

Şaraplarda Resveratrol Bileşiği: Koroner Kalp Hastalıkları ve Kansere Üzerine Etkileri

Ufuk Yücel¹ Eren Akçicek²

1. Ege Üniversitesi, Ege Meslek Yüksek Okulu, Gıda Teknolojisi Programı, 35100 Bornova/İzmir
E-mail: ufuk.yucel@ege.edu.tr

2. Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Namık Kemal Menteş Gastroenteroloji Kliniği, 35100 Bornova/İzmir
E-mail: eren.akcicek@ege.edu.tr

ÖZET

Resveratrol flavonoid olmayan bir polifenol olup, potansiyel bir antikanserjen bileşik olarak değerlendirilmekte bunun yanı sıra söz konusu bileşiğin koroner kalp hastalıklarını önlemede etkili olduğu ifade edilmektedir. Günde 1-2 kadeh kırmızı şarap tüketiminin yararları bu bileşikle ilişkilendirilmiştir. Kırmızı şarap tüketimi ile kardiyovasküler hastalıkların oluşumu arasındaki ters orantı Fransız paradoksu olarak tanımlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: şarap, resveratrol, koroner kalp hastalıkları, kanser

RESVERATROL IN WINES: THE EFFECTS ON CORONARY HEART DISEASES AND CANCER

ABSTRACT

Resveratrol is a non-flavonoid polyphenol that has attracted attention as a potential anti-cancer agent. On the other hand, it is expressed that coronary heart diseases are prevented by resveratrol. It has been related with resveratrol the benefits of drinking red wine 1 or 2 glasses in a day. An inverse correlation between consumption of red wine and incidence of cardiovascular diseases led to the concept of the "French paradox".

Key Words: wine, resveratrol, coronary heart disease, cancer

GİRİŞ

Resveratrol yüzyıllardır 'Uzakdoğu' da Polygonum cuspidatum'un öğütülmüş tuzu olarak (Ko-jo-kan) bilinmekte, iltihaplanma (1), damar, kalp ve karaciğer hastalıklarında kullanılmaktadır (2). Kansere hastalığının tedavisinde kullanımı son zamanlarda ilgi alanı haline gelmiştir. Resveratrol ve flavonoidler bitkilerde geniş bir sentez iz yolu ile oluşturulur. Resveratrol bir fitoaleksinin olup, bitkilerin fungal veya diğer agresyon formlarına; özellikle üzümde Botrytis cinera ataklarına karşı, kendini savunma silahıdır (3,4). Resveratrol tanelerde ve lignifiye bitki dokularında sentezlenir. Tanelerin perikarpındaki resveratrol konsantrasyonu, meyve etiyile kıyaslandığında daha yüksektir (5). Resveratrol kırmızı şaraplarda 0,9-8,7 mg/L aralığında, beyaz şaraplarda ise 1 mg/L'nin altında bulunur (4,6). Kırmızı şarap bitkilerde bulunan biyolojik aktif fitokimyasalların zengin bir kaynağıdır. Özellikle polifenoller olarak bilinen kateşin ve resveratrol gibi bileşiklerin antioksidan ve antikanserjen özelliklerinin olduğu belirlenmiştir (7). Kırmızı şaraplar üretim tekniğinde renk ekstraksiyonu amacıyla yapılan mayşe fermantasyonu nedeniyle, beyaz şaraplardan daha fazla polifenol içermektedir. Kırmızı şaraptaki fenol bileşikleri kateşin, gallik asit ve epikateşin içerirler. Polifenoller serbest radikaller olarak bilinen moleküllerin neden olduğu oksidatif zararlardan

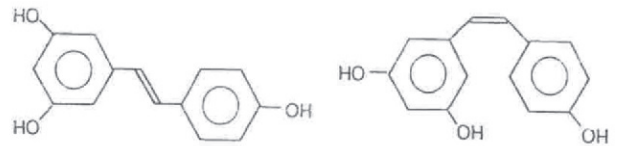
hücreleri koruyan antioksidan özelliklere sahiptirler. Fenolik bileşikler; flavonoid olan ve olmayanlar olmak üzere 2 grupta incelenirler. Flavonoid olmayanlar; hidrokisinnamatlar, hidrokisibenzoatlar ve stilbenler (örnek: resveratrol)' den, flavonoid olanlar ise; Flavon-3 ol (kateşinler), antosiyaninler ve flavonoller (örnek: kuersetin ve rutin) den oluşurlar (8). Araştırmalar bu bileşiklerin belirli kanser türlerinin gelişimini ve kardiyovasküler hastalıkları önlediğini ortaya koymaktadır (9,10).

