

ZYGMUNT ZDROJEWICZ¹, KINGA BELOWSKA-BIEN²

Resweratrol – działanie i znaczenie kliniczne

Resveratrol – Its Activity and Clinical Role

¹ Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM we Wrocławiu

² Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu

Streszczenie

Resweratrol jest polifenolem o budowie stylbenu, występującym w skórkach czerwonych owoców, w tym winogron, który w wyniku spożywania czerwonego wina może korzystnie wpływać na zdrowie. Resweratrol wykazuje szeroki zakres aktywności biologicznej i farmakologicznej zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Resweratrol ma działanie cytotoksyczne, przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe. Chroni serce, nerki, mózg, rdzeń kręgowy i inne narządy przed niedokrwieniem. Hamuje także aktywność cyklooksygenazy 1 i 2, ma też właściwości antyoksydacyjne. Może hamować proces inicjacji, promocji i progresji nowotworów (**Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 1051–1056**).

Słowa kluczowe: resweratrol, kancerogeneza.

Abstract

Resveratrol is a polyphenolic stilbene found in the skins of red fruits, including grapes, that may be responsible for some of health benefits ascribed to consumption of red wine. Resveratrol exhibits a wide range of biological and pharmacological activities both *in vivo* and *in vitro*. Resveratrol demonstrates cytotoxic, antifungal, antibacterial and antiviral activity. Resveratrol protects heart, kidneys, brain, spinal cord and other organs from ischemic injury. It inhibits also cyclooxygenase 1 and 2 (COX-1 and 2) and has antioxidant properties. It can also inhibit cancer initiation, promotion and progression (**Adv Clin Exp Med 2005, 14, 5, 1051–1056**).

Key words: resveratrol, cancerogenesis.

Wino jest najstarszym trunkiem spożywanym przez ludzi. Większość efektów jego działania jest oczywiście związana z zawartym w nim alkoholem. W miarę upływu czasu rozpoznawano inne substancje o korzystnym działaniu na organizm. Celem pracy jest przedstawienie wybranych najnowszych doniesień na temat resweratrolu – składnika wielu owoców i roślin o szerokim zakresie dobroczynnego działania na organizm człowieka.

Resweratrol (3,5,4'-trihydroksy-trans-stylben) występuje w winogronach, owocach morwy, orzechach ziemnych i innych licznych roślinach leczniczych. Ma działanie cytotoksyczne, przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i cytoprotekcyjne, a także chroni przed rozwojem procesów neurodegeneracyjnych. Resweratrol ma właściwości przeciwzapalne, nieselektywnie hamuje aktywność cyklooksygenazy 1 i 2 (COX-1 i COX-2).

Spożywanie soku winogronowego w ilości 600–1200 ml dziennie powoduje znaczące zwiększenie stężenia resweratrolu i jego metabolitów w surowicy krwi i w wydalonym moczu zarówno u ludzi, jak i u zwierząt (w odpowiednich dawkach) [1].

Resweratrol jest metabolizowany w ludzkich hepatocytach, w których z udziałem cytochromu P450 (CYP) przekształca się do dwóch głównych metabolitów: 3,5,3',4'-tetra-hydroksy-stylbenu i innego tetra-hydroksy-stylbenu nazywanego M1 [2]. Działanie inhibitorów cytochromu CYP1A2 znacząco zmniejsza liczbę powstających metabolitów resweratrolu, podobnie jak poddanie cytochromu działaniu przeciwciał przeciwko niemu skierowanych. Przekształcanie resweratrolu do jego metabolitów jest natomiast katalizowane przez rekombinowane ludzkie cytochromy CYP1A1 i CYP1B1.

