

---

# **Papel del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer**

## **Revisión bibliográfica**

---

*Propuesta Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

---

Autora: Lucía Cazorla Poderoso

Directora: Alicia Calleja

---

Octubre 2019-Febrero 2020



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

# ÍNDICE

RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 RESVERATROL Y CÁNCER .....	11
2. OBJETIVOS .....	13
2.1 OBJETIVO GENERAL .....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	13
2.3 PREGUNTAS INVESTIGABLES .....	14
3. METODOLOGÍA .....	14
3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	14
3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	14
3.3 SISTEMA DE LECTURA CRÍTICA .....	15
4. RESULTADOS .....	17
4.1 ENSAYOS CLÍNICOS.....	17
4.1.1 Ensayos clínicos resveratrol e inmunología .....	18
4.1.2 Ensayos clínicos resveratrol y cáncer de próstata .....	21
4.1.3 Ensayos clínicos resveratrol y cáncer colorrectal .....	24
4.1.4 Ensayos clínicos resveratrol y cáncer de mama .....	27
4.1.5 Ensayos clínicos resveratrol y mieloma múltiple .....	28
5. DISCUSIÓN .....	29
6. APLICABILIDAD Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	32
7. CONCLUSIONES .....	35
8. BIBLIOGRAFÍA.....	37

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

**BRPC:** Cáncer de Próstata Bioquímicamente Recurrente

**CA15.3:** antígeno carbohidratado 15.3

**CDI:** Carcinoma Ductal Infiltrante

**CDRe:** Cuaderno de Recogida de Datos electrónico

**COX-2:** ciclooxigenasa-2

**CTCAE:** Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos

**DM:** Ductoscopia Mamaria

**EC:** Ensayo Clínico

**HBP:** Hiperplasia Prostática Benigna

**HPLC:** Cromatografía Líquida de Alta Presión

**IAEC:** Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer

**INE:** Instituto Nacional de Estadística

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**MALAT1:** Transcrito 1 del Adenocarcinoma de Pulmón Asociado a Metástasis no codificante

**MAPK:** Proteínas Quinasas Activadas por Mitógenos

**MCP-1:** Proteína Quimioatrayente Monocito

**MM:** Mieloma Múltiple

**MPX:** extracto de piel de uva muscadine

**PET-TAC:** Topografía por Emisión de Positrones

**PG:** prostaglandina

**PSA:** Antígeno Prostático Específico

**PSADT:** Tiempo de Duplicación del PSA

**RNM:** Resonancia Magnética Nuclear

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

**SIRT1:** enzima Sirtuina 1

**SRT501:** resveratrol micronizado

**TFM:** Trabajo Final de Máster

**TNF- $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$

**UV:** ultravioleta

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química flavonoides .....	10
<b>Figura 2.</b> Estructura química del resveratrol .....	11
<b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo de selección de artículos .....	16
<b>Tabla 1.</b> Resumen resultados ensayos clínicos .....	18-19

## RESUMEN

El cáncer es un problema sanitario mundial de gran magnitud e impacto debido a su incidencia y mortalidad. Los agentes quimioterapéuticos convencionales son muy agresivos y están asociados con efectos secundarios graves en los pacientes, por lo tanto, los investigadores están tratando de encontrar un agente alternativo que sea efectivo contra el cáncer y menos tóxico. El resveratrol, una fitoalexina polifenólica natural, ha demostrado efectos prometedores en la inhibición de la proliferación y la progresión del cáncer en varios tipos de tumores. Sin embargo, sus mecanismos moleculares y aplicaciones en quimioterapia aún no se han determinado por completo.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica basada en la mejor evidencia científica disponible sobre los efectos beneficiosos del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer. Se ha realizado una búsqueda de estudios que tuvieran en cuenta el impacto del resveratrol sobre el cáncer y cumplieran los criterios de inclusión. Nueve ensayos clínicos se incluyeron en la revisión por cumplir con estos criterios. En este trabajo se resumen los efectos anticancerígenos del resveratrol, su eficacia en varios tipos de cánceres y su tolerancia y seguridad.

Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos seleccionados son prometedores, en su mayoría, en cuanto a los efectos beneficiosos del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer. Sin embargo, se necesita más investigación clínica para aportar resultados más concluyentes sobre la eficacia terapéutica del resveratrol en el tratamiento del cáncer.

**Palabras clave:** “Revisión”, “polifenoles”, “resveratrol”, “cáncer”, “prevención” y “tratamiento”.

## ABSTRACT

Cancer is a global health problem of great magnitude and impact due to its incidence and mortality. Conventional chemotherapeutic agents are very aggressive and are associated with serious adverse effects in patients, therefore researchers are trying to find an alternative agent that could be effective against cancer as well as less toxic.

Resveratrol, a natural polyphenolic phytoalexin, has shown promising effects in inhibiting proliferation and cancer progression in several types of tumors. However, its molecular mechanisms and applications in chemotherapy have yet to be fully determined. The objective of this work is to carry out a bibliographic review based on the best scientific evidence available on the beneficial effects of resveratrol in prevention and treatment of cancer. A search for studies has been performed that had taken into account the impact of resveratrol on cancer and met the inclusion criteria. Nine clinical trials have been included in the review for meeting these criteria. This work summarizes the anticancer effects of resveratrol, its effectiveness in various types of cancers and its tolerance and safety.

The results obtained from the selected clinical trials are promising, for the most part, in terms of the beneficial effects of resveratrol in prevention and treatment of cancer. However, it seems necessary to carry out more clinical studies to be able to provide more conclusive results of the therapeutic efficacy of resveratrol in cancer treatment.

**Key words:** “Review”, “polyphenols”, “resveratrol”, “cancer”, “prevention” and “treatment”.



## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es uno de los problemas de salud pública de mayor impacto y preocupación de nuestros tiempos. Es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo, siendo la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, y la principal causa de muerte prematura<sup>1,2,3</sup>.

Según las últimas estimaciones mundiales de la incidencia y mortalidad de 36 cánceres (GLOBOCAN 2018) publicadas por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), en 2018 hubo 18,1 millones de personas diagnosticadas de esta enfermedad y 9,6 millones de defunciones. Esta incidencia ha ido progresivamente en ascenso principalmente por el crecimiento de la población mundial, de la esperanza de vida, de los nuevos métodos de detección precoz y los estilos de vida poco saludables<sup>2</sup>. Las predicciones para esta patología no son esperanzadoras ya que se prevé que el número de nuevos casos aumentará en las próximas dos décadas a 29,5 millones, y que en 2030 el número de defunciones ascenderá a 13 millones, siendo las tres cuartas partes en países de bajos y medios ingresos<sup>1,2</sup>.

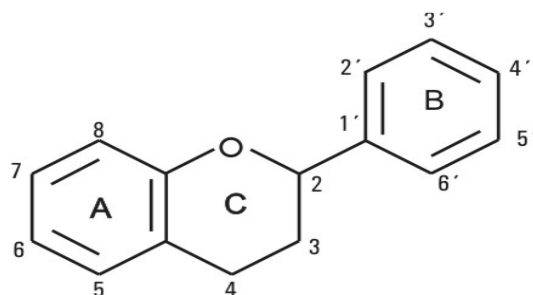
En la actualidad, el cáncer de pulmón es el tumor más frecuente en el mundo y supone la primera causa de muerte en pacientes adultos, con 2,1 millones de personas diagnosticadas en 2018 y 1,8 millones de muertes. Seguido, en términos de incidencia por el cáncer de mama, de próstata y colorrectal. Y en términos de mortalidad, por el cáncer colorrectal, el gástrico y el de hígado<sup>1,2,3</sup>.

En España, de acuerdo con la última información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística (INE), las enfermedades oncológicas suponen la segunda causa de mortalidad global después de las enfermedades del sistema circulatorio, y la primera causa de muerte en varones<sup>3</sup>. Según los datos publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en el informe de 2019, el tumor más prevalente en hombres fue el cáncer de próstata y en mujeres el de mama seguido en ambos casos del cáncer colorrectal. La neoplasia responsable del mayor número de muertes, en ambos sexos, fue el cáncer de pulmón, seguido del cáncer colorrectal<sup>3</sup>.

Según la SEOM, el cáncer se puede definir como un grupo de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento incontrolado y excesivo de las propias células corporales que se diseminan e invaden sin control cualquier órgano o tejido<sup>4</sup>. Esta enfermedad se origina como consecuencia de determinados factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que provocan la activación de los oncogenes y/o la inactivación de los genes supresores de tumores, lo que conlleva una serie de modificaciones genéticas en la célula<sup>5</sup>. Los principales factores de riesgo extrínsecos del cáncer son el consumo de tabaco y alcohol, el estrés, la inactividad física y la alimentación inadecuada. Por tanto, cabe destacar, que entre el 30 y el 50% de los casos de cáncer se podrían evitar, aplicando estrategias preventivas de base científica que redujeran dichos factores de riesgo modificables<sup>4,5</sup>.

El papel de la dieta en la prevención del cáncer es ampliamente conocido, de hecho, varios estudios epidemiológicos han descrito la relación inversa del consumo de frutas y verduras, y algunos tipos de cánceres<sup>6-8</sup>. Se han relacionado los efectos beneficiosos de estos alimentos con su alto contenido en sustancias bioactivas, fitoquímicas o fitonutrientes, entre los que se encuentran los compuestos fenólicos como flavonoides, cumarinas, taninos, lignanos, quinonas, etc<sup>9-11</sup>. Los compuestos fenólicos más abundantes en la dieta humana son los flavonoides (60%) y los ácidos fenólicos (30%)<sup>11</sup>.