Bu yazıda, insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri gözlenen resveratrolün kimyasal yapısı, tanedeki oluşumu, şaraplardaki konsantrasyonunu etkileyen faktörler ile kanser ve kalp hastalıkları üzerindeki olumlu etkileri özetlenmiştir.

RESVERATROLÜN KİMYASAL YAPISI ve OLUŞUMU

Resveratrol (3, 4, 5 Trihidroksstilben) cis ve trans isomerik formlar şeklinde (Şekil 1) ve resveratrolün beta glikozidleri (cis piceid) olarak bulunur (11). Her iki izomerik form; beyaz, pembe ve kırmızı şarapta bulunabilir (6,12). Cis izomerlerin, şarap oluşumu esnasında sentezlendiği düşünülmektedir (12,13).

Resveratrol sentezi olgunlaşmayla azalmaktadır. Trans-resveratrolün bitkilerdeki sentezi, mikrobiyal enfeksiyonla ve UV radyasyonla teşvik edilir. Üzümdeki resveratrol düzeyini Botrytis cinera fungusuna karşı gösterilen direnç belirlemektedir. Bu küfün infekte ettiği tek bir üzüm tanesinden kısa zamanda diğer üzüm taneleri de etkilenmektedir (14,15). Resveratrol fungal enfeksiyonlara ve UV radyasyona karşı p-coumaroyl-CoA ve malonyl-CoA'dan oluşturulur (3).



Trans Resveratrol

Cis- resveratrol

Şekil 1. Trans ve cis resveratrolün kimyasal yapıları

ŞARAPLARDAKİ KONSANTRASYONLARI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Resveratrolün varlığı farklı şarap çeşitlerinde belirlenmiştir. Şarapların konsantrasyon aralıkları, üretildikleri ülkelere göre geniş varyasyonlar göstermektedir (Tablo 1). Resveratrol konsantrasyonu üzerinde coğrafya, üzüm ve şarap çeşidi, botrytis enfeksiyonu ve şarap üretim teknikleri etkilidir (16). Bazı şarap üretim teknikleri; örneğin, uzun maserasyon süresi, malolaktik fermantasyon ve eskitme gibi işlemler, şaraptaki resveratrol içeriğine etki edebilirler.(4)

En önemli faktör, sıranın üzüm kabuklarıyla temas süresidir. Çünkü resveratrol meyve etinde değil, kabuğunda bulunur (16). Beyaz şarap üretiminde, sıra ve kabuk teması en az düzeyde olduğu için yukarıda da belirtildiği gibi beyaz şarapların resveratrol miktarları daha azdır.

Tablo1. Bazı şarapların resveratrol konsantrasyonları

Kaynak	Resveratrol konsantrasyonları	
ABD	Chardonnay	0.1 mg'a kadar
ABD (Kaliforniya)	Pinot noir	0,2-0,7
	Cabernet Sauvignon	< 0,09
	Merlot	3,5
Kuzey Amerika		0,1-0,2
Fransa (Bordeaux)		0,3-0,6
(Burgundy)	Pinot noir	0,4-2,0
(Beaujolais)	Gamay	3,2-3,6
İtalya (Verona Bölgesi)		0,05-0,8