Bertelli et al. przeanalizowali, w jaki sposób zawartość resweratrolu w winie wpływa na jego

zdolność do zapobiegania powstawaniu wolnych rodników hydroksylowych [3]. Analizie poddano regionalne czerwone wino o bardzo dużej zawartości resweratrolu i inne czerwone wino o znacznie mniejszej zawartości tego związku. Pierwsze wino charakteryzowało się znacznym działaniem antyoksydacyjnym, ale niewiele większym niż drugie badane wino. Sugeruje to, że resweratrol jest istotnym składnikiem czerwonych win hamującym powstawanie wolnych rodników, zwłaszcza hydroksylowych, ale nie jedynym. Prawdopodobnie resweratrol działa synergistycznie z innymi polifenolami o podobnych właściwościach.

Resweratrol ma właściwości fitoestrogenu. Ma działanie kardioprotekcyjne, zapobiega incydentom niedokrwinnym, nasila relaksację mięśni gładkich naczyń krwionośnych, ma właściwości ochronne w stosunku do śródbłonna naczyniowego, działa przeciwmiażdżycowo, hamuje oksydację LDL i agregację płytek krwi [4]. Buryanovsky et al. sugerują, że kardioprotekcyjne działanie resweratrolu wynika m. in. z hamowania aktywności reduktazy QR-2 (quinone reductase-2), co powoduje zwiększenie aktywności komórkowych enzymów antyoksydacyjnych i zwiększenie odporności komórek na stres oksydacyjny [5]. Poddanie kardiomiocytów wstępnemu działaniu resweratrolu, poprzedzającemu narażenie na stres oksydacyjny powoduje wzrost aktywności enzymów zapobiegających powstawaniu wolnych rodników i nasilenie syntezy tlenu azotu [6, 7]. Według Kaneidera et al. jedną z przyczyn kardioprotekcyjnego działania resweratrolu i innych polifenoli, np. kwercetyny, jest wpływ na proces agregacji płytek krwi, metabolizm nukleotydów adenozynowych w śródbłonnku naczyniowym i na metabolizm trombin [8].

Przeciwmiażdżycowe działanie resweratrolu potwierdzili w swoich doświadczeniach Fukao et al. [9]. W badaniu wykorzystano szczep myszy z genetyczną predyspozycją do miażdżycy, brakiem apolipoproteiny E i receptora dla LDL oraz z wyindukowanym uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego. Zwierzęta otrzymywały pokarm z dużą zawartością tłuszczów oraz z resweratrolem w dawce 9,6 lub 96 mg/kg m.c. przez 8 tygodni. Dynamika rozwoju zmian miażdżycowych była oceniana w aorcie, a powstawanie zakrzepów indukowano w tętnicy szyjnej wewnętrznej. Stwierdzono, że stężenie cholesterolu całkowitego i trójglicerydów nie zmieniło się w żadnej z grup, a w grupie otrzymującej resweratrol w dużej dawce zaobserwowano znaczące, około 30% zmniejszenie narastania zmian miażdżycowych w aorcie oraz około 25% zmniejszenie narastania zmian zakrzepowych w tętnicach szyjnych.

Działanie ochronne resweratrolu wobec uszkodzeń na tle niedokrwinnym było opisywane w przypadku serca, nerek i mózgowia, a w ostatnim czasie także jajników [10]. Kitziltepe et al. wykazali na modelu zwierzęcym, że leczenie resweratrolem królików poddawanych zabiegom naczyniowym w obrębie aorty z następowym niedokrwieniem rdzenia kręgowego, powikłanym paraplegią, powodowało zmniejszenie stresu oksydacyjnego w badanych tkankach i wzmożone wydzielanie tlenu azotu, co ma działanie ochronne wobec niedokrwienia [11]. Na podstawie analizy danych uzyskanych w poszczególnych grupach zwierząt otrzymujących resweratrol według różnych schematów autorzy wnioskują, że związek ten chroni rdzeń kręgowy przed powikłaniami niedokrwienia.