Los flavonoides son los más investigados por sus numerosos efectos terapéuticos. Se encuentran ampliamente distribuidos en frutas (uva, limón, naranja, cerezas, fresas, etc.), verduras (cebolla, ajo, espinacas, brócoli, pimiento, etc.), nueces, cerveza, vino, cacao, té verde, té negro y soja. También están en extractos de plantas como arándano, ginkgo biloba o cardo-mariano<sup>12</sup>. Son compuestos fenólicos de bajo peso molecular cuya estructura básica (flaván) consta de dos grupos fenilo (A y B) unidos por un puente de tres carbonos que forma un anillo heterocíclico oxigenado (anillo C)<sup>12</sup>.



**Figura 1. Estructura química flavonoides**

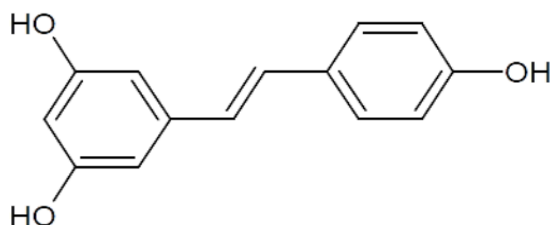
En los últimos años el interés por la ingesta de flavonoides ha crecido debido a que se les ha atribuido numerosos efectos beneficiosos para la salud. En los seres humanos destacan principalmente por sus propiedades antioxidantes, y efectos antimutagénicos y anticarcinogénicos<sup>13-15</sup>.

Su actividad antioxidante, está relacionada con su capacidad para quelar metales y captar radicales libres<sup>16</sup>. Por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, la aterosclerosis o el cáncer<sup>11,15,17,18</sup>. Su actividad como agentes quimiopreventivos se produce como consecuencia de modular la acción de ciertas proteínas implicadas en la generación de células tumorales. También tienen capacidad para inducir la apoptosis, la detención del ciclo celular y la progresión del cáncer, evitando la aparición de metástasis<sup>19,20</sup>. Por estos motivos, su consumo se ha relacionado con un menor riesgo de padecer cáncer de pulmón, de colon, de próstata y de mama<sup>21-25</sup>.

Además de estas propiedades, se ha descrito su efecto antiinflamatorio (modifican la síntesis de eicosanoides), efecto antitrombótico (previenen la agregación plaquetaria) y previenen la formación de la placa de ateroma (protegen a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación)<sup>17,18, 26</sup>.

El resveratrol es un compuesto polifenólico natural que pertenece a la familia de los estilbenos, sintetizado por las plantas como una fitoalexina que se activa bajo condiciones de estrés como la radiación ultravioleta o infecciones por patógenos. Su estructura química, 3,4,5-trihidroxiestilbeno, consta de dos anillos aromáticos que están unidos por un puente metilénico. El resveratrol se encuentra principalmente en la piel de

las uvas, arándanos, frambuesas y moras. Presenta dos isómeros, cis-resveratrol y trans-resveratrol, el segundo es el más estudiado por ser la forma más estable y al que se le han asociado propiedades anticancerígenas más potentes y se encuentra en mayor proporción en las uvas rojas y el vino tinto<sup>27</sup>.



**Figura 2. Estructura química del resveratrol**

La biodisponibilidad oral y vida media plasmática del resveratrol es muy baja por su rápido metabolismo vía enzimas de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) y II (conjugación y glucuronización) del metabolismo. Hasta el momento se ha descubierto que este polifenol ayuda a prevenir las enfermedades cardiovasculares, posee propiedades antiinflamatorias, antitumorales y anticancerígenas, mejora de la sensibilidad a la insulina y reduce el envejecimiento relacionado con el declive neurocognitivo como la enfermedad del Alzheimer y la enfermedad del Parkinson<sup>27</sup>.

En el presente trabajo se va a profundizar en el papel de los flavonoides de la uva, resveratrol y derivados, en la prevención de determinados tipos de cánceres, ya que la correlación positiva evidenciada en distintos estudios entre una dieta rica en flavonoides y un menor riesgo de padecer determinados cánceres conduce a la cuestión de que podrían tener un papel importante contra esta patología.

### **1.1. RESVERATROL Y CÁNCER**

Los estudios clínicos del resveratrol en humanos son limitados, pero se ha encontrado una gran cantidad de evidencias de sus efectos beneficiosos en estudios in vitro y en animales. Estas propiedades beneficiosas, como se ha comentado anteriormente, incluyen propiedades anticancerígenas, neuroprotectoras, cardioprotectoras, antioxidantes, antiangiogénicas y antiinflamatorias<sup>27</sup>.

El resveratrol es capaz de bloquear la activación de carcinógenos y aumentar su detoxificación a través de la inhibición de las enzimas de fase I y II del metabolismo. Además, modula el ciclo celular, induce la apoptosis y bloquea de la invasión celular y metástasis. Otro aspecto importante del resveratrol es que es capaz de hacer más susceptibles a las células tumorales a la quimioterapia.

La apoptosis es una muerte celular programada que juega un papel muy importante en la prevención del cáncer, ya que la inhibición de este proceso conduce a una proliferación celular incontrolada que puede desencadenar trastornos autoinmunes y cáncer. Las células tumorales son capaces de evitar la apoptosis por sobreexpresar proteínas antiapoptóticas como Bcl-2, o por una baja expresión de proteínas proapoptóticas como p21 o Bax. Ambas proteínas están reguladas por el gen supresor de tumores p53. Este oncogén supresor de tumores es fundamental en la prevención del cáncer porque está involucrado en varios mecanismos de detención del ciclo celular incluyendo apoptosis, la integridad del genoma y la reparación del ADN. Se encuentra en bajas concentraciones en las células normales salvo que en respuesta a situaciones de estrés (radiación, productos químicos, virus, etc.) aumenten. El resveratrol induce la apoptosis p53 dependiente o p53 independiente. Promueve acción proapoptótica de p53 al inducir su acetilación y fosforilación de p53 en los extremos amino y carboxilo terminal en células cancerígenas<sup>28</sup>.

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), ERK1/2, están implicadas en cascadas de señalización que al ser activadas juegan un papel muy importante en procesos celulares como la proliferación, diferenciación, desarrollo, migración y apoptosis. El resveratrol, a bajas concentraciones, se une al receptor asociado a la integrina  $\alpha V\beta 3$  y activa la cascada de señalización ERK1/2, induciendo la apoptosis de células tumorales. Por el contrario, a altas concentraciones de resveratrol esta cascada de señalización se inhibe<sup>27,29</sup>.

La activación de ERK1/2 regula la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Esta enzima es inducida por agentes proinflamatorios, citocinas y factores de crecimiento en procesos inflamatorios y carcinogénesis. COX-2 está asociada con la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, angiogénesis, mecanismos invasivos y metástasis. El tratamiento con resveratrol ha demostrado una disminución de la expresión de la COX-2

de una manera dependiente de la concentración, lo que sugiere la participación de mecanismos antiinflamatorios. Estudios in vivo han demostrado los estos efectos antitumorales del resveratrol en cáncer de mama, esófago, intestino y piel<sup>27,29</sup>.

Otra vía por la que el resveratrol induce la apoptosis es mediante la inhibición de la vía mTOR, lo que conlleva a la activación de AMPK. AMPK tiene un rol general en coordinar el crecimiento y el metabolismo celular, actúa como sensor metabólico que permite cambios adaptativos durante el crecimiento, diferenciación y cambios bajo condiciones de estrés en la célula<sup>30</sup>.

El resveratrol también actúa sobre la transcripción de genes SIRT, que codifican las sirtuinas (histonas deacetilasas NAD-dependientes), la cual se ve aumentada. Éste aumento de SIRT1, a su vez, inhibe la expresión de varios oncogenes que provocan una disminución de la proliferación celular, un aumento de la apoptosis y de la supresión tumoral<sup>31</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

El objetivo general de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica, para analizar los estudios que relacionan que el consumo habitual de frutas y verduras y/o suplementos ricos en flavonoides podría resultar beneficioso en la prevención del cáncer en adultos.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Exponer las características de los flavonoides derivados de la uva, resveratrol y derivados.
- Describir las propiedades beneficiosas para la salud que conlleva el consumo de alimentos ricos en resveratrol.
- Identificar el mecanismo de acción que pueda explicar el efecto anticanceroso y antimutagénico de los flavonoides de la uva como el resveratrol.
- Investigar sobre el efecto positivo que tendría el resveratrol en el tratamiento contra el cáncer.

## 2.3 PREGUNTAS INVESTIGABLES

- ¿Tienen menor riesgo de padecer cáncer las personas que siguen dietas ricas en frutas y verduras con alto contenido en flavonoides, concretamente en resveratrol?
- ¿Por qué mecanismo de acción actúa el resveratrol como agente quimiopreventivo y anticancerígeno natural?
- ¿Qué recomendaciones dietéticas se pueden dar a individuos con riesgo de desarrollar cáncer?

