroxyphenyl)ethenyl]-1,3-benzenediol kimyasal açılımı olan (1); üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı, asma yaprağı, keçi boynuzu ve yabanmersininde bulunan polifenolik bir bileşiktir (2).

Resveratrolün keşfi ve ilk çalışmalar 1976'da Langcake ve Pryce adlı araştırmacılar tarafından asma yaprağında (*Vitis Vinifera*) başlamıştır (3,4). Daha sonra Japonya'da "Kojo-kon" olarak bilinen tıbbi bitkinin (*Poligonum Capsidatum*) köklerinde

de çok miktarda resveratrol tespit edilmistir (4). Resveratrolün şarapta bulunduğunu ilk kez 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacılar göstermişlerdir (3).

Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan bilim adamları tarafından yaşamı uzatan ilaç olarak lanse edilmesinden sonra popülerliği iyice artan resveratrolün farklı organ ve dokularda etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (5). Resveratrolün etkileri araştırıldığında; antikanser aktivite, yaşamı uzatıcı etki, kalbi koruyucu etki, antioksidan aktivite, platelet agregasyonunu inhibe edici etki, antiinflamatuvar aktivite ve damar gevşetici etki gibi etkileri olduğu gözlenmiştir (6-8). Bununla birlikte bu etkilerin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır (9, 10). Biyoyararlanımı düşük

Yazışma Adresi: Doç.Dr. Kemal Ergin
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji
AD, 09100 Aydın.
Tel: 0256 2269153- 05353090102
Email: kemalergin@hotmail.com

Müracaat tarihi: 20.07.2011
Kabul tarihi: 17.07.2013

olan resveratrol sağlıklı bireyler tarafından alındığında plazmadaki maksimum pik aralığına 30-60 dakika arasında ulaşmakta (11) ve kalp, karaciğer ve böbrek gibi organlarda birikebilmektedir (12, 13). Sıçanlara uygulanan resveratrolün plazmada ve böbrekte 60 dakikada, karaciğerde 30 dakikada, kalpte 120 dakikada maksimum derişime ulaştığı saptanmıştır (14). Bununla birlikte resveratrol insan karaciğer mikrozomlarında glukuronidasyon reaksiyonu ile de değişime uğrayabilmektedir (15). Büyük oranda idrar yolu ile atılan resveratrolün emilimi ve dokulara taşınması çok çabuk olmaktadır (14).

Resveratrol'ün Sirtuinler ve Diyabetes Mellitus üzerindeki etkileri

Resveratrol, sirtuin (SIRT-silent information regulator) protein ve gen ailesinin önemli bir aktivatörüdür (16). Sirtuinler metabolizmada, kanserde, yaşlanmada ve muhtemelen uzun yaşamada sessiz ve önemli bir düzenleyici olup strese bağlı sinyal transdüksiyon yollarında kritik bir bağlantıya sahiptir (17). Çoğu canlı türünde yaşam süresini en tutarlı biçimde uzatan durumun kalori kısıtlaması olduğu düşünülmekte (18) ve bu durumun histon deasetilaz olarak fonksiyon gören SIR-2 gibi sirtuin ailesinden proteinleri aktive eden bir stres düzeyi oluşturduğu öne sürülmektedir (18). Sirtuinlerin de DNA onarım enzimlerini deasetile ederek aktive ettikleri ve böylece DNA'yı stabilize ettikleri düşünülmektedir (18). Bu proteinlerin eksikliğinde DNA'nın zedelenmeye açık hale geldiği bildirilmiştir (18). Böylece bu mekanizmaları tetikleyen resveratrolün sirtuinler üzerinden yaşamı uzatabileceği düşünülmüştür.

