

Resveratrol monomeren en oligomeren

Salvestrolen uit *Vitis vinifera*

Dhyan Groen

De jonge uitlopers van *Vitis vinifera* (druif) zijn een rijke bron van resveratrolmonomeren en -oligomeren, die ook - in veel lagere concentraties - in rode wijn voorkomen. Deze stilbenoiden (ze bezitten een stilbeenstructuur) zijn onder meer geassocieerd met een betere bescherming tegen hart- en vaatziekten, kanker, het metabool syndroom, diabetes-type-2 en neurodegeneratieve aandoeningen [1,2]. De biologische effecten van resveratrolmonomeren en -oligomeren (in relatie tot de enzymen CYP1B1 en SIRT1) doen vermoeden dat ze degeneratieve verouderingsprocessen helpen tegengaan en bijdragen aan een gezond en lang leven.

Functie als salvestrol

Wat betreft hun werking worden resveratrol en verwante stilbenoiden tot de zogenaamde salvestrolen gerekend. Dit zijn fytonutriënten in onze dagelijkse voeding die als gemeenschappelijk kenmerk hebben dat ze in tumorcellen door het enzym CYP1B1 (een cytochrom-P450-enzym) worden omgezet in cytotoxische verbindingen die de tumorcel tot apoptose (geprogrammeerde celdood) aanzetten [3]. Aangezien het CYP1B1-enzym uitsluitend actief is in tumorcellen en niet in gezonde cellen, hebben salvestrolen een tumorselectieve activiteit en tasten ze gezonde cellen niet aan [3,4]. Alle lichaamscellen bezitten weliswaar het gen voor CYP1B1, maar dit gen komt waarschijnlijk alleen tot expressie in gemuteerde cellen. De ontdekker van het CYP1B1-enzym, de Britse farmacoloog professor Dan Burke, speculeert dat overexpressie van het CYP1B1-gen in tumorcellen een natuurlijk en oeroud beschermingsmechanisme van het lichaam vertegenwoordigt. Doordat gemuteerde cellen het CYP1B1-gen activeren, kunnen salvestrolen uit voeding ongemerkt de ontspoorde cellen opruimen zodat ze geen kans krijgen uit te groeien tot tumoren. Dit mechanisme helpt mede te verklaren waarom we veel minder vaak kanker krijgen dan op basis van het aantal gemuteerde cellen (vele honderden per dag) kan worden verwacht.

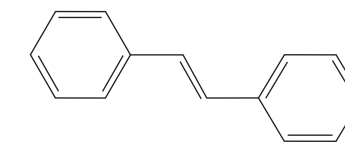
Resveratrol

Burke's collega professor Gerry Potter identificeerde resveratrol als eerste 'salvestrol' (salvare betekent redden en strol is afgeleid van resveratrol). Resveratrol wordt door CYP1B1 geactiveerd tot piceatannol, een tyrosine-kinaseremmer en induceerder van apoptose [5]. Daarna ontdekten de onderzoekers diverse andere salvestrolen (met

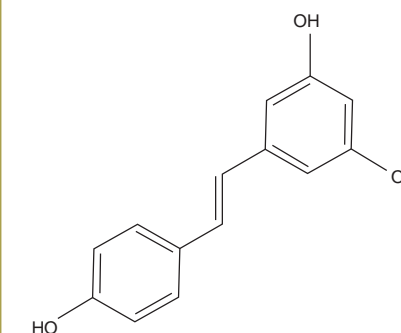
een stilbeen-basisstructuur) in groenten, fruit en kruiden, met name in biologisch geteelde gewassen. Salvestrolen in planten zijn namelijk fytoalexinen: afweerstoffen die de plant moeten beschermen tegen pathogenen zoals schimmels. Het gebruik van bestrijdingsmiddelen vermindert de noodzaak van de plant tot de aanmaak van dergelijke fytoalexinen. De bitter of scherp smakende salvestrolen zijn daarnaast door plantselectie en plantenveredeling voor een belangrijk deel uit groenten en fruit verdwenen of worden tijdens voedselraffinage alsnog verwijderd. Het resultaat is dat groenten en fruit nu naar schatting 80% minder salvestrolen bevatten dan zo'n zestig jaar geleden en daardoor vermoedelijk minder goed beschermen tegen kanker. Gebruik van een supplement met beschermende salvestrolen betekent een belangrijke aanvulling op de (biologische) voeding.