Pewne nadzieje łączy się obecnie z przeciwwapalnym działaniem resweratrolu, ale mechanizm tego działania wydaje się złożony. Resweratrol i kwercetyna hamują uwalnianie interleukiny 8 (IL-8), GMCSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) i ekspresję COX-2 w ludzkich komórkach nabłonkowych układu oddechowego [12]. Ani antagonist receptoru estrogenowego, ani antagonist glukokortykoidów nie zmniejsza efektu działania resweratrolu. Resweratrol i kwercetyna mają prawdopodobnie niesteroidowe działanie przeciwwapalne. Resweratrol hamuje podstawowe uwalnianie IL-8 z makrofagów pęcherzykowych pacjentów będących palaczami tytoniu i u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (p.o.ch.p.) o odpowiednio 94% i 88%, hamuje uwalnianie GM-CSF o 79% i 76% oraz hamuje uwalnianie cytokin.

W poszukiwaniu pochodnych resweratrolu selektywnie hamujących aktywność COX-2 zsyntetyzowano pochodne metoksyloowane i hydroksyloowane resweratrolu, a skuteczność ich działania oceniano za pomocą pomiarów stężeń prostaglandyny 2 (PGE-2) [13]. Większą selektywność stwierdzono w przypadku pochodnych hydroksyloowanych, zwłaszcza 3,3',4',5-tetra-trans-hydroksystylbenu i 3,3',4,4',5,5'-heksa-hydroksy-trans-stylbenu. Ich selektywność była nawet większa niż celekoksylu – selektywnego inhibitora COX-2 wprowadzonego w ostatnim czasie na rynek.

Przeciwwapalne działanie resweratrolu potwierdzono także w przypadku leczenia nieswoistego zapalenia błony śluzowej jelit u szczurów [14]. Resweratrol w dawce 5–10 mg/kg m.c./dobę znacząco zmniejszał nasilenie procesu zapalnego, nacieku neutrofilowy i aktywność cytokin.

Pośród licznych właściwości resweratrolu szczególną uwagę zwraca potencjalne działanie przeciwwirusowe, przede wszystkim anty-HIV, które mogłoby być wykorzystywane jako dodat-

kowy element terapii skojarzonej [15]. W organizmie ludzkim resweratrol jest metabolizowany do dwóch pochodnych glukuronidowych. Metabolity te uzyskano także za pomocą syntezy *in vitro* i porównano ich właściwości przeciwwirusowe i cytotoksyczne z właściwościami związku wyjściowego. O ile wykazano cytotoksyczne i przeciwwirusowe właściwości resweratrolu już w stężeniach równych 30 μmol , o tyle właściwości takich nie stwierdzono dla pochodnych resweratrolu nawet w stężeniach większych niż 300 μmol . Wang et al. zwracają jednak uwagę, że aktywność glukuronidów resweratrolu *in vitro* może nie odzwierciedlać ich aktywności *in vivo*, ponieważ dalsze losy tych związków w komórkach nie są jeszcze dokładnie znane.

Resweratrol hamuje replikację wirusa cytomegalii (CMV) przez blokowanie indukowanego wirusem pobudzenia receptora EGF (*epidermal growth factor*) i przekazywania sygnału przez kinazę fosfatydyloinozytolu-3 (IP-3) [16].

Wykazano, że 12,5% i 25% krem zawierający resweratrol, stosowany u myszy według określonych schematów i dostatecznie wcześniej, jest bardzo skuteczny w leczeniu zakażenia wirusem opryszczki (HSV-1) [17]. Krem z resweratrolem był równie skuteczny jak 5% krem z acyklowirem, a w przypadku zakażenia szczepem HSV-1, opornym na działanie acyklowiru, resweratrol nie tracił swojej skuteczności.

Resweratrol hamuje procesy inicjacji, promocji i progresji nowotworowej. Po analizie ekspresji 2059 genów, potencjalnie związanych z rozwojem komórek raka nerki, poddanych działaniu resweratrolu, stwierdzono, że przez wpływ na ekspresję tych genów, pośrednio lub bezpośrednio związanych z hamowaniem wzrostu komórek i przyspieszaniem ich śmierci, resweratrol może mieć znaczenie jako silny czynnik przeciwnowotworowy, którego działanie zależy od dawki [18].