## 3. METODOLOGÍA

### 3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión bibliográfica con las mejores evidencias posibles sobre el papel de la dieta, rica en resveratrol, en la prevención y tratamiento del cáncer.

La búsqueda bibliográfica se realizó durante octubre y noviembre del 2019 en las bases de datos Pubmed y Embase. Esta búsqueda se basó en la localización de estudios utilizando la combinación de los siguientes descriptores (Mesh y Emtree): “cancer”, “treatment”, “prevention”, “polyphenols”, “resveratrol” y palabras clave relacionadas, combinados con los operadores booleanos AND y OR.

Se realizó la búsqueda en las bases de datos nombradas anteriormente con los términos MESH citados, y los booleanos OR y AND, obteniendo la siguiente ecuación de búsqueda: “((Prevention **AND/OR** treatment) **AND** cancer) **AND** (resveratrol)”.

### 3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En base a los siguientes criterios se seleccionaron los trabajos útiles para realizar esta revisión bibliográfica, sobre el papel del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer.

#### Criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos por ser los estudios de mayor evidencia científica.

- Estudios realizados en humanos y en mayores de 18 años.
- Estudios publicados en los últimos 10 años (2009-2019), excepto en algunos casos en los que la publicación ofrecía información de referencia sobre el tema.
- Estudios escritos en castellano o inglés.
- Estudios con acceso al texto completo.

Criterios de exclusión:

- Estudios realizados en animales.
- Estudios realizados en menores de 18 años.
- Estudios escritos en otro idioma distinto al castellano o inglés.

### **3.3 SISTEMA DE LECTURA CRÍTICA**

En las bases de datos referenciadas anteriormente se realizó la búsqueda de estudios de mayor evidencia que relacionaran el papel del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer. Para llevar a cabo esta búsqueda de forma eficaz se aplicaron la ecuación y filtros definidos previamente (publicaciones de los últimos 10 años, escritos en inglés o castellano, acceso al texto completo y realizados en humanos). Además, se aplicó el filtro de búsqueda para artículos que fueran ensayos clínicos o metaanálisis.

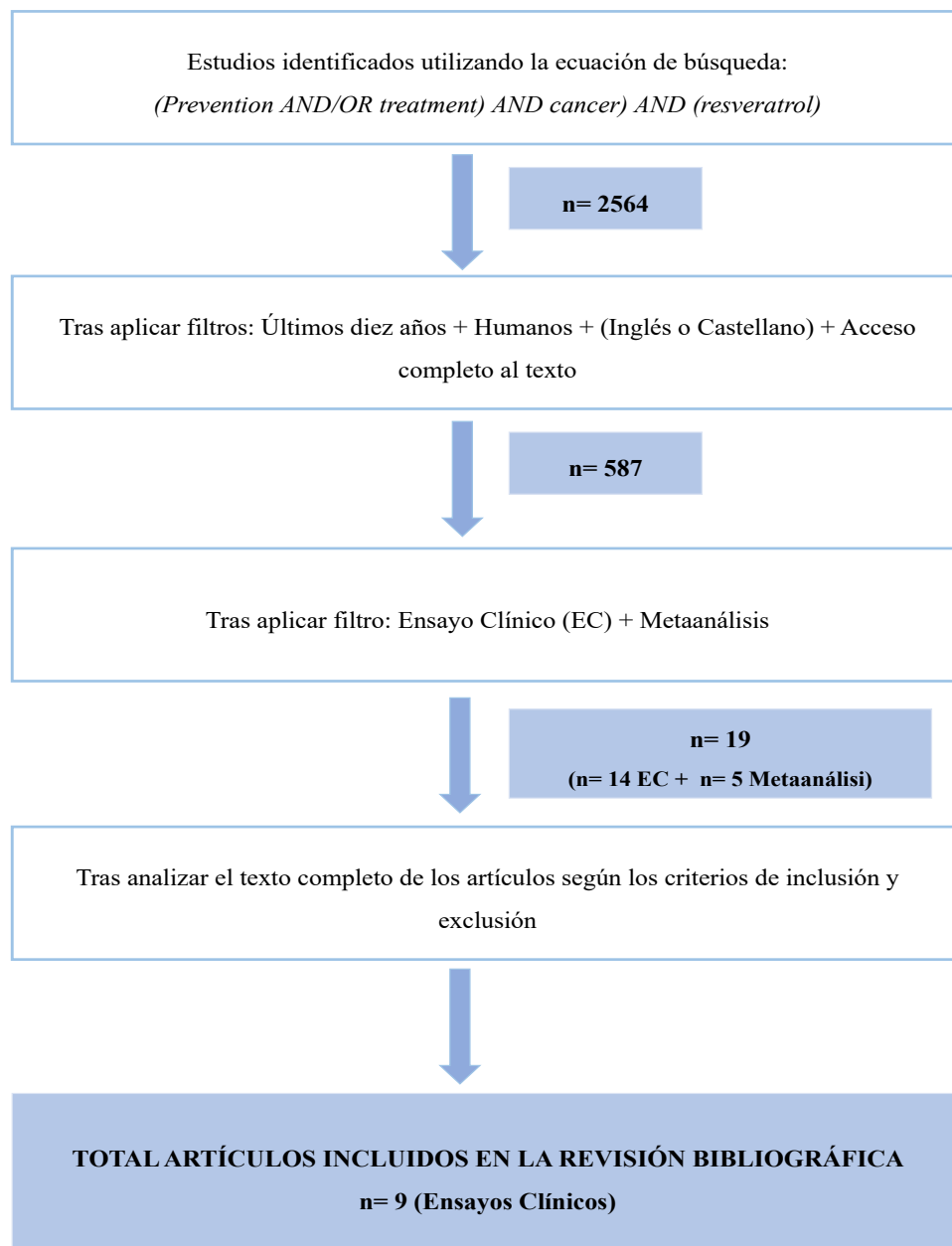
Tras la lectura crítica del título y del “abstract” de los estudios obtenidos, se fueron preseleccionando en base a los criterios de inclusión y exclusión predefinidos. También en función de si contenían información duplicada o que no aportaran nueva evidencia. A medida que se iban leyendo los artículos completos, se subrayaban los objetivos para seleccionar los estudios y descartar aquellos que no cumplieran los criterios de inclusión o bien cumplieran los de exclusión.

Del mismo modo se revisaron manualmente las referencias bibliográficas citadas en estos estudios que pudiesen resultar de interés por aportar información adicional acerca de cualquiera de los objetivos de este TFM. De ser así, se incorporaron al trabajo final de máster (TFM) como referencias independientes.



En total, eliminando los estudios que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 9 artículos, todos ensayos clínicos, por ser los estudios con mayor evidencia científica disponible sobre el tema a tratar en este trabajo.

A continuación, se detalla mediante un diagrama de flujo, el proceso de selección de artículos de se incluyeron en el presente trabajo de fin de máster.



**Figura 3. Diagrama de flujo de selección de artículos**

## **4. RESULTADOS**

El resveratrol es un flavonoide natural polifenólico que se encuentra principalmente en la piel de las uvas y en las frutas tipo bayas. Pertenece a un grupo de moléculas de defensa llamadas fitoalexinas que se producen en respuesta a situaciones de estrés como por ejemplo lesiones, irradiación ultravioleta o infecciones por patógenos. En los últimos años, varios estudios *in vitro*, *in vivo* y epidemiológicos muestran que el resveratrol tiene efectos beneficiosos para la salud humana, como por ejemplo efectos quimiopreventivos y quimioterapéuticos sobre diferentes tipos de cáncer<sup>27</sup>.

El cáncer es la segunda causa de muerte por enfermedad a nivel mundial y debido a que la terapia anticancerígena tradicional posee efectos adversos muy severos, el uso del resveratrol podría ser una alternativa a futuro prometedora, tanto para su prevención como para su tratamiento<sup>32</sup>.

### **4.1 ENSAYOS CLÍNICOS**

En esta revisión bibliográfica sobre el efecto del resveratrol en la prevención y tratamiento del cáncer se seleccionaron 9 ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión predefinidos.

**TABLA 1: RESUMEN RESULTADOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Nº	AUTOR (año)	OBJETIVOS	DISEÑO	PERIODO DE ESTUDIO	SUJETOS	RESULTADOS
1	Espinoza JL et al (2017) <sup>33</sup>	Evaluar el efecto de dosis repetidas de resveratrol sobre las células inmunes humanas	EC fase I, aleatorizado y controlado	6 semanas	9 voluntarios japoneses sanos	El tratamiento con resveratrol fue seguro y bien tolerado. Se produjo un aumento significativo de las células inmunes circulantes. Se observó una reducción significativa de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias y un aumento del efecto antioxidante.
2	Van Die MD et al (2017) <sup>34</sup>	Investigar si suplementos ricos en resveratrol se relacionaban con un menor tiempo de duplicación del PSA. Y su seguridad y tolerancia.	EC aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	12 semanas	40 pacientes con BRPC	El suplemento rico en resveratrol fue bien tolerado, con leves efectos adversos. El grupo tratado obtuvo peores resultados en el PSADT, pero las diferencias no fueron significativas.
3	Paller CJ (2015) <sup>35</sup>	Fase I: evaluar la seguridad y la tolerancia de un MPX Fase II: valorar el efecto de antitumoral de MPX y determinar su dosificación.	EC fase I/II	6-21 meses	14 pacientes con BRPC no metastásico	MPX fue seguro y bien tolerado. Se recomendó como dosis máxima 4000mg/día La mediana del PSADT, intrahospitalario aumentó en 5,3 meses (no significativo, p = 0,17). Ningún paciente experimentó una disminución mantenida en el PSA desde el inicio.
4	Kjaer TN et al (2015) <sup>36</sup>	Evaluar los efectos del resveratrol sobre el tamaño de la próstata, PSA y hormonas sexuales masculinas circulantes.	EC aleatorizado, controlado con placebo.	4 meses	66 hombres de mediana edad con síndrome metabólico.	El tratamiento con resveratrol fue seguro y bien tolerado. Las dosis altas de resveratrol (1000 mg/día) se asociaron con una disminución significativa de los niveles séricos de los andrógenos precursores androstenediona, dehidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona. No hubo cambios en el tamaño de la próstata, niveles de PSA, testosterona o dihidrotestosterona.