Diyetle indüklenerek obez yapılan ve genetik olarak obez olan ratlarda resveratrolün insülin sensitivitesini arttırdığı, plazma glukoz seviyesini azalttığı ve mitokondrial kapasiteyi arttırdığı ortaya konmuştur. Zucker ratlar üzerinde yapılan hiperinsülinemik öglisemik çalışmalarda SIRT aktivatörlerinin tüm vücut glikoz dengesini ayarladığı ve bununla birlikte yağ dokusunda, kas dokusunda ve karaciğerde insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle SIRT 1 aktivasyonu yaşlılığa ait hastalıkların tedavisinde ve tip II DM' de yeni terapötik yaklaşımlarda umut vaat etmektedir (16). Diyabetes mellitus, insülin sekresyonundaki bir yetersizliğe ya da hedef organda insülinin etkisini gösterememesine bağlı olarak hiperglisemiyle ortaya çıkan, dünyada % 1-5 arasında değişen prevalansa sahip metabolik bir hastalıktır (19).

Elde edilen en son deneysel verilerde resveratrolün diyabetten korunmada ve bazı diyabetik komplikasyonları hafifletmede faydalı olduğu bildirilmektedir. Diyabetik ratlarda resveratrolün metabolik parametreleri iyileştirdiği, plazma glukoz ve trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı, bunlara paralel olarak da insülineminin etkisini azalttığı gösterilmiştir (20, 21).

Ayrıca diyabette hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres sonucunda böbrekte gelişen nefropatiyi önleyebileceği bildirilmiştir (22). İzole edilmiş hücrelerde de resveratrolün antioksidan özelliği ile yüksek glukoz düzeyinin neden olduğu oksidatif stresi sınırladığı gösterilmiştir (23).

Resveratrol ve Antioksidan Etki

Antioksidan özellikleri ön plana çıkan ve doğal bir polifenol olan resveratrolün lipid peroksidasyonunu ve buna bağlı hücre ölümünü önlediği bilinmektedir (24, 25).

Son zamanlarda resveratrolün nitrik oksit (NO) sentezini uyardığı ve iNOS ekspresyonunu arttırdığı saptanmış (26, 27) ve bununla birlikte NO'ya benzer şekilde antiinflamatuvar, antitrombositer ve vazodilatatör etkileri de olduğu gösterilmiştir (27, 28). Ayrıca plazma NO düzeylerini doz bağımlı olarak arttırmış ve hücre zedelenmesinin bir göstergesi olan laktat dehidrogenaz aktivitesini ise doz bağımlı olarak azaltmıştır (29). Orta serebral arterin oklüze edilmesiyle oluşturulan lokal beyin iskemisi sonrasında da resveratrolün oluşan infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir (30). Bu etkiyi antitrombosit, damar gevşetici ve antioksidan özellikleri aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür (30). Bununla birlikte trombositlerden lipopolisakkarid ve trombin uyarısıyla oluşan süperoksit radikallerini ve diğer reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltmıştır (31).

Serbest oksijen radikallerin DNA hasarı yaptığı bilinmekle birlikte resveratrolün bu radikaller üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Nitekim resveratrolün potent hidroksil radikal süpürücü etkisi ile DNA kırılmalarını azalttığı bildirilmiş (32) olmakla birlikte hidroksil radikal süpürücü etkisinin anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (33).

Resveratrol' ün kalp ve böbrekteki etkileri

Fransa'da kırmızı şarap tüketimi ile kardiovasküler hastalık sıklığı arasında ters orantı saptanmıştır. Fransız toplumu yağ ve kolesterol bakımından zengin gıdalar tüketmesine rağmen kalp ve damar hastalıkları oranı Fransız toplumunda oldukça düşüktür. Bu

koruyucu etkinin kırmızı şarap tüketimi ile günlük 1-2,5 mg arasında resveratrol alımı sayesinde oluştuğu düşünülmekte ve bu durum, "Fransız Paradoksu" olarak adlandırılmaktadır (34).

Çok sayıda çalışma resveratrolün koroner kalp hastalığına karşı koruyucu etkisi olduğunu öne sürmektedir. Bu etkinin özellikle LDL'nin oksidasyonuna karşı koruma yoluyla olabileceği (24) veya trombosit agregasyonunu azaltmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (35). Resveratrol gibi polifenoller 15-lipoksijenaz, sitokrom p450, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-redüklenmiş oksidaz, ve myeloperoksidaz gibi hücrel oksijenazları makrofaj oksidatif stresi inhibe ederek veya glutasyon sistemi gibi hücrel antioksidanları uyarak LDL'yi okside ederler (36). Rölatif olarak düşük dozlarda (2.5-5 mg/kg/gün) yapılan çalışmalarda resveratrol iskemik reperfüzyonuna karşı kalbi dirençli kılmıştır (37-39).