Fulda et al. donoszą, że resweratrol jest silnym czynnikiem uwrażliwiającym komórki na działanie chemioterapeutyków stosowanych powszechnie w schematach leczenia onkologicznego, np. w leczeniu raka płuca [19, 20]. Wstępne leczenie resweratrolem powoduje, według autorów, hamowanie cyklu komórkowego w fazie S, co sprzyja indukcji apoptozy komórkowej wywoływanej przez stosowane leki. Założenia te potwierdza także Fuggetta et al., którzy wyizolowali trzy linie komórek czerniaka złośliwego o różnym stopniu oporności na chemioterapeutyki, poddali je działaniu resweratrolu i stwierdzili znaczące zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych i zaburzenia cyklu komórkowego powodujące uwrażliwienie na standardowe leczenie [21]. Autorzy sugerują, że resweratrol może stać się jednym z leków

stosowanych w zaawansowanych przypadkach czerniaka złośliwego.

Baatout et al. wykazali, że resweratrol nie tylko zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków, ale także, działając w dużych dawkach, uwrażliwia komórki raka szyjki macicy, przewlekłej białaczki szpikowej i *myeloma multiforme* na promieniowanie X [22].

Resweratrol przez swoje właściwości fitoestrogenu reguluje ekspresję licznych genów związanych z rozwojem raka piersi, w tym genu supresorowego BRCA1 [23]. Zdaniem Laux et al. resweratrol indukuje apoptozę komórek raka piersi przez działanie z białkiem p-53 [24]. Spośród nielicznych doniesień na temat skuteczności resweratrolu na nowotwory wieku dziecięcego uwagę zwraca doniesienie Liontas et al. Ich spostrzeżenia dotyczące resweratrolu są podobne jak Laux et al., ale dotyczą *neuroblastoma*, agresywnego nowotworu, który w zaawansowanych stadiach ma szczególnie złe rokowania [25]. Bruno et al. zaobserwowali korzystny wpływ resweratrolu na leczenie chłoniaka B-komórkowego [26], Gao et al. na raka prostaty [27], Wang et al. na *medulloblastoma* [28], a Jazirehi et al. na *non-Hodgkin lymphoma* [29].

Resweratrol chroni komórki nabłonka oddechowego przed toksycznym i kancerogennym działaniem wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, a mechanizm tego działania jest związany z wpływem resweratrolu na aktywność cytochromów P450 (CYP1A1 i CYP1B1) [30].

Badając przeciwnowotworowe właściwości resweratrolu w stosunku do komórek raka jajnika, Opipari et al. stwierdzili, że zmiany morfologiczne i biochemiczne zachodzące w komórkach sugerują raczej proces autofagocytozy niż apoptozy [31]. Proces ten może być drugim, niezależnym od apoptozy, mechanizmem śmierci komórkowej indukowanej przez resweratrol.

Ciekawe i obiecujące są wyniki amerykańskich doświadczeń, w których wykazano, że resweratrol stosowany w postaci kremów na skórę myszy zapobiega uszkodzeniom związanym z narażeniem na promieniowanie ultrafioletowe (UVB) [32]. U podstaw tego działania leży oddziaływanie resweratrolu z kinazami związanymi z cyklina – cdk (*cyclin-dependent kinase*) – 2, 4. i 6., z cykliną D1 i D2 i kinazą MAPK (*mitogen activated protein kinase*) oraz inhibitorem kinaz – WAF1/p21.

Mimo licznych właściwości resweratrolu, m. in. onkoprotekcyjnych, stwierdzono, że podawanie szczurom powoduje liczne skutki uboczne [33]. Zwierzętom podawano 0,3; 1 i 3 g/kg m.c. resweratrolu dziennie przez 4 tygodnie. Najwięcej działań niepożądanych stwierdzono po stosowaniu największej dawki. Należały do nich przede wszystkim: utrata apetytu i masy ciała, zwiększo-

ne stężenie kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej, bilirubiny całkowitej i albuminy w surowicy krwi, a także zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu i liczby erytrocytów oraz leukocytoza. Stwierdzono także histopatologiczne zmiany w nerkach i pęcherzyku żółciowym o typie hiperplazji. U zwierząt otrzymujących resweratrol w dawce dobowej 1 g/kg m.c. stwierdzono jedynie zmniejszenie masy ciała (tylko u samic) i leukocytozę (tylko u samców). U zwierząt otrzymujących najmniejszą dawkę nie stwierdzono ubocznych objawów leczenia w czasie trwania badania.