5	Howells LM et al (2011) <sup>37</sup>	Estudiar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de SRT501.	Estudio piloto fase I, aleatorizado y doble ciego	10-21 días.	9 pacientes con cáncer colorrectal estadio IV con metástasis hepáticas.	SRT501 fue bien tolerado El resveratrol micronizado alcanzó concentraciones plasmáticas 3,6 veces superiores al no micronizado. Se produjo un aumento ligero pero significativo de inmunorreactividad de la caspasa-3 escindida.
6	Ji Q et al (2013) <sup>39</sup>	Estudiar las vías por las que el resveratrol lleva a cabo sus efectos antitumorales en el cáncer colorrectal humano	EC fase I	2 años	60 pacientes con cáncer colorrectal sometidos a resección	Se observó una mayor expresión de MALAT1 en el tejido de cáncer colorrectal metastásico que en el tejido colorrectal no metastásico o normal adyacente. Se demostró que el resveratrol inhibía la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, y así reducía la invasión y migración de las células cancerosas.
7	Patel KR et al (2010) <sup>43</sup>	Medir las concentraciones de resveratrol y sus metabolitos en tejido colorrectal.	EC no aleatorizado, controlado.	8 días	20 pacientes con cáncer colorrectal resecable.	El resveratrol fue bien tolerado y no se notificaron efectos adversos. El resveratrol y su metabolito resveratrol sulfato glucurónido fueron los compuestos más abundantes en el tejido colorrectal. El consumo de resveratrol se asociaba con una reducción del 5% de la proliferación de células tumorales.
8	Zhu W et al (2012) <sup>44</sup>	Definir las propiedades antitumorales del trans-resveratrol dependientes de la dosis, mediante la metilación de cuatro genes (CCND-2, p16, RASSF-1 $\alpha$ y APC) y la expresión de la PG E <sub>2</sub> .	Ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	12 semanas	39 mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama.	El tratamiento con resveratrol fue seguro y bien tolerado. Se observó una disminución dosis dependiente de la metilación del gen supresor de tumores RASSF-1 $\alpha$ y en la expresión de la PGE <sub>2</sub> en la mama.
9	Popat R et al (2013) <sup>45</sup>	Evaluar la efectividad de SRT501 en pacientes con MM.	EC fase II	Ciclos de 20 días hasta un máximo de 21 ciclos.	24 pacientes con MM recurrente o refractario a tratamiento previo.	SRT501 no se consideró seguro en pacientes con MM. Ningún paciente únicamente con SRT501 mantuvo estable la enfermedad, los que lo consiguieron fue por llevar en combinación bortezomib. Se comunicaron 5 casos de fallo renal que llevó a detener el estudio.

**PSA:** Antígeno Prostático Específico; **BRPC:** Cáncer de Próstata Bioquímicamente Recurrente; **PSADT:** Tiempo de Duplicación del PSA; **MPX:** extracto de piel de uva muscadine; **SRT501:** resveratrol micronizado; **MALAT1:** Transcrito 1 del Adenocarcinoma de Pulmón Asociado a Metástasis no codificante; **PG:** prostaglandina; **MM:** Mieloma Múltiple.

#### 4.1.1 ENSAYOS CLÍNICOS RESVERATROL E INMUNOLOGÍA

Los estudios preclínicos han demostrado que el resveratrol ejerce efectos inmunomoduladores con valor clínico potencial en la mejora de los trastornos autoinmunes y la prevención del cáncer.

El ensayo clínico de Espinoza JL et al, es un estudio fase I aleatorizado controlado en el que se evaluó en individuos japoneses sanos, el efecto del resveratrol sobre las células inmunes. Se incluyeron 9 voluntarios sanos que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: ausencia de síntomas subjetivos, tener una función hepática y renal normal, no beber alcohol más de tres veces por semana y abstenerse de consumir alimentos o bebidas ricas en resveratrol. Los sujetos se distribuyeron al azar en dos grupos, comparándose el grupo control con el que recibió 1000 mg/día de resveratrol durante 28 días. Para evaluar los posibles efectos del resveratrol sobre el sistema inmunitario se recolectaron muestras de sangre de los participantes tanto al inicio del estudio como cada dos semanas durante un período de seis semanas<sup>33</sup>.

Este estilbeno polifenólico fue seguro y bien tolerado por los participantes, observándose aumento significativo tanto en el número de linfocitos T $\gamma\delta$  circulantes como en el de linfocitos T reguladores, este aspecto fue validado por estudios in vitro que mostraban que las células T $\gamma\delta$  y T reguladoras proliferaron de manera más eficiente cuando el resveratrol estaba presente en el medio de cultivo. Además, se produjo una reducción significativa de los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ ) y MCP-1 (Proteína Quimioatrayente Monocito) y un aumento significativo en la actividad antioxidante plasmática en comparación con los individuos del grupo control, que se hizo más notable después de estar cuatro semanas en tratamiento. Por último, la administración de resveratrol también se asoció con niveles significativamente menores de 8-oxo-2'-desoxiguanosina urinaria, otro marcador de estrés oxidativo involucrado en el daño del ADN.

Tras estos resultados, se postula que los efectos quimiopreventivos del resveratrol pueden estar involucrados, por un lado, en la potenciación de la inmunovigilancia tumoral al promover el crecimiento de los linfocitos T $\gamma\delta$  circulantes. Estos linfocitos expresan el

receptor NKG2D, presente en las células *natural killer* (NK), linfocitos T reguladores y  $T\gamma\delta$ , que desempeña un papel crucial en la inmunovigilancia al promover la muerte de las células transformadas que expresan ligandos específicos NKG2D inducidos por el estrés. Por otro lado, el resveratrol al inhibir la vía de señalización mTOR estimula el crecimiento de las células T reguladoras que inducen la apoptosis celular. La principal limitación de este estudio fue el pequeño tamaño muestral.

#### **4.1.2 ENSAYOS CLÍNICOS RESVERATROL Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

Varios estudios han demostrado que el resveratrol reduce el crecimiento de la próstata en modelos animales y reduce el crecimiento de células de la próstata *in vitro*. En base a estos hallazgos preclínicos, el interés en el resveratrol está aumentando en relación con el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el cáncer de próstata.

En dos ensayos clínicos, que se detallan a continuación, se estudió la utilización de suplementos terapéuticos ricos en resveratrol como opción terapéutica menos agresiva para pacientes con cáncer de próstata bioquímicamente recurrente (BRPC)<sup>34,35</sup>.

En el primer ensayo clínico de Van Die DM et al, se investigó en pacientes BRPC con una tasa de aumento moderada del PSA (Antígeno Prostático Específico), si utilizar suplementos de fitoterapia (ricos en cúrcuma, resveratrol, té verde y brotes de brócoli) se asociaba a un menor tiempo de duplicación del PSA (PSADT), y si era seguro y bien tolerado por los pacientes. Hay que destacar que el aumento de los niveles séricos del PSA es la indicación más temprana de recurrencia en este tipo de cáncer<sup>34</sup>.

Se trata de un estudio piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 40 pacientes que fueron asignados al azar al grupo de tratamiento activo o al placebo durante 12 semanas. Los criterios de inclusión fueron tener como mínimo 18 años, haber desarrollado recurrencia bioquímica después del tratamiento para adenocarcinoma de próstata histológicamente confirmado con terapia localizada. Tener los niveles de testosterona al inicio como mínimo de 6.9 nmol/L junto con una función hepática y renal adecuada.

Ningún paciente abandonó el estudio y, además, la combinación fitoterapéutica fue bien tolerada presentando únicamente efectos secundarios leves. Los datos sobre el PSADT, desde la aleatorización hasta las 12 semanas, no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos ( $p = 0.22$ ). Si bien, sugirieron peores resultados en el grupo tratado frente al control, aunque las diferencias no fueron significativas y se espera que en futuros estudios el grupo experimental tenga un mejor resultado de PSA.

En promedio el grupo con tratamiento activo experimentó un aumento no significativo en la pendiente logarítmica del PSA (tiempo de duplicación previo al tratamiento = 10.2 meses, tiempo de duplicación posterior al tratamiento = 5.5 meses), mientras que en el grupo placebo no se observó ningún cambio en la pendiente logarítmica del PSA (tiempo de duplicación previo al tratamiento = 10.8 meses, tiempo de duplicación posterior al tratamiento = 10.9 meses). La principal limitación de este estudio, para obtener resultados concluyentes, fue la baja tasa de reclutamiento.