Ayrıca resveratrolün myokardial enfarkt alanını ve apoptotik kardiyomiyosit sayısını azalttığı saptanmıştır (36). Resveratrolün MAP (p38 mitogen-activated protein) kinaz-beta ve Akt (protein kinaz B) aktive ederek ve p38 MAP kinaz alfa'yı inhibe ederek kalbi koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (37-39). Ayrıca nükleer faktör kappa B'nin DNA'ya bağlanmasını ve Akt'nin fosforilasyonunu artırarak kardiyoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir (37-39).

Son zamanlarda iskemi-perfüzyon çalışmalarında resveratrolün böbrek, kalp ve beyinde koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir (29, 31). Böbrek hücrelerinde de bu koruyucu etkisini NO miktarını artırarak veya lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oluşturduğu belirlenmiştir (24, 28). Bununla birlikte nefrotoksik ilaçlarla glomerülofrit oluşturulmuş ratlarda resveratrolün yüksek düzeyde etkili koruma sağladığı da ortaya konmuştur (40-42). Daha önceki çalışmalarda Resveratrolün etkilediği SIRT1'in nefroprotektif olduğu ve bunda HIF—2 α (hypoxia-inducible factor 2 α)'nın etkili olduğu saptanmıştır (43). Yine resveratrol tarafından aktiflenen Sirt1 geni FoxO1 ekspresyonunu aktive etmiş ve bu da diabetik böbreklerde ROS (radikal süperoksit) seviyesini azaltmak için antioksidan hedef genleri (CAT) arttırmıştır. Bu yolak diabetik nefropatide potansiyel tedavi etkisi olabilecek bir hedef gibi durmaktadır (44).

Resveratrol'ün karsinogenez ve apoptozise etkisi

Antikarsinojen özelliği saptanan resveratrolün protein tirozin kinaz ve sitokrom P450 1A1 aktivasyonunu

azaltarak bu etkiyi yaptığı düşünülmektedir (45). Ayrıca prostoglandin sentezinin inhibe ederek tümör gelişiminin yavaşlattığı rapor edilmiştir (46). Siklooksijenaz-1 (COX1)'in vasküler endotel hücresinde anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli olduğu gösterildikten sonra yapılan bir çalışmada resveratrolün siklooksijenaz enzimini inhibe ettiği ve bu sayede hücre büyümesini durdurduğu saptanmıştır (47).

Resveratrol karsinogenezin üç ana basamağı (tümör başlangıcı, yükselme ve ilerleme) ile ilişkili hücrel olayları inhibe etmiştir (48). Özellikle de çeşitli kanser hücrelerinde de büyümeyi inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Bunlar arasında kolon (49), prostat (50), meme (51), lenfoma (52) ve lösemi (53, 54)'ye ait kanser hücreleri bulunmaktadır. Resveratrolün kanser hücreleri üzerindeki bu etkiyi apoptozis mekanizması üzerinden gerçekleştirdiği (55) ve bunun için apoptozise ait çeşitli yolları kullandığı bildirilmiştir: kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivasyonu, proapoptotik Bax ekspresyonu (56), antiapoptotik bcl-2 ekspresyonunda azalma (57), FasL/CD95 sinyal kaskadını kullanma (55, 56, 58), mitokondriden sitoplazmaya sitokrom-c salınımının aktivasyonu ve mitokondride translokasyonu arttırmak (56, 59) gibi. Resveratrolün bu etkisinin hematopoetik progenitörler için kısmen geri dönüşlü, lösemi hücreleri için ise çoğunlukla geri dönüşümsüz olduğu saptanmıştır (53, 54).