Wyniki badań sugerują, że resweratrol może mieć silne właściwości ochronne w stosunku do komórek centralnego układu nerwowego i chronić je przed toksycznym działaniem β -amyloidu [34]. Poddanie szczurzych komórek hipokampa działaniu resweratrolu na każdym etapie leczenia znacząco osłabiało toksyczność β -amyloidu, rezultat zależał od zastosowanej dawki i był najbardziej wyrażony przy stężeniu resweratrolu 25 μ mol. Prawdopodobnie u podstaw tego zjawiska leży aktywacja kinazy C. Podobnego zdania są Savaskan et al., którzy uważają, że działanie neuroprotekcyjne resweratrolu wynika głównie z aktywowania układów zapobiegających działaniu wolnych rodników, w tym glutationu [35]. Resweratrol chroni też komórki mikrogleju przed działaniem wolnych rodników tlenowych [36].

Ciekawych wyników dostarczyły doświadcze-

nia Seidmana et al., którzy postanowili zbadać, czy resweratrol może chronić narząd słuchu przed szkodliwym wpływem stresu oksydacyjnego wywołanego hałasem [37]. Badaniu poddano dziesięć szczurów, które podzielono na dwie grupy: pierwsza otrzymywała do picia roztwór 430 μ g resweratrolu/kg m.c./dobę przez siedem dni; druga grupa otrzymywała wodę. Szczurom z obu grup wykonano pomiary słuchowych potencjałów wywołanych (3, 6, 9, 12 i 18 kHz), a po 21 dniach zwierzęta poddano 24-godzinnemu działaniu hałasu o natężeniu 105 dB i częstotliwości dźwięku 4500–9000 Hz. Pomiary potencjałów wykonano: natychmiast po ustaniu działania hałasu, po trzech i siedmiu dniach oraz po czterech tygodniach po ekspozycji. Analiza wyników wykazała, że u szczurów przyjmujących resweratrol zaburzenia słyszenia były znacząco mniejsze niż w grupie kontrolnej, zwłaszcza przy częstotliwości 6 i 9 kHz. Autorzy wnioskują, że resweratrol może zapobiegać utracie słuchu związanej z niedokrwieniem, hałasem lub wiekiem.

Przedstawione doniesienia wskazują, że resweratrol jako składnik wielu powszechnie spożywanych produktów, w tym czerwonego wina, skupił na sobie uwagę badaczy ze względu na szerokie spektrum działania. Niewątpliwie każdy z przedstawionych aspektów działania resweratrolu wymaga dalszych badań, ale nie ulega wątpliwości, że wstępne wyniki są obiecujące, zwłaszcza jeśli chodzi o przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe działanie tego związku.