El segundo ensayo clínico de Paller CJ et al, se trata de un estudio fase I/II. En la fase I se evaluó la seguridad, tolerancia de un extracto de piel de uva muscadine (MPX) en pacientes con BRPC no metastásico con PSA en aumento después de la terapia local definitiva. Este compuesto es rico en ácido elágico, quercetina y resveratrol, que demuestra actividad preclínica contra las células de cáncer de próstata in vitro. También se analizó la actividad antitumoral de MPX midiendo los cambios en el PSADT. En la fase II, se determinó si MPX tenía un efecto clínicamente significativo y su dosificación óptima<sup>35</sup>.

Se incluyeron 14 pacientes, que fueron asignados a dosis crecientes de MPX en cohortes de dos pacientes, con seis pacientes en la dosis más alta. La selección de dosis inicial se basó en datos preclínicos que muestran que el equivalente de 500 a 4000 mg de MPX es seguro en modelos de ratón. Siete pacientes abandonaron el tratamiento por progresión de la enfermedad, pero otros 7, sin evidencia de progresión radiográfica, permanecieron en tratamiento con MPX durante más de 21 meses debido al beneficio clínico continuo percibido.

Al finalizar el estudio, se demostró que MPX era seguro y bien tolerado hasta una dosis de 4000 mg/día, la cual se seleccionó como la dosis más alta para estudios

posteriores. Además, a estas dosis las concentraciones plasmáticas de ácido elálgico, quercetina y resveratrol fueron indetectables, pero este aspecto se justificó exponiendo que son compuestos de baja biodisponibilidad y rápido metabolismo de primer paso. El aumento medio de PSADT en el ensayo fue de 5,3 meses (no significativo,  $p=0,17$ ), que está en el umbral de relevancia clínica en una población de pacientes BRPC con PSA en aumento.

Varios pacientes experimentaron grandes aumentos en PSADT mientras estaban en tratamiento con MPX. Sin embargo, la falta de un cambio de PSADT estadísticamente significativo y el acortamiento en PSADT en el 36% de los pacientes planteó preocupaciones sobre la eficacia de MPX, sugiriendo que la posibilidad de que 4000 mg al día de MPX sea insuficiente para provocar una disminución sostenida del PSA.

El ensayo clínico de Kjaer TN et al, es un estudio aleatorizado y controlado con placebo, en el que se pretendía evaluar los efectos del resveratrol sobre el tamaño de la próstata, el PSA y las hormonas sexuales masculinas circulantes, en individuos de mediana edad con síndrome metabólico. Se incluyeron sesenta y seis hombres que se aleatorizaron en 2 grupos durante 4 meses: grupo control tratado con placebo y grupo con tratamiento activo de resveratrol que recibieron una de las dos dosis, 150 mg/día o 1000 mg/día. Los criterios de inclusión fueron: hombres entre 30 y 60 años que tuvieran síndrome metabólico<sup>36</sup>.

El tratamiento con resveratrol fue seguro y bien tolerado por los individuos. Al inicio del estudio se observó que el tamaño de la próstata y el PSA se correlacionaron positivamente ( $r= 0.34, p < 0.007$ ) al igual que el tamaño de la próstata y la edad ( $r = 0.37, p < 0.003$ ), pero al final del estudio no se observó este acontecimiento. Se observó en los pacientes que consumieron la dosis más alta de resveratrol, 1000 mg/día, una disminución significativa respecto al grupo control de los niveles séricos de los andrógenos precursores androstenediona, dehidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona, pero no sufrieron cambios ni el tamaño de la próstata ni los niveles de PSA, de testosterona o de dihidrotestosterona.



Se concluye que no se encuentra evidencia para recomendar el uso del resveratrol en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, al no haber afectado al tamaño de la próstata en hombres sanos.

#### **4.1.3 ENSAYOS CLÍNICOS RESVERATROL Y CÁNCER COLORRECTAL**

En primer lugar, en el estudio piloto fase I, aleatorizado y doble ciego de Howells LM et al se estudió la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de resveratrol micronizado (SRT501) en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas. El resveratrol es un compuesto con baja biodisponibilidad por su rápido metabolismo por este motivo se utilizó resveratrol micronizado que permite una mayor absorción y biodisponibilidad de resveratrol<sup>37</sup>.

Se incluyeron 9 individuos con cáncer colorrectal en estadio IV confirmado y metástasis hepáticas, que no habían recibido intervención terapéutica en las 6 semanas previas al comienzo del estudio, con una esperanza de vida > 3 meses. Todos los pacientes se sometieron a resección quirúrgica de metástasis hepáticas. 6 pacientes fueron asignados al azar para recibir 5g de SRT501 y 3 placebo (dióxido de titanio), diariamente durante 10-21 días previos a la cirugía.

SRT501 fue seguro y bien tolerado por los pacientes, solo se describieron efectos adversos gastrointestinales, náuseas y vómitos, de grado leve. La concentración plasmática media de resveratrol, después de una dosis de SRT501, fue 3,6 veces superior a las publicadas para dosis equivalentes de resveratrol no micronizado<sup>38</sup>. Además, SRT501 causó un aumento pequeño pero significativo en la inmunorreactividad de la caspasa-3 escindida, marcador de apoptosis, en el tejido hepático tumoral en comparación con el tejido equivalente de los sujetos que recibieron placebo. En resumen, este estudio piloto es la primera demostración de que el resveratrol puede alcanzar concentraciones potencialmente activas en tejidos humanos.

En segundo lugar, en el ensayo clínico fase I de Ji Q et al<sup>39</sup>, se estudiaron las vías por las que el resveratrol desempeña sus principales efectos antitumorales en el cáncer colorrectal humano. Antes de abordar el tema, resaltar que parece ser que la sobreexpresión del ARN denominado transcrito 1 del adenocarcinoma de pulmón

asociado a metástasis no codificante (MALAT1) se asocia con metástasis de cáncer de pulmón no microcítico, pero también se correlaciona con otros cánceres como el de hígado, cuello o colon<sup>40,41</sup>. También, muchos estudios han demostrado que la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina regula la invasión y metástasis de las células tumorales<sup>42</sup>.

Sesenta pacientes con cáncer colorrectal sometidos a resección tumoral fueron seleccionados para la hibridación con la sonda de ADN MALAT1 marcada con digoxigenina. Lo que se pretendía investigar era si en las células derivadas de metástasis del adenocarcinoma colorrectal (células LoVo) se producía sobreexpresión de MALAT1 y qué fármaco anticancerígeno monomérico de la medicina china era capaz de inhibir su sobreexpresión.

Se observó una mayor expresión de MALAT1 en el tejido de cáncer colorrectal metastásico que en el tejido colorrectal no metastásico o normal adyacente, lo cual demostraba la hipótesis previamente planteada. También, se demostró que el resveratrol fue el fármaco anticancerígeno que inhibía en mayor grado la expresión. Además, el resveratrol redujo la invasión y migración de las células cancerosas en un 5% mediante la inhibición de la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, ya que disminuía los niveles nucleares de  $\beta$ -catenina, una proteína que regula la invasión y metástasis de las células cancerosas.

El tercer ensayo clínico de Patel KR et al, tenía como objetivo medir las concentraciones de resveratrol y sus metabolitos en el tejido colorrectal de los pacientes incluidos en el estudio que ingirieron este compuesto, con el fin de ayudar a definir las dosis de resveratrol que podrían utilizarse en futuros estudios de quimioprevención del cáncer colorrectal<sup>43</sup>.

Se trata de un estudio no aleatorizado controlado, que incluyó 20 pacientes con cáncer colorrectal resecable. Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico histológico confirmado, enfermedad susceptible de resección quirúrgica, edad > 18 años, estado de desempeño de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de 0-2, hemoglobina > 10 g/dL, ALT < 2.5 y bilirrubina sérica < 1.5 y creatinina < 140 $\mu$ mol/L. Además, se les pidió que se abstuvieran del consumo de alimentos y bebidas que contuvieran resveratrol durante el período de estudio. Los pacientes se dividieron en dos grupos de 10 cada uno

y recibieron 8 dosis diarias de resveratrol, de 500 o 1000 mg, dependiendo del grupo al que pertenecieran, antes de la resección quirúrgica. La elección de la dosis se basó en los resultados de un reciente estudio farmacocinético de dosis repetidas de fase I, en voluntarios sanos, en quienes las dosis de 500 y 1000 mg ingeridas diariamente durante 29 días fueron muy bien toleradas.

Se obtuvieron muestras de sangre y de tejido colorrectal, normal y maligno, antes y después de la dosificación. Las biopsias se tiñeron por inmunohistoquímica para Ki-67 (anticuerpo monoclonal antihumano de ratón, Dako) para medir la proliferación celular tumoral. Ki-67 es un componente granular del nucleolo expresado exclusivamente en células en proliferación y comúnmente utilizado como un marcador sustituto del crecimiento celular. El análisis cursivo del tejido tumoral antes (biopsia) y después de la intervención (tejido de resección) no mostró diferencias histopatológicas.

