



Revisión

El papel del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por metales pesados *The role of resveratrol on heavy metal-induced oxidative stress*

Tonancy Nicolás-Méndez¹, Alda Rocío Ortiz-Muñoz³, Víctor Manuel Mendoza-Núñez² y María del Carmen García-Rodríguez¹

Unidades de Investigación en ¹Genética y Toxicología Ambiental (UNIGEN), y en ²Gerontología. Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). CDMX, México. ³Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. UAM. CDMX, México.

Resumen

Introducción y objetivos: el estrés oxidante se considera uno de los principales mecanismos de genotoxicidad y carcinogenicidad de los metales pesados. Por otra parte, el resveratrol posee propiedades antioxidantes y es uno de los polifenoles más estudiados debido a su gran variedad de efectos benéficos para la salud. Sin embargo, no hay revisiones sistemáticas de la literatura científica en las que se analicen los efectos del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por metales pesados.

Métodos: en esta revisión se realizó una búsqueda de artículos mediante las bases de datos PubMed® y ScienceDirect® (1996-2018). Después de aplicar diversos filtros, se consideraron once investigaciones *in vivo* e *in vitro* en las que se estudiaron los efectos del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por el arsénico (As), el cadmio (Cd), el cobre (Cu), el cromo (Cr) y el hierro (Fe).

Resultados: en la revisión se presenta un análisis de los efectos químicos del resveratrol sobre el estrés oxidante asociado a la exposición a compuestos metálicos. Se discute la interacción del resveratrol con la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el sistema antioxidante endógeno, y sus efectos sobre el daño del ADN. A partir de estos estudios se genera un diagrama que muestra las interacciones propuestas para el resveratrol, los metales pesados As, Cd, Cu, Cr y Fe, y el estrés oxidante.

Conclusiones: los estudios analizados muestran que el resveratrol es capaz de modular el estrés oxidante generado por diferentes compuestos de metales pesados como As, Cd, Cu, Cr y Fe.

Palabras clave:

Polifenoles.
Antioxidantes.
Resveratrol. Estrés oxidativo. Metales pesados.

Abstract

Introduction and objectives: oxidative stress is considered one of the main mechanisms of genotoxicity and carcinogenicity of heavy metals. In contrast, resveratrol has antioxidant properties and is one of the most studied polyphenols due to its wide variety of beneficial health effects. However, there are no systematic reviews of the scientific literature in which the effects of resveratrol on oxidative stress induced by heavy metals are analyzed.

Methods: in this review, articles were searched using the PubMed® and ScienceDirect® databases (1996-2018). After applying various filters, eleven *in vivo* and *in vitro* researches were considered, in which the effects of resveratrol on oxidative stress as induced by arsenic (As), cadmium (Cd), copper (Cu), chromium (Cr) and iron (Fe) were studied.

Results: this review presents an analysis of the chemical effects of resveratrol on the oxidative stress associated with exposure to metal compounds. The interaction of resveratrol with the production of reactive oxygen species (ERO), the endogenous antioxidant system, and the effects on DNA damage are discussed. From these studies a diagram that shows the proposed interactions for resveratrol, heavy metals As, Cd, Cu, Cr and Fe, and oxidative stress is generated.

Conclusions: the studies analyzed show that resveratrol is able to modulate the oxidative stress generated by different heavy metal compounds such as As, Cd, Cu, Cr and Fe.

Keywords:

Polyphenols.
Antioxidants.
Resveratrol. Oxidative stress. Heavy metals.

Recibido: 02/09/2019 • Aceptado: 14/11/2019

Financiación: El estudio forma parte del proyecto PAPIIT-IN224719;IN219216, financiado por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) mediante la DGAPA-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Nicolás-Méndez T, Ortiz-Muñoz AR, Mendoza-Núñez VM, García-Rodríguez MC. El papel del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por metales pesados. Nutr Hosp 2020;37(2):374-383

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.02846>

Correspondencia:

María del Carmen García-Rodríguez. Unidad de Investigación en Genética y Toxicología Ambiental (UNIGEN). Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). CDMX, México
e-mail: carmen.garcia@unam.mx

INTRODUCCIÓN

Diversas enfermedades crónicas no degenerativas, como el cáncer, están asociadas al estilo de vida y los factores ambientales (1). En este sentido, los metales pesados han recibido especial atención debido a la exposición creciente de las poblaciones a los mismos por sus usos industriales. Metales como As, Cd, Cu, Cr y Fe se han asociado a procesos inflamatorios y, particularmente, a la inducción de cáncer (hígado, riñón, pulmón, próstata y piel) (1-3). La toxicidad de los metales se presenta cuando estos no son metabolizados por el organismo y se depositan en los tejidos (4). Su acumulación en las células implica la generación de estrés oxidante, al incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres, donde el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical superóxido (O_2^{\bullet}) y el radical hidroxilo ($\bullet OH$) se consideran los más importantes para la mutagénesis y la carcinogénesis (2,5,6). La inducción excesiva de ERO y radicales libres puede sobrepasar la capacidad antioxidante de la célula para mantener el estado reducido (1,7). Por lo tanto, se ha propuesto que una fuente externa de antioxidantes podría ayudar a mantener la homeostasis redox celular y a proteger frente a los efectos deletéreos del estrés oxidante (8-11). En consecuencia, la búsqueda de compuestos no tóxicos con propiedades antioxidantes, como los polifenoles, se ha incrementado en los últimos años, siendo el resveratrol uno de los más estudiados debido a la gran variedad de efectos benéficos para la salud que se han observado y que se han atribuido a sus propiedades antioxidantes (12,13). El resveratrol ha demostrado poseer efectos protectores frente a la diabetes mellitus de tipo 2, los desórdenes cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer (14). También se ha observado que presenta propiedades reductoras de la glucosa en sangre, antiplaquetarias y antiinflamatorias. De ahí que se considere al resveratrol como un potente agente quimiopreventivo y sea uno de los polifenoles más estudiados (12,13,15-23).