Calorierestictie

Een goede weerstand tegen interne en externe stressoren is sterk gecorreleerd met de levensverwachting [6,7]. Volgens de hormese-hypothese worden levensverlengende factoren in het lichaam geactiveerd door milde vormen van stress, zoals calorierestictie (verlaging van de energie-inname tot circa 60% met behoud van een goede inname van essentiële voedingsstoffen) [6]. Het lichaam optimaliseert hierbij stofwisselings- en reparatieprocessen om beter te kunnen overleven. Calorierestictie verlengt de levensduur met 50% of meer bij alle organismen waarbij dit tot nog toe is getest (gist, wormen, spinnen, vliegen, vissen, zoogdieren) en remt bij zoogdieren significant degeneratieve verouderingsziekten zoals kanker, atherosclerose en diabetes-type-2 [6-8]. >>



E-stilbeen (1,2-difenyletheen)



Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbeen)

*"De jonge uitlopers van de *Vitis vinifera* zijn een rijke bron van salvestrolen"*



insulinerespons bij verhoging van de bloedglucosespiegel, verhoogt de ATP-productie in bètacellen en beschermt deze beter tegen beschadiging en apoptose door oxidatieve stress [9,12,14].

Meer energie

Resveratrol en aan resveratrol verwante stilbenoïden zoals viniferines en piceatannol induceren via SIRT1 - net als bij calorierestrictie - genen die corresponderen met mitochondriale biogenese (vorming van meer en/of grotere mitochondriën) en zorgen daarmee voor verhoging van de cellulaire ATP-productie [9,12]. De mitochondriën werken efficiënter en gebruiken in verhouding minder zuurstof en produceren minder vrije radicalen. De cellen verjongen zich als het ware. Een goede cellulaire energieproductie is belangrijk; afname van mitochondriale oxidatieve fosforylering en aërobe capaciteit is geassocieerd met (degeneratieve) verouderingsziekten en een kortere levensduur [12]. Bij proefdieren is geconstateerd dat activering van SIRT1 (door calorierestrictie) zorgt tot een grotere vitaliteit en significante toename van de lichamelijke activiteit [9,15]. In een humane studie zorgde SIRT1-inductie (door 25% calorierestrictie) voor een grotere aanmaak van mitochondriën in skeletspierweefsel van gezonde mannen met overgewicht. Markers van oxidatieve stress namen significant af [16].

Goede conditie ondanks ongezond dieet

Resveratrol in hoge doses (200 of 400 mg/kg/dag, plasmaspiegel 10-120 ng/ml) beschermt muizen significant tegen obesitas en insulineresistentie als gevolg van een vetrijk dieet [12]. De dieren namen in het onderzoek nauwelijks in lichaamsgewicht toe en maakten minder vetweefsel aan door een hoger basaalmetabolisme (zonder toename van het zuurstofverbruik). Resveratrolsuppletie vergrootte aantal en omvang van mitochondriën in spiervezels en verbeterde de ratio tussen oxidatieve en niet-oxidatieve spiervezels, waardoor het uithoudingsvermogen van de dieren sterk toenam. Daarnaast verbeterden spierkracht en spiercoördinatie; de uitgevoerde testen wezen op verbetering van de neuromusculaire functie door resveratrol. Ook waren de dieren beter in staat in een koude omgeving de lichaamstemperatuur op peil te houden door toename van de energiestofwisseling (en mitochondriale activiteit) in bruin vetweefsel (zie kader). Proefdieren met aanleg voor diabetes kregen een vetrijk dieet voorgeschoteld en kregen daarnaast resveratrol (400 mg/kg/dag) of placebo. Suppletie met resveratrol verbeterde de glucosetolerantie en verlaagde de nuchtere glucosespiegel bij de proefdieren [12]. Deze resultaten suggereren dat resveratrol anti-diabetische effecten heeft.

Suppletie met resveratrol (5,2 of 22,4 mg/kg/dag) aan muizen op een hoogcalorisch dieet resulteerde in een significant betere gezondheid en langere levensduur [17]. Resveratrol remde 144 van de 153 ongunstige (fysiologische) veranderingen van het hoogcalorische dieet en verlaagde de sterftkans door de ongezonde voeding met 31%. De weliswaar te dikke dieren waren net zo gezond als de dieren in de controlegroep die een normaal dieet kregen en niet te zwaar waren. De gunstige effecten van resveratrol waren afwezig bij muizen zonder het SIRT1-gen, wat een bewijs is dat SIRT1-inductie verantwoordelijk is voor de waargenomen gezondheidseffecten van resveratrol [17].