La identificación del resveratrol y sus metabolitos (resveratrol-3-O-glucurónido, resveratrol-4'-O-glucurónido, resveratrol-3-O-sulfato, resveratrol-4'-O-sulfato, resveratrol sulfato glucurónido y resveratrol disulfato) en el tejido colorrectal humano se realizó mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con espectrometría ultravioleta (UV) o de masas. La cuantificación se logró por HPLC/UV. En la mayoría de las muestras se observó que el resveratrol produjo un pico significativo, siendo junto con el metabolito resveratrol sulfato glucurónido, los compuestos más abundantes en el tejido colorrectal.

Los pacientes tuvieron efectos adversos leves gastrointestinales relacionados con el resveratrol, pero fue razonablemente bien tolerado a dosis de hasta 5000 mg/día. Es cierto que, por estos efectos gastrointestinales descritos, los autores recomendaron que las dosis diarias de resveratrol para la evaluación clínica posterior no deben exceder la dosis de 1000 mg. Además, el consumo de resveratrol redujo la proliferación de células tumorales en un 5% ( $p = 0.05$ ). Por tanto, los resultados obtenidos sugieren que las dosis orales diarias de resveratrol de 500 o 1000 mg producen niveles en el tracto gastrointestinal humano lo suficientemente buenos para provocar efectos anticancerígenos.

#### 4.1.4 ENSAYOS CLÍNICOS RESVERATROL Y CÁNCER DE MAMA

El trans-resverastrol presenta efectos quimiopreventivos sobre el cáncer de mama. Este isómero, presente en altas concentraciones en la piel de las uvas rojas y en vino tinto, tiene un efecto antiproliferativo dependiente de la dosis *in vitro*, previene la formación de tumores mamarios y ha sido promocionado como un agente quimiopreventivo.

El estudio de Zhu W et al, es un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. El objetivo era determinar los efectos antitumorales del trans-resveratrol dependientes de la dosis en mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama. Estos efectos se pretendían observar mediante la metilación de cuatro genes (CCND-2, p16, RASSF-1 $\alpha$  y APC) que demostró previamente que era significativamente más prevalente en el tejido tumoral. Además, se evaluaron los efectos del trans-resveratrol en la expresión específica de la prostaglandina (PG) E<sub>2</sub>. La expresión de PGE<sub>2</sub> está directamente relacionada con la proliferación celular, los tumores malignos de mama producen más PGE<sub>2</sub> que los benignos o que el tejido mamario normal<sup>44</sup>.

Se incluyeron 39 mujeres con alto riesgo de padecer cáncer de mama, riesgo de Gail > 1.66% de desarrollar cáncer de mama en los próximos 5 años, y/o antecedentes personales de hiperplasia atípica, *in situ* o cáncer de mama invasivo (previamente tratado y actualmente libre de enfermedad). No se incluyeron a mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o a las que seguían una dieta vegana o macrobiótica. Tampoco se incluyeron a aquellas que tomaban tamoxifeno, raloxifeno, un inhibidor de aromatasa o estrógenos y/o progestinas exógenas durante el mes anterior al estudio o durante el mismo.

Las pacientes fueron aleatorizadas de forma doble ciego, en tres grupos que debían tomar una cápsula dos veces al día durante 12 semanas de una de las tres preparaciones: placebo, 5 mg de trans-resveratrol o 50 mg de trans-resveratrol. Se les pidió que no consumieran alimentos ricos en resverastrol como el vino tinto o las moras.

Se obtuvieron muestras de suero y líquido de aspiración del pezón al inicio del estudio y a las 4 y 12 semanas de comenzar el estudio. También, se recogieron muestras de ductoscopia mamaria (DM) al inicio y a las 12. Las muestras se utilizaron para analizar la expresión de PGE<sub>2</sub>, medir el trans-resveratrol total y sus metabolitos (glucurónido y

sulfato). Y las muestras de DM se usaron para evaluar los cambios en la metilación de los cuatro genes descritos anteriormente.

En cuanto a los resultados observados, por un lado, el tratamiento con resveratrol fue seguro y bien tolerado. Por otro lado, se demostró que los niveles plasmáticos del isómero trans-resveratrol y del metabolito glucorónido aumentaron considerablemente tras la administración crónica de trans-resveratrol, observándose un incremento dependiente de la dosis en ambos casos. Además, se observó una disminución en la metilación del gen supresor de tumores RASSF-1 $\alpha$  y en la expresión de la PGE<sub>2</sub> en la mama. En vista de los resultados obtenidos, sugieren un mecanismo novedoso para el efecto quimiopreventivo del trans-resveratrol en el cáncer de mama en mujeres con alto riesgo.

#### **4.1.5 ENSAYOS CLÍNICOS RESVERATROL Y MIELOMA MÚLTIPLE**

La justificación del uso del resveratrol en el tratamiento del Mieloma Múltiple (MM) lo basan en su efecto en la sobreexpresión del enzima Sirtuin (SIRT1) que inhibe el crecimiento de las células tumorales, reduce la invasión celular y regula el ciclo celular y la replicación del DNA. Por otro lado, se ha demostrado que el resveratrol presenta citotoxicidad en múltiples líneas celulares de MM e inhibe el factor nuclear kappa B, así como AKT, así como su papel activador de la transcripción<sup>3</sup>. La asociación de resveratrol con bortezomib ha demostrado in vitro efecto sinérgico citotóxico.

Popat R et al, diseñan un ensayo clínico fase II en pacientes con MM recurrente o refractario a tratamiento previo. Incluyen 24 pacientes con función renal y de médula ósea normal. El esquema de tratamiento se basa en iniciar con la administración de 5 g de SRT501 durante 20 días hasta un total de 12 ciclos. En función de la evolución de la enfermedad (si se mantiene estable o en progresión) se reevalúan tras dos ciclos de SRT501. En caso de enfermedad estable se administran dos ciclos más mientras que si existe progresión se añade bortezomib (1.3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8 y 11). En pacientes con enfermedad estable tras 4 ciclos se continúa con esquema de tratamiento con SRT501 hasta la progresión de la enfermedad en cuyo caso se añade bortezomib<sup>45</sup>.

En cuanto a los resultados los 24 pacientes iniciaron tratamiento con SRT501 y de ellos 9 precisaron añadir bortezomib. Hubo dos casos de violación del protocolo. Once pacientes discontinuaron el tratamiento tras el primer control tras dos ciclos por lo que la población con intención de tratar quedó en 13 pacientes. La media de ciclos fue 2 con monoterapia y tres adicionales con SRT501 y bortezomib. De los 13 pacientes estudiados en 9 casos la enfermedad se consideró estable tras 2 ciclos, pero en ningún caso se mantuvo durante el estudio la estabilidad clínica solo con monoterapia. El tiempo medio hasta la progresión osciló entre 2 y 8 meses.

En este ensayo destacan los acontecimientos adversos en forma de náusea (79%), diarrea (71%), vómitos (54%), fatiga (46%) y anemia (38%), siendo en el 53% de los casos acontecimientos adversos mayores o iguales a grado 3 (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v4.0*). Señalan y discuten los casos de fallo renal que se considera como toxicidad renal inesperada (21%) y dos fallecimientos (uno posiblemente en relación con el tratamiento y otro por progresión de la enfermedad). Los 5 casos de fallo renal ocurrieron en los dos primeros ciclos de monoterapia con un tiempo medio de 7 días (rango 1-37) y pudieron estar causados por los efectos adversos en forma de vómitos y diarrea por el SRT501, responsables de la deshidratación como factor desencadenante del fallo renal. Tras estos casos se realizó un *medical review meeting* que llevó a detener el reclutamiento.

Concluyen que el perfil de seguridad del SRT501 en pacientes con MM recurrente o refractario a tratamiento no es aceptable junto con una mínima eficacia.

## 5. DISCUSIÓN

El papel del resveratrol como agente quimiopreventivo y quimioterapéutico es cada vez más investigado por sus propiedades beneficiosas y bajos efectos adversos, comparado con las agresivas terapias convencionales. En base a los resultados de los estudios analizados parece ser que este aspecto se refuerza en la mayoría de los casos.

Los datos de estudios preclínicos han atraído considerable atención sobre los beneficios potenciales para la salud del resveratrol. De hecho, en estudios iniciales ya se

identificó que el resveratrol tenía efectos anticancerígenos contra varios tipos de tumores y que afectaba a múltiples etapas de iniciación y proliferación de tumores. Específicamente, puede inducir la apoptosis de las células cancerígenas al interferir con múltiples vías de señalización activadas en las células transformadas. Además, es capaz de potenciar el sistema inmunitario y sensibilizar las células malignas a agentes citotóxicos<sup>20,21,27-29,32</sup>.

En primer lugar, respecto a su capacidad para potenciar el sistema inmune innato, se ha demostrado en uno de los ensayos clínicos seleccionados que el resveratrol está implicado en la potenciación de la inmunovigilancia. Es capaz de inducir la apoptosis por dos vías: la primera, potenciando la expresión del receptor NKG2D en los linfocitos T $\gamma\delta$  y T reguladores. Como consecuencia se consigue la apoptosis de las células tumorales que expresan los ligandos específicos NKG2D, mejorando así la eliminación de las células tumorales espontáneas antes de la proliferación. La segunda, inhibiendo la vía de señalización mTOR que estimula el crecimiento de las células T reguladoras que también inducen la apoptosis celular. Además, reduce los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$  y MCP-1, reduce los niveles de la 8-oxo-2'-desoxiguanosina urinaria y aumenta la actividad antioxidante plasmática<sup>33</sup>.