Piśmiennictwo

- [1] Meng X, Maliakal P, Lu H, Lee MJ, Yang CS: 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, 25, 52, 4, 935–942.
- [2] Piver B, Fer M, Vitrac X, Merillon JM, Dreano Y, Berthou F, Lucas D: Involvement of cytochrome P450 1A2 in the biotransformation of trans-resveratrol in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 2004, 15, 68, 4, 773–782.
- [3] Bertelli A, Falchi M, Lo Scalzo R, Morelli R: EPR evaluation of the antiradical activity of wines containing high concentrations of resveratrol. *Drugs Exp Clin Res* 2004, 30, 3, 111–115.
- [4] Hao HD, He LR: Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol. *J Med Food* 2004, 7, 3, 290–298.
- [5] Buryanovskyy L, Fu Y, Boyd M, Ma Y, Hsieh TC, Wu JM, Zhang Z: Crystal structure of quinone reductase 2 in complex with resveratrol. *Biochemistry* 2004, 14, 43, 36, 11417–11426.
- [6] Cao Z, Li Y: Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury. *Eur J Pharmacol* 2004, 5, 489, 1–2, 39–48.
- [7] Hung LM, Su MJ, Chen JK: Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Free Radic Biol Med* 2004, 15, 36, 6, 774–781.
- [8] Kaneider NC, Mosheimer B, Reinisch N, Patsch JR, Wiedermann CJ: Inhibition of thrombin-induced signaling by resveratrol and quercetin: effects on adenosine nucleotide metabolism in endothelial cells and platelet-neutrophil interactions. *Thromb Res* 2004, 114, 3, 185–194.
- [9] Fukao H, Ijiri Y, Miura M, Hashimoto M, Yamashita T, Fukunaga C, Oiwa K, Kawai Y, Suwa M, Yamamoto J: Effect of trans-resveratrol on the thrombogenicity and atherogenicity in apolipoprotein E-deficient and low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004, 15, 6, 441–446.
- [10] Hascalik S, Celik O, Turkoz Y, Hascalik M, Cigremis Y, Mizrak B, Yologlu S: Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, protects from ischemia-reperfusion damage of the ovaries. *Gynecol Obstet Invest* 2004, 57, 4, 218–223.