SIRT1

Bij gist, wormen en vliegen zorgt calorierestrictie voor levensverlenging door inductie van het enzym Sir2 (Silent information-regulator-2). Bij zoogdieren zijn zeven Sir2-equivalenten (de sirtuïnes SIRT1-7) aangehouden, die in verband zijn gebracht met vertraging van het verouderingsproces en levensverlenging [8]. Van deze (zoogdier)sirtuïnes is SIRT1 het beste onderzocht. SIRT1 is een NAD- (nicotinamide adenine dinucleotide) afhankelijke deacetylase in de celkern die sterk wordt geïnduceerd door calorierestrictie en voor een belangrijk deel verantwoordelijk is voor de gezondheidseffecten van calorierestrictie bij zoogdieren [5,7-9]. Een interessante ontdekking is, dat verschillende polyfenolen in voeding de SIRT1-activiteit eveneens significant verhogen; de krachtigste induceerders zijn resveratrol en verwante stilbenoïden (zoals piceatannol en epsilon-viniferine) [1,10,17]. Zij verhogen de activiteit van SIRT1 met een factor acht of meer, waardoor soortgelijke gunstige effecten worden bereikt als met calorierestrictie [10,11]. De laatste jaren is veel onderzoek gedaan naar de effecten van SIRT1-activering door calorierestrictie of suppletie met resveratrol en andere SIRT1-induceerders.

Glucosestofwisseling

SIRT1 is een belangrijke regulator van het energiemetabolisme: de stofwisseling van glucose, vetzuren en cholesterol wordt gemoduleerd door de effecten van SIRT1 op bekende regulators van metabole enzymen zoals PPAR-gamma (peroxisome proliferator activated receptor-gamma) en PGC-1 α (peroxisome proliferator activated receptor-gamma co-activator-1) [9,12]. Het activeren van SIRT1 is een veelbelovende strategie voor de preventie en behandeling van het metabool syndroom en diabetes-type-2 [13]. In preklinisch onderzoek is geconstateerd dat de insulinegevoeligheid in vetweefsel, skeletspier en lever significant verbetert door SIRT1-inductie [8,9,12,13]. Activering van SIRT1 in bètacellen van de pancreas zorgt voor een betere insuline-expressie en

Afname vetmassa

SIRT1 is belangrijk voor de vetstofwisseling. Een hogere SIRT1-activiteit remt de vorming en bevordert de afbraak van wit vetweefsel door het remmen van PPAR-gamma en genen die de vetopslag stimuleren [8,18,19]. Bij slanke vrouwen is geconstateerd dat de SIRT1-expressie in onderhuids vetweefsel meer dan twee keer zo hoog is als bij vrouwen met obesitas. Vasten gedurende zes dagen verdubbelt de SIRT1-expressie in vetweefsel; suppletie met resveratrol kan de SIRT1-activiteit in vetweefsel mogelijk ook verhogen [20]. Adipocyten dragen door de productie van ontstekingsmediatoren bij aan laaggradige chronische ontsteking in het lichaam. Dit versnelt het verouderingsproces en bevordert uiteenlopende (verouderings-)ziekten, waaronder hart- en vaatziekten, het metabool syndroom, diabetes-type-2, kanker, dementie en depressie. Afname van overtollige vetmassa door SIRT1-inductie is geassocieerd met stijging van de levensverwachting [19,21]. Resveratrol remt (in-vitro) significant de vorming van ontstekingsbevorderende cytokines in vetweefsel door remming van NF-kappa-B-activering (SIRT1 remt NF-kappa-B) en vermindert daarmee aan vetweefsel gerelateerde pathologie [21]. Tevens zorgt resveratrol (door SIRT1-activering) voor verhoging van de afgifte van adiponectine door vetweefsel, waardoor de insulinegevoeligheid in lever en spierweefsel toeneemt [22].

Remming veroudering

Veroudering is mede het gevolg van het cumulatief verlies van cellen in weefsels en organen. Toename van de SIRT1-expressie in weefsels, geïnduceerd door calorierestrictie of resveratrolsuppletie, verbetert de lange termijn overleving van (onvervangbare) cellen door verbetering van de stofwisseling, verdedigings- en reparatieprocessen en remming van apoptose [7,8,23,24]. In dieronderzoek remde suppletie met resveratrol (100 of 400 mg/kg) bij oudere muizen tekenen van veroudering (met afname van albumin-urie, ontsteking, cataractvorming en apoptose van vaatendotheel) en leidde het tot verbetering van de elasticiteit van de aorta, een betere motoriek en behoud van de botmineraaldichtheid [24].