Resveratrol'ün lenfoma ve lösemi hücrelerine etkisi

Resveratrolün akut promyelositik lösemi hücrelerinde S-G2 transisyonunu bloke ederek hücre siklusunda S fazını durdurduğu bildirilmiştir (60, 61). Ayrıca malign B hücrelerinin apoptozisi için gerekli olan p38 MAP kinaz yolağını da aktive etmiştir (62). Resveratrol lenfoma hücrelerinde (LY8) myc ekspresyonunda ve bcl-6 seviyelerinde azalmaya yol açmış ve bu bulgular flow sitometri ile doğrulanmıştır (63). Ayrıca bcl-6 yönlendirilmiş bir yolağı inhibe ettiği düşünülmüş ve bu sayede lenfoma hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktivitenin anahtarını oluşturabileceği öne sürülmüştür (63). Bununla birlikte lenfoma hücrelerine resveratrol uygulanması G1 faz hücre siklusunda duraklamaya ve apoptozise yol açmıştır (63). Lenfoma hücrelerinde p53 tümör supressor geninin ekspresyonu da resveratrol uygulanması sonrası artmıştır (64).

Sonuç: Bu derleme yazıda resveratrolün vücuttaki etkilerinden ve dokular üzerindeki koruyucu etkilerinden bazıları ele alınmıştır. Resveratrolün

fizyolojik ve patolojik durumlardaki etkileri ve hastalıklardaki olası koruyucu etkileri konusunda çalışmalar halen sürmektedir. Önümüzdeki yıllarda bu konuda açığa çıkmamış noktaların ve resveratrolün bu olaylardaki rolünün aydınlığa kavuşacağına inanıyoruz.

Kaynaklar

1. www.sigmaaldrich.com/catalog/ 21.12.2009
2. Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J Nutritional Biochem* 2005; 16(8):449-466
3. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal.* 1997;11(5):287-313.
4. Pervaiz S, Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J.* 2003; 17(14):1975-85.
5. http://web.med.harvard.edu/sites/RELEASES/html/11_1Sinclair.html
6. Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res.* 2000 Aug 18;47(3):549-55.
7. Fremont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcoholfree wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci.* 1999;64 (26): 2511-21.
8. Bertelli AA, Giovannini L, Giannesi D, Migliori M, Bernini W, Fregoni M, Bertelli A. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int J Tissue React.* 1995;17(1):1-3.
9. German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr,* 2000; 20:561-93.
10. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci.* 2001, 21;70 (1):81-96
11. Walle T., Hsieh, F., DeLegge, M.H., Oatis, J.E. Jr., Walle, UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos,* 2004,32(12):1377-1382.
12. Goldberg, D.M., Yan, J., Soleas, G.J., Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem.,* 2003, 36(1):79-87.
13. Meng, X., Maliakal, P., Lu, H., Lee, M.J., Yang, C.S., Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. *J Agric Food Chem.,* 2004, 52(4):935-942.
14. Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Bertelli A, Tillement JP. Plasma, urine and tissue levels of trans- and cis-resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) after short-term or prolonged administration of red wine to rats. *Int J Tissue React.* 1996;18(2-3): 67-71.
15. Aumont V, Krisa S, Battaglia E, Netter P, Richard T, Merillon JM, Magdalou J, Sabolovic N. Regioselective and stereospecific glucuronidation of trans- and cis-resveratrol in human. *Arch Biochem Biophys.* 2001 Sep 15;393(2):281-9.
16. Moynihan KA, Plueger MM, Bernal-Mizrachi E, Ford E, Cras-Méneur C, Permutt MA, Imai S. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. 2005 Aug;2(2):105-17.
17. Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, et al. Small molecule activators of SIRT 1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature* 2007; 450: 712-6
18. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN, Robbins Temel Patoloji, 8.baskı, Saunders Elseviers, syf. 28, 2007.
19. Tevfik N, Ragıp B, Ufuk K. Diyabetik Sıçanlarda insülinle kombine edilmiş A, E, ve C vitamini tedavisinin antioksidan enzimler üzerine etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2004; 2(3): 113-119
20. Cai, D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, Shoelson SE. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB, *Nat. Med.,* 2005, 11:183–190.
21. Kim JK, Fillmore JJ, Sunshine MJ, Albrecht B, Higashimori T, Kim DW, Liu ZX, Soos TJ, Cline W, O'Brien WR, Littman DR, Shulman GI, PKCtheta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance, *J. Clin. Invest.* 2004, 114: 823–827.
22. Seda Y.A., Menevşe Sevda, Alp Ebru, Helvacıoğlu Fatma The effects of resveratrol on COX-1 and COX-2 mRNA and protein levels in diabetic rat kidneys *Mol. Biol. Rep.* 10. 1007/s 11033-009-9737-6 ////2009
23. Chan, W.H. Effect of resveratrol on high glucose-induced stress in human leukemia K562 cells, *J. Cell. Biochem.* 2005, 94: 1267–1279.
24. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *The Lancet,* 1993, 341 (8852):1103-1104.
25. Wang Q, Xu J, Rottinghaus GE, Simonyi A, Lubahn D, Sun GY, Sun AY. Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils. *Brain Res.* 2002, 27; 958(2): 439-47.
26. Giovannini L, Migliori M, Longoni BM, Das DK, Bertelli AA, Panichi V, Filippi C, Bertelli A, Resveratrol, a polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidneys, *J. Cardiovasc. Pharmacol* 2001; 37:262–270.
27. Naderali EK, Doyle PJ, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clin. Sci. (Lond.)* 2000; 98(5):537-43.
28. Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury, *Free Radic. Biol. Med* 1999 (27):160– 169.

29. Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res.* 2000; 18;47(3):549-55.
30. Huang SS, Tsai MC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci.* 2001; 20;69(9):1057-65.
31. Olas B, Wachowicz B, Szewczuk J, Saluk-Juszczak J, Kaca W. The effect of resveratrol on the platelet secretory process induced by endotoxin and thrombin. *Microbios.* 2001;105(410):7-13.
32. Burkitt MJ, Duncan J. Effects of trans-resveratrol on copper-dependent hydroxylradical formation and DNA damage: evidence for hydroxyl-radical scavenging and a novel, glu-tathione-sparing mechanism of action. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 15;381(2):253-63.
33. Murcia MA, Martinez-Tome M. Antioxidant activity of resveratrol compared with common food additives. *J Food Prot.* 2001;64(3):379-84.
34. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? *Eur J Endocrinol.* 1998; 138: 619-620.
35. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease. *Clin. Chim. Acta* 1995; 235:207-219.
36. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Dec;54(6):468-76.
37. Das DK, Maulik N. Resveratrol in cardioprotection. A therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Interv.* 2006;6:36-47.
38. Das S, Das DK. Anti-inflammatory responses of resveratrol. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007;6:168-173.
39. Mukherjee S, Das DK. Resveratrol, a polyphenolic antioxidant, present in grape skin, is dose dependent in providing health benefit. *Dose Response* 2010;8(4):478-500
40. Chander V, Tirkey N, Chopra K. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin protects against cyclosporine-induced nephrotoxicity through nitric oxide dependent mechanism. *Toxicology,* 2005 210:55-64
41. Morales AI, Buitrago JM, Santiago JM, Fernandez-Tagarro M, Lopez-Novoa JM, Perez-Barriocanal F. Protective effect of transresveratrol on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antioxid Redox Signal,* 2002; 4:893-898
42. Nihei T, Miura Y, Yagasaki K. Inhibitory effect of resveratrol on proteinuria, hypoalbuminemia and hyperlipidemia in nephritic rats. *Life Science,* 2001; 68: 2845-2852.
43. Stiacchini G, Mannari C, Bertelli AAE, Giovannini L. Resveratrol-poor Red Wines Modulate SIRT1 in Human Renal Cells. *Plant Foods Hum Nutr* (2012) 67:289-293.
44. Wu L, Zhang Y, Ma X, Zhang N, Qin G. The effect of resveratrol on FoxO1 expression in kidneys of diabetic nephropathy rats. *Mol Biol Rep* (2012) 39:9085-9093
45. Chun YJ, Kim MY, Geungerich FP. Resveratrol Is a Selective Human Cytochrome P450 1A1 Inhibitor *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1999; 262:20-24.
46. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HHS, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Metha RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes *Science* 1997; 275:218-220.
47. Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett.* 2001, 28;171(1):11-6.
48. Lanzilli G, Fuggetta MP, Tricarico M, Cottarelli A, Serafino A, Falchetti R, Ravagnan G, Turriziani M, Adamo R, Franzese O, Bonmassar E. Resveratrol down-regulates the growth and telomerase activity of breast cancer cells in vitro. *Int J Oncol.* 2006;28(3):641-8.
49. Schneider Y, Vincent F, Durantou B, Badolo L, Gosse F, Bergmann C, Seiler N, Raul F. Antiproliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Lett* 2000;159:85-91.
50. Mitchell SH, Zhu W, Young CY. Resveratrol inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59:5892-5.
51. Damianaki A, Bakogeorgou E, Kampa M, Notas G, Hatzoglou A, Panagiotou S, Gemetzi C, Kouroumalis E, Martin PM, Castanas E. Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2000; 78:429-41
52. Wieder T, Prokop A, Bagci B, Essmann F, Bernicke D, Schulze-Osthoff K, Dörken B, Schmalz HG, Daniel PT, Henze G. Piceatannol, a hydroxylated analog of the chemopreventive agent resveratrol, is a potent inducer of apoptosis in the lymphoma cell line BJAB and in primary, leukemic lymphoblasts. *Leukemia.* 2001;15(11):1735-42.
53. Gautam SC, Xu YX, Dumaguin M, Janakiraman N, Chapman RA. Resveratrol selectively inhibits leukemia cells: a prospective agent for ex vivo bone marrow purging. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:639-45
54. Dorrie J, Gerauer H, Wachter Y, Zunino SJ, Resveratrol induces apoptosis by depolarizing