- [11] **Kiziltepe U, Turan NN, Han U, Ulus AT, Akar F:** Resveratrol, a red wine polyphenol, protects spinal cord from ischemia-reperfusion injury. *J Vasc Surg* 2004, 40, 1, 138–145.
- [12] **Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RH, Ito K, Russell RE, Barnes PJ:** Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, 287, 4, 774–783.
- [13] **Murias M, Handler N, Erker T, Pleban K, Ecker G, Saiko P, Szekeres T, Jager W:** Resveratrol analogues as selective cyclooxygenase 2 inhibitors: synthesis and structure – activity relationship. *Bioorg Med Chem* 2004, 1, 12, 21, 5571–5578.
- [14] **Martin AR, Villegas I, La Casa C, de la Lastra CA:** Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats. *Biochem Pharmacol* 2004, 1, 67, 7, 1399–1410.
- [15] **Wang LX, Heredia A, Song H, Zhang Z, Yu B, Davis C, Redfield R:** Resveratrol glucuronides as the metabolites of resveratrol in humans: characterization, synthesis, and anti-HIV activity. *J Pharm Sci* 2004, 93, 10, 2448–2457.
- [16] **Evers DL, Wang X, Huang SM, Huang DY, Huang ES:** 3,4',5-Trihydroxy-trans-stilbene (resveratrol) inhibits human cytomegalovirus replication and virus-induced cellular signaling. *Antiviral Res* 2004, 63, 2, 85–95.
- [17] **Docherty JJ, Smith JS, Fu MM, Stoner T, Booth T:** Effect of topically applied resveratrol on cutaneous herpes simplex virus infections in hairless mice. *Antiviral Res* 2004, 61, 1, 19–26.
- [18] **Shi T, Liou LS, Sadhukhan P, Duan ZH, Novick AC, Hissong JG, Almasan A, DiDonato JA:** Effects of Resveratrol on Gene Expression in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2004, 21, 3, 9.
- [19] **Fulda S, Debatin KM:** Sensitization for anticancer drug – induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol. *Oncogene* 2004, 2, 23, 40, 6702–1671.
- [20] **Kubota T, Uemura Y, Kobayashi M, Taguchi H:** Combined effects of resveratrol and paclitaxel on lung cancer cells. *Anticancer Res* 2003, 23, 5A, 4039–4046.
- [21] **Fuggetta MP, D'Atri S, Lanzilli G, Tricarico M, Cannavo E, Zambruno G, Falchetti R, Ravagnan G:** *In vitro* antitumour activity of resveratrol in human melanoma cells sensitive or resistant to temozolomide. *Melanoma Res* 2004, 14, 3, 189–196.
- [22] **Baatout S, Derradji H, Jacquet P, Ooms D, Michaux A, Mergeay M:** Enhanced radiation-induced apoptosis of cancer cell lines after treatment with resveratrol. *Int J Mol Med* 2004, 13, 6, 895–902.
- [23] **Le Corre L, Fustier P, Chalabi N, Bignon YJ, Bernard-Gallon D:** Effects of resveratrol on the expression of a panel of genes interacting with the BRCA1 oncosuppressor in human breast cell lines. *Clin Chim Acta* 2004, 344, 1–2, 115–121.
- [24] **Laux MT, Aregullin M, Berry JP, Flanders JA, Rodriguez E:** Identification of a p53-dependent pathway in the induction of apoptosis of human breast cancer cells by the natural product, resveratrol. *J Altern Complement Med* 2004, 10, 2, 235–239.
- [25] **Liontas A, Yeger H:** Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma. *Anticancer Res* 2004, 24, 2B, 987–998.
- [26] **Bruno R, Ghisolfi L, Priulla M, Nicolin A, Bertelli A:** Wine and tumors: study of resveratrol. *Drugs Exp Clin Res* 2003, 29, 5–6, 257–261.
- [27] **Gao S, Liu GZ, Wang Z:** Modulation of androgen receptor – dependent transcription by resveratrol and genistein in prostate cancer cells. *Prostate* 2004, 1, 59, 2, 214–225.
- [28] **Wang Q, Li H, Wang XW, Wu DC, Chen XY, Liu J:** Resveratrol promotes differentiation and induces Fas-independent apoptosis of human medulloblastoma cells. *Neurosci Lett* 2003, 13, 351, 2, 83–86.
- [29] **Jazirehi AR, Bonavida B:** Resveratrol modifies the expression of apoptotic regulatory proteins and sensitizes non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma cell lines to paclitaxel – induced apoptosis. *Mol Cancer Ther* 2004, 3, 1, 71–84.
- [30] **Berge G, Ovrebø S, Botnen IV, Hewer A, Phillips DH, Haugen A, Møllerup S:** Resveratrol inhibits benzo[a]pyrene-DNA adduct formation in human bronchial epithelial cells. *Br J Cancer* 2004, 19, 91, 2, 333–338.
- [31] **Opipari AW Jr, Tan L, Boitano AE, Sorenson DR, Aurora A, Liu JR:** Resveratrol – induced autophagocytosis in ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2004, 15, 64, 2, 696–703.
- [32] **Reagan-Shaw S, Afaq F, Aziz MH, Ahmad N:** Modulations of critical cell cycle regulatory events during chemoprevention of ultraviolet B-mediated responses by resveratrol in SKH-1 hairless mouse skin. *Oncogene* 2004, 1, 23, 30, 5151–5160.
- [33] **Crowell JA, Korytko PJ, Morrissey RL, Booth TD, Levine BS:** Resveratrol – Associated Renal Toxicity. *Toxicol Sci* 2004, 82, 2, 614–619.
- [34] **Han YS, Zheng WH, Bastianetto S, Chabot JG, Quirion R:** Neuroprotective effects of resveratrol against beta-amyloid – induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C. *Br J Pharmacol* 2004, 141, 6, 997–1005.
- [35] **Savaskan E, Olivieri G, Meier F, Seifritz E, Wirz-Justice A, Müller-Spahn F:** Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity. *Gerontology* 2003, 49, 6, 380–383.
- [36] **Lorenz P, Roychowdhury S, Engelmann M, Wolf G, Horn TF:** Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells. *Nitric Oxide* 2003, 9, 2, 64–76.
- [37] **Seidman M, Babu S, Tang W, Naem E, Quirk WS:** Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129, 5, 463–470.

Adres do korespondencji:

Zygmunt Zdrojewicz
Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-637 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.11.2004 r.

Po recenzji: 13.12.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 13.12.2004 r.

Received: 24.11.2004

Revised: 13.12.2004

Accepted: 13.12.2004