Kaynak: Eremont (16)

konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu yönünde de bulgular vardır. Organik şaraplar; sentetik kimyasal gübre veya pestisit kullanmaksızın yetiştirilmiş üzümlerin sıralarından, sınırlı sayıda belirli katkıların düşük konsantrasyonlarda kullanılmasıyla üretilirler (17). Son yıllarda ilgi, trans-resveratrol üzerinde yoğunlaşmıştır (18,19, 20).Yapılan bir araştırmada 16 adet organik ve geleneksel şaraptaki ortalama trans-resveratrol konsantrasyonları sırasıyla; 5,6 mg/L ve 2,9 mg/L olarak belirlenmiştir. En yüksek konsantrasyon Fransa'nın Loire bölgesindeki bir organik şarapta saptanmıştır (14,5 mg/L). Organik şaraplardaki yüksek resveratrol miktarı organik şarapçılık teknikleri gereğince sentetik pestisit kullanılmamasından dolayı fitoaleksinin düzeyinin artışına bağlanmaktadır. (21). Bilindiği gibi fitoaleksinler fungisidal özelliklere sahiptir. (22). Ayrıca organik şarapların durultma işlemleri geleneksel şarap üretimine göre daha az olmakla birlikte, söz konusu şarapların berraklaşmasında dekanter, separatör, filtre, pektolitik enzim, bentonit, yumurta albumini, potasyum kazeinat gibi durultma maddeleri de kullanılabilir. Ancak bazı organik şarap üreticileri şaraplarının doğal yapısını korumak amacıyla teknolojik berraklaştırma uygulamalarına uzak durarak şaraplarının doğal sedimantasyon ile durulmasını tercih etmektedirler. Bu tür bir uygulamanın teknolojik berraklaşma sağlamasa da organik şaraplardaki resveratrol kaybını geleneksel şaraplara oranla daha azaltacağını söylemek mümkündür.

ANALİZ YÖNTEMLERİ

Resveratrolün biyolojik özelliklerinin incelenmesi çok düşük düzeyde birkaç stilben içeren kompleks karışımların analizini gerektirmektedir. Son yıllarda birkaç yöntem geliştirilmiş ve bu yöntemlerde, HPLC ve Gaz kromatografisi kullanılmıştır. Resveratrol analizlerinde HPLC kullanılan yöntemler daha sıklıkla tercih edilmektedir. Genellikle HPLC yöntemlerinde resveratrol analizi için C18 reverse faz kolonu, 307 ve 280 nm dalga boyları kullanılmaktadır (4). Analiz için doğrudan enjeksiyon yapılmaktadır (9).

RESVERATROLÜN KORONER KALP HASTALIKLARI VE KANSER ÜZERİNE ETKİLERİ

Yüksek kolesterol ve yüksek LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol, koroner kalp hastalıkları ve damar sertliği ile doğrudan ilişkilidir (23). Koroner kalp hastalığı 45 yaş ve üzerindeki yaş grubundakilerin başlıca ölüm nedenlerindedir. Erkeklerde ilk infarktüs 50' lerde, kadınlarda ise 60'larda ortaya çıkmaktadır (24). Damarlarda halkın kireçlenme olarak tanımladığı yüksek kolesterolden kaynaklanan ve kalp krizine yol açabilen damar tıkanmaları