En segundo lugar, la efectividad del resveratrol frente a la hiperplasia benigna de próstata y cáncer de próstata bioquímicamente recurrente ha sido estudiada por demostrarse en estudios preclínicos que este compuesto reducía el crecimiento y tamaño de la próstata en modelos animales e *in vitro*<sup>46</sup>. Pero en los resultados de los ensayos clínicos revisados no se obtuvieron resultados tan concluyentes puesto que en los pacientes que ingirieron resveratrol no se observó una mejoría significativa en el PSADT o en el tamaño de la próstata, lo que si que se observó fue una reducción significativa de los andrógenos precursores androstenediona, dehidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona<sup>34-36</sup>.

En tercer lugar, la efectividad del resveratrol frente al cáncer colorrectal y de mama se ha evidenciado en los ensayos revisados. En cuanto al primer cáncer, se ha demostrado que este polifenol, en el tejido tumoral, aumenta la inmunorreactividad de la caspasa-3 escindida, inhibe la expresión de MALAT1 e inhibe la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina. Y, por tanto, aumenta la apoptosis y reduce la invasión y migración de

las células cancerosas<sup>37,39,43</sup>. En relación con el cáncer de mama, se ha demostrado que disminuye la metilación del gen supresor de tumores RASSF-1 $\alpha$  y la expresión de la PGE<sub>2</sub> en el tejido mamario<sup>44</sup>.

En cuarto lugar, en el estudio revisado sobre pacientes con MM no se observó mejoría clínica al estar en monoterapia con resveratrol. En cambio, en estudios previos si se asociaba citotoxicidad en varias líneas celulares de MM al inhibir el factor nuclear kappa B y activar la transcripción 3. También, en estudios in vitro se ha demostrado efecto sinérgico citotóxico de combinar resveratrol con bortezomib<sup>45</sup>.

En cuanto a la seguridad y tolerancia del resveratrol, en esta revisión se observó que en la mayoría de los casos las dosis hasta 5000 mg fueron seguras y bien toleradas por los sujetos. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, náuseas y vómitos, que en general fueron de carácter leve. Aunque es cierto que, en uno de los ensayos, a raíz de estos efectos adversos, se recomendó como dosis máxima 1000 mg/día<sup>43</sup>. En otros estudios como el de Brown et al, en 44 voluntarios sanos que consumieron resveratrol durante 29 días a una dosis diaria de 500, 1000, 2500 o 5000 mg, se describió un aumento de toxicidad en relación con el incremento de la dosis<sup>38</sup>. Por otro lado, en el estudio revisado de Popat R et se observó en los pacientes con MM que consumieron 5000 mg/día de resveratrol, cinco casos de fallo renal relacionados con la posible deshidratación por los efectos secundarios gastrointestinales (náuseas y vómitos)<sup>45</sup>.

La evidencia farmacocinética indica que el resveratrol tiene una biodisponibilidad deficiente debido a su rápido y extenso metabolismo hepático que perjudica gravemente sus efectos terapéuticos<sup>47</sup>. Se han intentado varios enfoques, con resultados variables, para superar este problema, incluida la combinación de resveratrol con inhibidores de la glucuronidación como la piperina, el desarrollo de nanopartículas de resveratrol y la utilización de nuevos sistemas de administración de fármacos para proteger y estabilizar resveratrol para mejorar su biodisponibilidad<sup>48</sup>.

En nuestra revisión se utiliza en dos de los ensayos clínicos el resveratrol micronizado (SRT501) porque permite una mayor absorción y biodisponibilidad del polifenol. De hecho, se demostró que la concentración plasmática fue 3,6 veces superior



que la lograda después de una dosis única de resveratrol no micronizado<sup>37,45</sup>. También se observó que los compuestos que se encontraban en mayor concentración en los tejidos cancerígenos fueron el resveratrol y su metabolito resveratrol sulfato glucurónico<sup>43,44</sup>.

Las principales limitaciones de la presente revisión bibliográfica son, en primer lugar, el bajo tamaño muestral y corto periodo de estudio de los ensayos seleccionados. En segundo lugar, a nivel de metodología, se encontraron estudios de texto completo no disponible. También, que al acotar la búsqueda a los últimos 10 años no podemos decir que se haya revisado la totalidad de estudios al respecto. En base a estas limitaciones surge la necesidad realizar estudios futuros con un mayor número de participantes y una exposición más prolongada al resveratrol.

La fortaleza más destacada es haber seleccionado ensayos clínicos como fundamento del trabajo ya que son los estudios de mayor evidencia científica. Otro punto fuerte, aunque parezca contradictorio, es el periodo de búsqueda establecido porque nos da una visión actualizada sobre los últimos hallazgos.

En resumen, son indiscutibles las propiedades beneficiosas del resveratrol en el cáncer, pero es necesario seguir investigando en este tema, para conseguir resultados de mayor peso que permitan que un futuro poder determinar la dosis máxima efectiva y segura para esta patología y se convierta en una medida terapéutica viable menos agresiva para la prevención y el tratamiento del cáncer.

## **6. APLICABILIDAD Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

El consumo de alimentos ricos en resveratrol posee efectos beneficiosos para la salud. Sin embargo, la eficacia en la prevención y tratamiento del cáncer, según la revisión que he realizado, requiere dosis mayores que las que ingerimos a través de la dieta.

El proyecto de investigación que propongo para dar respuesta a los interrogantes que surgen de esta revisión bibliográfica, sería realizar un ensayo clínico para investigar la efectividad, tolerancia y seguridad del tratamiento con resveratrol a largo plazo, en uno de los cánceres más prevalentes de España. Elegiría este tipo de cáncer porque sería más

fácil conseguir reclutar a un gran número de pacientes y además los resultados se podrían extrapolar a un gran número de individuos.

### **Diseño y tipo de estudio o intervención:**

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El estudio reunirá una muestra total de 500 pacientes en tratamiento habitual por cáncer de mama con hormonoterapia (tamoxifeno) tras cirugía. La muestra se aleatorizará en dos grupos de intervención. El grupo experimental deberá tomar 1 cápsula al día de 1 g de resveratrol micronizado. La elección de esta presentación es porque permite una mayor absorción y biodisponibilidad de resveratrol y en cuanto a la dosis, se ha visto en ensayos clínicos anteriores que fue bien tolerada por pacientes oncológicos. El grupo control deberá tomar 1 cápsula al día de placebo. Ambos grupos tomarán la medicación en su domicilio, pero deberán acudir a recogerla a los servicios de farmacia de los hospitales incluidos en el estudio. El periodo de estudio del ensayo será de 1 año. Las pacientes no podrán consumir alimentos o suplementos ricos en resveratrol durante todo el estudio.

### **Población diana:**

Mujeres premenopáusicas con carcinoma ductal infiltrante (CDI) tipo luminal A intervenido según la práctica clínica habitual y en tratamiento con hormonoterapia (tamoxifeno, 20 mg/día).

### **Sistema de recogida de datos:**

El investigador principal o cualquiera del equipo investigador recogerá los datos en un cuaderno de recogida de datos electrónico (CDRe), diseñado previamente. Los efectos adversos se clasificarían en función de los Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos (CTCAE). Mensualmente los pacientes tendrían que responder un cuestionario sobre alimentos y suplementos ricos en resveratrol, para controlar su no ingesta. El cumplimiento del tratamiento se evaluaría mediante un calendario de cápsulas y la recolección de cápsulas no utilizadas.

### **Cronograma:**

- Visita 1: anamnesis y exploración, analítica basal y CA15.3, criterios de inclusión y exclusión, consentimiento informado.

- Visitas 2-4-6-8-10 (bimensuales): anamnesis y exploración, efectos adversos, cuestionario de calidad de vida.
- Visita 3 (3 meses tras inicio de tratamiento): prueba de imagen mediante mamografía.
- Visita 5 (5 meses tras inicio de tratamiento): prueba de imagen mediante RNM (Resonancia Magnética Nuclear) y PET-TAC (Topografía por Emisión de Positrones).
- Visita 9 (9 meses tras inicio de tratamiento): prueba de imagen mediante mamografía.
- Fin de estudio (12 meses tras inicio de tratamiento): anamnesis, analítica y CA15.3, efectos adversos, cuestionario de calidad de vida y RNM.

#### **Variables de estudio (dependientes e independientes):**

- Edad, edad de menarquia, antecedentes familiares y tabaquismo.
- Intervalo de tiempo de toma del producto en investigación.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Evolución del marcador tumoral CA15.3.
- Perfil hepático y renal.
- Evolución de las pruebas de imagen (mamografía clasificada según sistema BIRADS).
- Seguridad/Efectos secundarios.
- Tolerabilidad.

#### **Estrategia de análisis de datos:**

Los datos basales y de los resultados se compararán mediante la prueba de la  $\chi^2$  para las variables categóricas, mediante la prueba de la t de Student para las variables continuas que siguen una distribución normal, y mediante la prueba de Mann-Whitney para las variables que no siguen una distribución normal.

El análisis de los datos se realizará mediante el programa estadístico SPSS Statistics v. 22.0. La significación estadística será considerada en valores  $<5\%$  ( $p < 0,05$ ).