“Adipocyten dragen door hun productie van ontstekingsmediatoren bij aan laaggradige ontsteking in het lichaam”

Neuroprotectie

Activering van SIRT1 verbetert de energiestofwisseling in de hersenen, beschermt neuronen tegen stressgeïnduceerde apoptose en helpt vermoedelijk bij het tegengaan van leeftijdsgerelateerde neurodegeneratieve ziekten [2,8,11,30]. In diermodellen voor ALS (amyotrofische lateraal-sclerose), de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson zorgde SIRT1-inductie (door calorierestrictie of toediening van resveratrol) voor significante vermindering van neurodegeneratieve pathologie [8,11,25].

Cardioprotectie

Een lage tot matige overexpressie van SIRT1 (met een factor 2,5 tot 7,5) bij proefdieren remt significant leeftijdsgerelateerde degeneratieve veranderingen in het hart (hypertrofie, fibrose, toename apoptose) en verhoogt de bescherming tegen oxidatieve stress en celapoptose [23].

Sirtuïnes sleutel bij gunstige effecten calorierestrictie

Sirtuïnes (ook wel Silent Information Regulation eiwitten of Sirt-eiwitten genoemd) zijn enzymen die een rol spelen bij het aflezen van DNA nabij de telomeren van het DNA. Ze spelen een zeer belangrijke rol bij de regulatie van verouderingsprocessen, transcriptie, apoptose en stressresistentie. Activatie van sirtuïnes is ook een belangrijk mechanisme achter de gezondheidsbevorderende werking van calorische restrictie (CR). Calorische restrictie ‘tuned’ het lichaam om zo optimaal mogelijk gebruik te maken van het aangeboden voedsel. De zo geïnduceerde mechanismen zorgen voor cel- en weefselbescherming. Een groot aantal fysiologische parameters, zoals cholesterolgehalte, glucosetolerantie en bloeddruk worden in gunstige zin beïnvloed.

In september 2008 heeft de heer L. Pruijboom voor de firma Bonusan een seminar gegeven over dit onderwerp. Hij is daarbij diep ingegaan op sirtuïnes en de beïnvloeding ervan door middel van onder andere resveratrol. U kunt een seminarverslag opvragen (info@bonusan.nl).

Een te hoge SIRT1-activiteit echter is ongunstig voor het hartweefsel en induceert cardiomyopathie.

Het inverse verband tussen consumptie van rode wijn en sterfte aan hart- en vaatziekten (de Franse paradox) wordt mede toegeschreven aan resveratrol en verwante stilbenoïden in rode wijn [1,2]. Resveratrol en resveratrolachtige stoffen beschermen het hart en de bloedvaten, mede door het remmen van ischemie-reperfusieschade, bevorderen van vaatverwijding, beschermen van vaatendotheel, remmen van LDL-oxidatie en plaatjesaggregatie en tegengaan van atherosclerose [2].

SIRT1 en kanker

Calorierestrictie verkleint de kans op kanker, mede door activering van SIRT1 [26]. Verhoging van de SIRT1-expressie (zonder calorierestrictie) in een diermodel voor colonkanker remde significant de vorming en groei van - door de transcriptiefactor bèta-catenine gestimuleerde - tumoren en verminderde de kans op sterfte door colonkanker. SIRT1 remt bèta-catenine in het bevorderen van transcriptie en celdeling; bovendien verplaatst SIRT1 de oncogene vorm van bèta-catenine uit de celkern naar het cytoplasma [26]. Een verstoorde activiteit van bèta-catenine is in verband gebracht met het ontstaan van verschillende vormen van kanker waaronder melanoom, colon-, prostaat-, borst-, lever-, endometrium- en ovariumkanker [26]. >>