şaraplarda bulunan çözünmüş haldeki polifenollerin olumlu etkileri ile önlenilmekte kalp hastalıklarına yakalanma riski azalmaktadır (25). Ortalama bir kırmızı şarap tüketiminin koroner kalp hastalıklarından kaynaklanan ölüm oranını düşürdüğü ve insanlardaki lipid seviyeleri üzerinde pozitif etkileri olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. (26, 27, 28, 29, 30, 31, 33). Burada ortalama şarap tüketimi günde 1-2 kadeh şarap karşılığı olarak kullanılmaktadır. Fransa'da yüksek hayvansal yağ diyetiyle beslenen insanların kalp hastalıklarının diğer toplumlara oranla düşük oluşu Fransız paradoksu olarak tanımlanmıştır. Bu durum Fransa'daki düzenli kırmızı şarap tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (34). Genelleme yapıldığında Akdeniz ülkelerinde kalp hastalıklarından kaynaklanan ölümler oldukça düşük oranda görülmektedir. İngiltere, Finlandiya ve İrlanda'da ise bu oran yükselmektedir (35). Kırmızı şarap tüketimi trombosit agregasyonunu ve koagülasyonunu inhibe ederek, trombosit agregasyonunu ve koagülasyonunu değiştirerek ya da lipoprotein metabolizmasını modüle ederek kalp hastalıklarının önlenmesinde rol oynayabilir (27, 28, 29, 30, 33, 36). Koroner kalp hastalıklarının önlenmesinde bir polifenol bileşiği olan resveratrol kardiovasküler sistemin yanısıra kanser üzerinde de koruyucu özelliklere sahiptir (10). Flavonoidler diyetimizde en çok bulunan polifenollerdir. Flavonoller mirisetin, fisetin, kuersetin ve kemferol tarafından temsil edilir (37). Kırmızı şarapla alınan flavonoidler LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein)'yi in vitro ve in vivo da inhibe eder (30, 38), trombosit agregasyonunu azaltır (39). Flavanoid bileşikler in vivo da superoksit anyonlar hidroksil radikaller ve lipid peroksidasyonu ile reaksiyona giren hidrojen vericilerdir. Buna ek olarak resveratrolün intrasellüler adezyon molekül 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1)'i inhibe ettiği belirlenmiştir. Polifenollerin kardiyovasküler sistemin yanısıra kanser üzerinde de koruyucu etkileri vardır. Flavonoidler in vitro'da kanser hücre gelişimini engellemiştir. Resveratrol cylooxygenaz-2 (COX-2) gen kopyasını inhibe eder. COX-2 kanser gelişimine yardımcı olan bir faktördür. Subbaramaiah et al (40) ve Maccarone et al (41) resveratrolün COX-2 aktivitesini ve COX-2 gen kopyasını inhibe ettiğini gözlemişlerdir. Antosiyaninlerin kültür edilmiş insan kolon kanser hücrelerinin (HCT-15) ve insan gastrik kanser hücreleri (AGS)'ne karşı in-vitro çalışmalarda tümörlerin gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (24). Sitokrom P 450 (CYP) karsinojenik östrojen metabolizmasındaki en önemli enzimlerden birisi olup çok halkalı aromatik hidrokarbonların kanser oluşumu öncesi metabolik aktivasyonuna katılır. Bu enzim insanlarda görülen değişik kanser türlerinde yüksek oranda hızlı bir şekilde bulunduğu bilinmektedir. Söz konusu enzim normal dokularda bulunmamakta ve değişik anti kanser ilaçlarının metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Öte yandan resveratrolün CYP1A1 ve CYP1B1 enzimlerinin inhibitörü olduğu ve bu suretle kanseri önlediği savunulmaktadır (42). Bir başka görüşe göre resveratrol CYP 1B1 enzimi vasıtasıyla kansere karşı çok etkin olan n Piceatannole dönüşmektedir (43). Bu yönde elde edilen gelişmeler ve alınan sonuçlar bilim adamlarını resveratrolün ilaç yapılması yönüne sevk etmiştir. Klinik çalışmalar farmösetik formda saflaştırılmış resveratrolün kanser tedavilerinde özellikle tütün bazlı kanser hastalıklarında kullanılacağına işaret etmektedir. Gelecekte tütün dumanının içerdiği Ahr (Arl Hidrokarbon ve Dioksin Reseptör) 'e daha fazla afinesite olan sentetik resveratrol türevlerinin gündemde olacağı düşünülmektedir (44).

SONUÇ

Şarabın insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri bilim insanlarının daima ilgisini çekmiştir. Bu doğrultuda yapılan araştırmalardan elde edilen bulgular günde 1-2 kadeh

şarap (özellikle kırmızı) tüketiminin günümüzde belirli kanser türlerini ve koroner kalp hastalıklarını önlemede etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak burada vurgulanması gereken konu şarabın bir ilaç olarak algılanmaması gerektiğidir.