## **Consideraciones éticas:**

El primer lugar, el ensayo clínico deberá ser aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos. La participación sería voluntaria, libre e informada. Los sujetos deberían firmar un consentimiento informado, donde se les explicaría de forma individualizada la finalidad del estudio, sus objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos que se puedan producir. Además, podrían abandonar el ensayo en cualquier momento, sin ser perjudicados. Se tomarían todas las precauciones necesarias para mantener la integridad física y psicológica de los participantes.

En la recogida de datos se mantendría el anonimato e intimidad de los participantes, evitando siempre el uso de nombres, y codificando los datos. Solo el equipo investigador podría acceder a los relacionar los datos obtenidos a lo largo de la investigación. La base de datos será anonimizada, siguiendo las directrices y cumplimiento, según lo dispuesto en el Reglamento de la Unión Europea 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y de garantía de los derechos digitales.

## **7. CONCLUSIONES**

En base a los ensayos clínicos revisados se obtienen las siguientes conclusiones:

1. Los mecanismos por los cuales parece ser que el resveratrol desempeña sus propiedades quimiopreventivas y quimioterapéuticas son los siguientes: potenciación de la inmunovigilancia, reducción de las citocinas proinflamatorias, aumento de la actividad antioxidante, inhibición de MALAT1, inhibición de la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, aumento de la inmunorreactividad de la caspasa-3 escindida, disminución en la metilación del gen supresor de tumores RASSF-1 $\alpha$  y disminución de la expresión de la PGE<sub>2</sub>. Y como consecuencia de todos estos procesos se produce un aumento de la apoptosis y una reducción de la invasión y migración de las células cancerosas.

2. El resveratrol, en sus diferentes presentaciones, fue seguro y bien tolerado por los pacientes a excepción de la molécula SRT501 que se asoció con fallo renal en 5 de los pacientes con MM.
3. El resveratrol micronizado demostró una mayor absorción y biodisponibilidad en el tejido humano, que el resveratrol no micronizado.
4. El resveratrol y su metabolito resveratrol sulfato glucurónico fueron los compuestos más abundantes en el tejido tumoral.
5. Se demostró eficacia del resveratrol en el cáncer de mama y colon, pero no se obtuvieron resultados concluyentes en el cáncer de próstata bioquímicamente recurrente y no fue eficaz en el mieloma múltiple.
6. Las principales limitaciones de los estudios incluidos en el trabajo fueron el pequeño tamaño muestral y el corto periodo de estudio para observar efectos a más largo plazo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2018: counting the toll of cancer. *Lancet Digit Health*. 2018; 392(10152):985.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
3. Seom.org. Las cifras del cáncer en España 2019. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2019. [acceso 16 de octubre 2019]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
4. Puente J, De Velasco G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? SEOM 2017. [acceso 16 de octubre 2019]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
5. Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):21087-113.
6. Willett W. Nutrition and cancer: the search continues. *Nutr Cancer*. 2008; 60(5):557- 559.
7. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: casecontrol and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007; 16(4):312-327.
8. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on metaanalysis of prospective studies. *Gastroenterology*. 2011; 141(1):106-118.
9. Mehta RG, Murillo G, Naithani R, Peng X. Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come? *Pharm Res*. 2010; 27(6):950-961.
10. Thomasset SC, Berry DP, Garcea G, Marczylo T, Steward WP, Gescher AJ. Dietary polyphenolic phytochemicals-promising cancer chemopreventive agents in humans? A review of their clinical properties. *Int J Cancer*. 2007; 120(3):451-458.

11. Tresserra-Rimbau A, Medina-Remón A, Pérez-Jiménez J, Martínez-González M A, Covas M I, Corella D, et al. Dietary intake and major food sources of polyphenols in a Spanish population at high cardiovascular risk: The PREDIMED study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2013;23(10), 953–959.
12. Aherne SA y O'Brien NM.: Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 2002, 18:75-81
13. Hasani A, Leighl N. Classification and toxicities of vascular disrupting agents. *Clin Lung Cancer*. 2011; 12(1):18-25.
14. Jin CY, Park C, Hwang HJ, Kim GY, Choi BT, Kim WJ, et al. Naringenin up-regulates the expression of death receptor 5 and enhances TRAIL-induced apoptosis in human lung cancer A549 cells. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55(2):300-309.
15. Lopez-Lazaro M. Flavonoids as anticancer agents: structure-activity relationship study. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2002; 2(6):691-714.
16. Havsteen B. Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem Pharmacol*. 1983; 32(7):1141-8.
17. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G y Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation in eicosanoid synthesis: implication for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 1995;235(2):207-19.
18. Wu JM, Hsieh TC. Resveratrol: a cardioprotective substance. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:16-21.
19. Weng CJ, Yen GC. Flavonoids, a ubiquitous dietary phenolic subclass, exert extensive in vitro anti-invasive and in vivo anti-metastatic activities. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(1-2):323-51.
20. Martinez-Perez C, Ward C, Cook G, Mullen P, McPhail D, Harrison DJ, et al. Novel flavonoids as anti-cancer agents: mechanisms of action and promise for their potential application in breast cancer. *Biochem Soc Trans*. 2014;42(4):1017-23.
21. Meiyanto E, Hermawan A, Anindyajati. Natural products for cancer-targeted therapy: citrus flavonoids as potent chemopreventive agents. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(2):427-436.

22. Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett.* 2008; 269(2):315-325.
23. Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O, Wolk A, Bosetti C, Bellocco R. Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: results from a population-based study in Sweden. *Ann Oncol.* 2011; 22(2):438-443.
24. Yao H, Xu W, Shi X, Zhang Z. Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2011; 29(1):1-31.
25. Neuhouser ML. Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. *Nutr Cancer.* 2004; 50(1):1-7.
26. Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A y Witteman JC. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(5):880-6.
27. Kulkarni SS, Cantó C. The molecular targets of resveratrol. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852 (6): 1114-23.
28. Lin H, Tang HY, Davis FB, Davis PJ. Resveratrol and apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1215:79-88.
29. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(5): 409-18.
30. Widlund A L, Baur J A, Vang O. mTOR: more targets of resveratrol? *Expert Rev in Mol Med.* 2013;15:e10.
31. Gogada R, Prabhu V, Amadori M., Scott R, Hashmi S, Chamdra D. Resveratrol induces p53-independent, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)- mediated Bax protein oligomerization on mitochondria to initiate cytochrome c release and caspase activation. *J Biol Chem.* 2011; 286 (33):28749-60.
32. He S, Sun C, Pan Y. Red wine polyphenols for cancer prevention. *Int J Mol Sci.* 2008;9(5):842-53.
33. Espinoza JL, Trung LQ, Inaoka PT, Yamada K, An DT, Mizuno S, et al. The Repeated Administration of Resveratrol Has Measurable Effects on Circulating T-Cell Subsets in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6781872.
34. Van Die MD, Williams SG, Emery J, Bone KM, Taylor JM, Lusk E. A Placebo-Controlled Double-Blinded Randomized Pilot Study of Combination



- Phytotherapy in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Prostate*. 2017 May;77(7):765-775.
35. Paller CJ, Rudek MA, Zhou XC, Wagner WD, Hudson TS, Anders N, et al. A phase I study of muscadine grape skin extract in men with biochemically recurrent prostate cancer: Safety, tolerability, and dose determination. *Prostate*. 2015 Oct;75(14):1518-25.
  36. Kjaer TN, Ornstrup MJ, Poulsen MM, Jorgensen JO, Hougaard DM, Cohen AS, et al. Resveratrol reduces the levels of circulating androgen precursors but has no effect on, testosterone, dihydrotestosterone, PSA levels or prostate volume. A 4-month randomised trial in middle-aged men. *Prostate*. 2015; 75(12):1255-63.
  37. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, et al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res*. 2011 Sep;4(9):1419-25.
  38. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res*. 2010.15;70(22):9003-11.
  39. Ji Q, Liu X, Fu X, Zhang L, Sui H, Zhou L, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway. *PLoS One*. 2013 Nov 11;8(11):e78700.
  40. Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogen* 2007; 26 (6): 851-8.
  41. Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol*. 2011; 39 (1): 169-75
  42. Guo Q, Shen S, Liao M, Lian P, Wang X. NGX6 inhibits cell invasion and adhesion through suppression of Wnt/beta-catenin signal pathway in colon cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2010; 42 (7): 450-6.
  43. Patel KR, Brown VA, Jones DJ, Britton RG, Hemingway D, Miller AS. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res*. 2010 Oct 1;70(19):7392-9.

44. Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer*. 2012 Apr;64(3):393-400.
45. Papat R, Plesner T, Davies F, Cook G, Cook M, Elliot P, et al. A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013; 160(5):714-7.
46. Seeni A, Takahashi S, Takeshita K, Tang M, Sugiura S, Sato SY, Shirai T. Suppression of prostate cancer growth by resveratrol in the transgenic rat for adenocarcinoma of prostate (TRAP) model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9:7-14.
47. Neves AR, Lucio M, Lima JL, Reis S. Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics drug-delivery and membrane interactions. *Curr Med Chem*. 2012;19:1663-8.
48. Kotecha R, Takami A, Espinoza JL. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: a review of the clinical evidence. *Oncotarget*. 2016;(32):52517-52529.