Suppletie

Resveratrol en andere induceerders van SIRT1 bieden de mogelijkheid om te profiteren van een aantal voordelen van caloriereductie (een betere energiebalans, bescherming tegen verouderingsziekten) zonder de noodzaak de calorie-inname daadwerkelijk te verlagen. Er zijn echter nog veel vraagtekens rondom suppletie met resveratrol. De studies met resveratrol betreffen voornamelijk in-vitrostudies en dierstudies waarin veelal hoge doseringen resveratrol zijn gebruikt. Onderzoekers hebben een lage biologische beschikbaarheid van resveratrol geconstateerd na orale inname. Desondanks levert suppletie met resveratrol in dierstudies significante resultaten op, ook bij wat lagere doseringen. Het sterke vermoeden bestaat dan ook dat behalve resveratrol, verschillende metabolieten van resveratrol (waaronder piceatannol) biologisch actief zijn in het lichaam [2]. Bovendien kan de combinatie van verschillende resveratrol stilbenoïden een synergetische werking hebben, zoals resveratrol, viniferines en piceatannol in rode wijn [1]. Supplementen met resveratrol zijn heel populair; dit heeft alles te maken met de spectaculaire anti-verouderingseffecten die zijn waargenomen. In de hoop soortgelijke effecten bij mensen te bewerkstelligen worden vaak erg hoge doseringen gepropageerd. Een dagdosis resveratrol van 22,4 mg/kg, die proefdieren significant beschermt tegen de ziekmakende effecten van een hoogcalorisch dieet, wordt dan ten onrechte rechtstreeks (1 op 1) vertaald naar een dagdosering voor mensen, wat bij 22 mg/kg neerkomt op megadoseringen resveratrol van 1500 tot 2000 mg per dag [17]. Echter, rekening moet onder meer worden gehouden met verschillen in lichaamsoppervlak tussen muizen en mensen en met nog andere parameters. Wanneer dat wordt gedaan, komt een dosering van 22,4 mg/kg overeen met een dagdosis voor de mens van 1,82 mg/kg (voor een persoon van 75 kg een dagdosis van 137 mg) [29]. Rekening houdend met de slechte biologische beschikbaarheid van resveratrol zelf en het synergetische effect van de aanwezigheid van andere stilbenoïden, kan de effectieve dosering resveratrol waarschijnlijk nog aanmerkelijk lager liggen wanneer resveratrol in een natuurlijk complex van verwante stilbenoïden wordt ingenomen. <<

Referenties

1. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):493-506
2. Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, et al. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res.* 2008;658(1-2):68-94
3. Potter GA, Burke MD. Stilbenes - natural products with tumor selective activity. *Journal of Orthomol. Medicine* 2006;21(1):34-36
4. Murray GI, Taylor MC, McFadyen MC, et al. Tumor-specific expression of cytochrome P450 CYP1B1. *Cancer Res* 1997;57(14):3026-31
5. Potter GA, Patterson LH, Wanogho E, et al. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer* 2002;86(5):774-8
6. Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech Ageing Dev.* 2005;126:987-1002
7. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2004;305(5682):390-2
8. Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev.* 2006;20(21):2913-21
9. Boily G, Seifert EL, Bevilacqua L, et al. Sirt1 regulates energy metabolism and response to caloric restriction in mice. *PLoS ONE.* 2008;3(3):e1759
10. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003;425(6954):191-6
11. Barger JL, Kayo T, Vann JM, et al. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS ONE.* 2008;3(6):e2264
12. Lagouge M, Arghmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006;127(6):1109-22
13. Milne JC, Lambert PD, Schenk S, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature.* 2007;450(7170):712-6
14. Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, et al. Increased dosage of mammalian Sirt1 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab.* 2005;2:105-117
15. Chen D, Steele AD, Lindquist S, et al. Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science.* 2005;310(5754):1641
16. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med.* 2007;4(3):e76
17. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444:337-342
18. Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature.* 2004;429(6993):771-6
19. Picard F, Guarente L. Molecular links between aging and adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(S1):S36-9
20. Pedersen SB, Olholm J, Paulsen SK, et al. Low Sirt1 expression, which is upregulated by fasting, in human adipose tissue from obese women. *Int J Obes (Lond).* 2008 Jun 17
21. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab (Lond).* 2008;5:17
22. Qiang L, Wang H, Farmer SR. Adiponectin secretion is regulated by SIRT1 and the endoplasmic reticulum oxidoreductase Ero1-L alpha. *Mol Cell Biol.* 2007;27(13):4698-707
23. Alcendor RR, Gao S, Zhai P, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res.* 2007;100(10):1512-21
24. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab.* 2008 Jul 2. doi:10.1016/j.cmet.2008.06.011
25. Anekonda TS. Resveratrol-a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res Rev.* 2006;52(2):316-26
26. Firestein R, Blander G, Michan S, et al. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS ONE.* 2008;3(4):e2020
27. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(6):1246-1252
28. Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J Nutr.* 2002;132(2):257-260
29. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22(3):659-61
30. Anekonda TS, Reddy PH. Neuronal protection by sirtuins in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2006;96(2):305-13.