KAYNAKLAR

- 1. Nonomura, S., Kanagawa, H. & Makimoto, A. 1963.** Chemical constituents of polygonaceous plants. Studies on the components of Ko-jokan (*Polygonum cuspidatum* SIEB et zucc). *Yakugaku Zasshi*, 83:983-988.
- 2. Soleas, G., Grass, L., Josephy, P. D. Goldberg, D. M. & Diamandis, E. P. 2002.** A comparison of four red wine polyphenols. *Clinical biochemistry*, 35, 119-124.
- 3. Langcake, P. & Pryce, R. J. 1976.** The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the *Vitaceae* as a response to infection or injury. *Physiol. plant., Pathol.* 9:77-86.
- 4. Siemann, H.E. & Creasy, L. L. 1992.** Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 43, 49-52.
- 5. La Torre, G. L., Lagana, G., Bellocco, E., Vilasi, F., Salvo, F. & Dugo, G. 2004.** Improvement on enzymatic hydrolysis of resveratrol glucosides in wine. *Food Chem.*, 42; 2077-2083.
- 6. Goldberg, D. M., Yan, J., Ng, E., Diamandis, E. P., Karumanchiri, A., Soleas, G. & Waterhouse, A. L. 1995.** A global survey of trans-resveratrol concentrations in commercial wines. *American Journal of Enology and Viticulture*, 46, 159-165.
- 7. Soleas, G. J., Diamandis, E.P. & Goldberg, D. M. 1997.** *Clinical biochemistry*, 30:91-113.
- 8. Lopez-Velez, M., Martinez-Martinez, F. & Del Valle-Ribes, C. 2003.** The study of phenolic compounds as natural antioxidants in wine. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43(3): 233-244.
- 9. Vacca, V., Leccis, L., Fenci, P., Pretti, L. & Farris, G. A. 1997.** Wine yeasts and resveratrol content. *Biotechnology Letters*, Vol.19. No.6. 497-498.
- 10. De Santi, C., Pietrabissa, A., Spisni, R., Mosca, F. & Pacifici, G. M. 2000.** Sulphation of resveratrol a natural compound present in wine and its inhibition by natural flavonoids. *Xenobiotica*, Vol: 30. No: 9, 857-866.
- 11. Vrhovsek, U., Wendelin, S. & Eder, R. 1997.** Effects of various vinification techniques on the concentration of cis- and trans resveratrol and resveratrol glucoside isomers in wine. *American Journal of Enology and Viticulture*, 48, 214-219.
- 12. Nevado, J. J. B., Salcedo, A. M. C. & Penavo, G. C. 1999.** Simultaneous determination of cis and trans-resveratrol in wines by capillary zone electrophoresis. *Analyst*, 124, 61-66.
- 13. Sato, M., Suzuki, Y., Okuda, T. & Yokotsuka, K. 1997.** Contents of their isomers in commercially available wines made from grapes cultivated in Japan. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 61, 1800-1805.
- 14. Baverasco, L., Fregoni, C., Cantu, E. & Trevisan, M. 1999.** Stilbene compounds from the grape wine to wine.. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 25, 57-63.
- 15. Bennet, R. C. & Wallsgrove, R. M. 1994.** Secondary metabolites in plant defence mechanisms. *Tansley Review*. No.72, *New Phytologist*, 127, 617-633.
- 16. Fremont, L. 1999.** Biological effects of resveratrol. *Life Sciences*, Vol.66, No.8, 663-673.
- 17. Yücel, U. 2000.** Geleneksel şarap üretiminde ekolojik yaklaşımlar. *Dünya Gıda Ocak*, 54-55.
- 18. Gu, X, Chu, Q., O'Dwyer, M. & Zeece, M. 2000.** Analysis of resveratrol in wine by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 881, 471-481.
- 19. Romero-Perez, A. I., Lamuela-Raventos, R. M., C, Andres Lacueva, C. & de La Torre-Boronat, M. C. 2001.** Method for the quantitative extraction of resveratrol and piceid isomers in grape berry skins. Effect of powdery mildew on the stilbene content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 210-215.
- 20. Rodriguez-Delgado, M. A., Gonzalez, G., Perez-Trujillo, J. P. & Garcia-Montelongo, F. J. 2002.** Trans-resveratrol in wines from the Canary Islands (Spanish) analysis by high performance liquid chromatography. *Food Chemistry*, 76, 371-375
- 21. Tintunen, S. & Lehtonen, P. 2001.** Distinguishing organic wines from normal wines on the basis of concentrations of phenolic compounds and spectral data. *Eur Food Res. Technol.*, 212;390-394
- 22. Riberau-Gayon, P., Dbordieu, D., Doneche, B. & Lonvaud, A. 2000.** *Handbook of Enology*. Vol.1, Wiley. London. 257.