- mitochondrial membranes and activating caspase-9 in acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res* 2001;61:4731-9
55. Kang JH, Park YH, Choi SW, Yang EK, Lee WJ. Resveratrol derivatives potently induce apoptosis in human promyelocytic leukemia cells. *Exp Mol Med*. 2003 Dec 31;35(6):467-74.
56. Jiang H, Zhang L, Kuo J, Kuo K, Gautam S, Groc L. Resveratrol induced apoptotic death in human U251 glioma cells. *Mol. Cancer Ther.* 2005, 4(4):554-61.
57. Surh YJ, Hurh YJ, Kang JY, Lee E, Kong G, Lee SJ. Resveratrol, an antioxidant present in red wine, induces apoptosis in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells. *Cancer Lett.* 1999, 1;140(1-2):1-10
58. Su JL, Lin MT, Hong CC, Chang CC, Shiah SG, Wu CW, Chen ST, Chau YP, Kuo ML. Resveratrol induces FasL-related apoptosis through Cdc42 activation of ASK1/JNK-dependent signaling pathway in human leukemia HL-60 cells. *Carcinogenesis*. 2005; 26(1):1-10. Epub 2004 Jun 24.
59. Fil'chenkov AA, Zavelevich MP, Khranovskaia NN, Mykhailenko VM. Apoptosis of human malignant lymphoid NAMALWA cells induced by resveratrol and quercetin. *Ukr Biokhim Zh.* 2006;78(4):112-9.
60. Ragione FD, Cucciolla V, Borriello A, Pietra VD, Racioppi L, Soldati G, Manna C, Galletti P, Zappia V. Resveratrol arrest the cell division cycle at S/G2 phase transition. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250:53-8
61. Joe AK, Liu H, Suzui M, Vural ME, Xiao D, Weinstein IB. Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2002;8:893-903
62. Shimizu T, Nakazato T, Xian MJ, Sagawa M, Ikeda Y, Kizaki M. Resveratrol induces apoptosis of human malignant B cells by activation of caspase-3 and p38 MAP kinase pathways. *Biochem Pharmacol.* 2006 14;71(6):742-50. Epub 2006 Jan 19
63. Faber AC, Chiles TC. Resveratrol induces apoptosis in transformed follicular lymphoma OCI-LY8 Cells: evidence for a novel mechanism involving inhibition of BCL6 signalling. *Int J Oncol.* 2006; 29(6): 1561-6
64. Phan RT and Dalla-Favera R: The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells. *Nature* 2004, 432: 635-639.