- 23. Faustino, R. S., Sobrattee, S., Edel, A. L & Perce, G. N. 2003.** Comparative analysis of the phenolic content of selected Chilean, Canadian and American Merlot red wines. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 249, 11-19.
- 24. De Lorimer A. A. 2000.** Alcohol, wine and health. *The American journal of Surgery*, Vol.180
- 25. Aktan, N. 2000.** Bir yudum şarap. *Doğa Ofset*, 48 sayfa.
- 26. Bisson, L. F., Butzke, C. E. & Ebeler, S. E. 1995.** The role of moderate ethanol consumption in health and human nutrition. *American Journal of Tissue Reaction*, 17, 1-3.
- 27. Blond, J., Denis, M. & Bezaud, J. 1995.** Antioxidant action of resveratrol in lipid peroxidation. *Sciences des Aliments*, 15, 347-358.
- 28. Demrow, H. S., Slane, P. R. & Flots, J. D. 1995.** Administration of wine and grape juice inhibits *in vivo* platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation*, 91, 1182-1188.
- 29. Fitzpatrick, D. E., Hirschfield, S. L. & Coffey, R. G. 1993.** Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine, grapes and other plant products. *American Journal of Physiology*, 265, H774-H778.
- 30. Frankel, E. N., Kanner, J., German, J. B., Parks, E. & Kinsella, J. E. 1993.** Inhibition of oxidation of human low density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*. 341:454-457.
- 31. Fuhrman, B., Lavy, A. & Aviram, M. 1995.** Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein peroxidation. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61, 549-554.
- 32. Rimm, E. B., Giovannucci, E.L., Willett, W. C., Colditz, G. A., Ascherio, A., Rosner, B. & Stampfer, M. J. 1991.** Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*, 338, 464-468.
- 33. Seigneur, M., Bonnet, J., Dorian, B., Benchimol, D., Drouillet, F., Gouverneur, G., Larrue, J., Crockett, R., Boisseau, M., Ribereau-Gayon, P. & Bricaud, H. 1990.** Effect of the consumption of alcohol, white wine and red wine on platelet function and serum lipids. *Journal of applied and Viticulture*, 43, 49-52.
- 34. Ferraroni, M., Decarli, Franceschi, S. 1996.** Validity and reproducibility of alcohol consumption in Italy. *Int. J. Epidemiol.*, 25:775-82.
- 35. St Leger, A. S., Cochran, A. L. & Moore, F. 1979.** Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*, 1017-1020.
- 36. Bertelli, A. A., Giovannini, I., Gianessi, D., Migliori, M., Bernini, W., Fregoni, M. & Bertelli, A. 1995.** Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *International Journal of Enology and Viticulture*, 38, 65-68.
- 37. Hertog, M. G. L., Hollman, P.C.H. & Katan, M. B. 1992.** Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and nine fruits commonly consumed in the Netherlands. *J. Agric. Food Chem.*, 40: 2379-83.
- 38. Hollman, P. C. & Katan, M. B. 1997.** Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids. *in. Man. Biomed Pharmacother*, 51:305-10.
- 39. Landolfi, R., Moer, R. & Steiner, M. 1984.** Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Biochemistry Pharmacology*, 33:1525-1530.
- 40. Subbarmaiah, K., Chung, W. J., Michaluart, P., Telang, N., Tanabe, T. & Inoue, H. 1998.** Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 273: 21875-82.
- 41. Maccarrone, M., Lorenzon, T. & Guerrieri, P. 1999.** Resveratrol prevents apoptosis in K562 cells by inhibiting lipoxygenase activity. *Eur. J. Biochem.*, 265: 27-34.
- 42. Chun, Y. J. & Kim, S. 2003.** Discovery of cytochrome p450 1B1 inhibitors as New Promising anticancer agents. *Medicinal Research reviews*. Wiley Periodicals, Inc. Vol. 23, No.6, 657-668.
- 43. Potter, G. A., Patterson, L. H., Wanogho, E., Perry, P. J., Butler, P. C., Ljaz, T., Ruparella, K. C., Lamb, J. H., Farmer, P. B., Stanley, L. A., & M.D. Burke, 2002.** The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P 450 enzyme CYP 1B1. *British Journal of cancer*, 86: 774-778.
- 44. Savouret, J.F & Quesne, M. 2002.** Resveratrol and Cancer: A review. *Biomed Pharma cother*, 56: 84-87.