La estructura química del resveratrol consiste en dos anillos aromáticos unidos mediante un doble enlace de metileno, configuración común de los resorcinoles, por la que el resveratrol recibe su nombre y su clasificación dentro de los estilbenos (trans-3,4',5-trihidroxiestilbeno) (24). El resveratrol es un compuesto polifenólico no flavonoide sintetizado por una gran variedad de plantas en respuesta al estrés ambiental. Se encuentra en altas concentraciones en las uvas rojas, las bayas y los cacahuates (24-26). Se ha reportado que la actividad biológica de este polifenol depende principalmente del número y la posición de los grupos hidroxilo (OH), y que esta estructura molecular le permite: eliminar radicales libres, inhibir la oxidación lipídica, reducir la formación de hidroperóxidos e interactuar con el sistema antioxidante endógeno incrementando la actividad catalítica de enzimas como la glutatión-peroxidasa (GPx), la glutatión-reductasa (GR), la catalasa y la superóxido-dismutasa (SOD) (11,13,27,28). También se ha observado la modulación de diversos mecanismos fisiológicos mediante la regulación de la expresión de genes y vías de señalización (29,30) y, aunque en los últimos años las propiedades del resveratrol se han estudiado ampliamente tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*, hay poca información sobre sus propiedades

antioxidantes contra los efectos nocivos de los metales pesados. De ahí que el objetivo de este artículo sea presentar una revisión sistemática de la literatura científica referente al efecto del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por metales pesados.

MATERIAL Y MÉTODO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la elaboración de esta revisión se realizó una búsqueda de artículos a través de las bases de datos PubMed® y ScienceDirect® de mayo a diciembre de 2018. Las palabras clave utilizadas fueron: polifenoles, resveratrol, antioxidante, estrés oxidante, metales pesados, arsénico, cadmio, cobre, cromo y hierro; se realizaron con ellas distintas combinaciones. Del mismo modo, estos términos se utilizaron en inglés: *polyphenols, resveratrol, antioxidant, oxidative stress, heavy metals, arsenic, cadmium, copper, chromium and iron*. La especificidad, la calidad metodológica y la evidencia científica de los estudios se valoraron, para llevar a cabo la selección de los artículos, de acuerdo con el objetivo de esta revisión.

Criterios de inclusión

La evaluación y selección de los artículos se realizó de acuerdo con los siguientes criterios: a) artículos originales (*in vivo* e *in vitro*); b) metodología y resultados específicos para la recopilación de datos; c) evaluación de marcadores de estrés oxidante y d) determinación del daño genotóxico.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos de revisión, las tesis, los protocolos, los resúmenes y los libros.

Selección de los estudios

Dos expertos en los temas de estrés oxidante, metales pesados y polifenoles realizaron de manera independiente y por separado la búsqueda y el análisis de los estudios, considerando: título, Resumen, introducción, métodos, resultados y discusión. La información obtenida se sintetizó y ordenó. Finalmente se seleccionaron 11 artículos bajo los criterios de inclusión/exclusión. Las referencias de cada estudio también se evaluaron con la finalidad de localizar información de interés.

RESULTADOS

Aproximadamente, el 34 % de los estudios realizados con polifenoles corresponden al resveratrol. De los estudios realizados

con resveratrol se destacan los de sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, así como los de sus efectos contra el cáncer y el estrés oxidante. Recientemente han surgido estudios sobre sus efectos en la diabetes y la obesidad; sin embargo, hay pocos sobre los efectos de metales pesados con propiedades cancerígenas mediadas por el estrés oxidante (Fig. 1). La búsqueda electrónica inicial permitió encontrar un total de 52.521 artículos con las palabras clave *polifenoles, resveratrol, antioxidante, estrés oxidante, metales pesados, arsénico, cadmio, cobre, cromo y hierro*. El primer filtro de selección consistió en descartar los estudios duplicados, eliminándose así 2.626 estudios. A los 49.895 artículos restantes se les aplicó un segundo filtro de elegibilidad que consistió en la revisión del título y el Resumen para corroborar si en el contenido de este se consideraban el resveratrol, el estrés oxidante y los metales pesados; con este segundo filtro se eliminaron 40.244. A los artículos restantes se les realizó un análisis de la metodología, los resultados y la discusión; se consideraron solo aquellos que presentaban una metodología clara y una evaluación de los efectos del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por metales pesados; con este proceso se hizo una selección de 413 estudios. Finalmente se aplicó el último criterio que consistió en excluir aquellos estudios que empleaban suplementos, nanopartículas o encapsulados, así como aquellos en que se administraban complejos resveratrol-metal con la finalidad de estudiar sus efectos sobre líneas celulares.

Después de aplicar estos filtros se consideraron 11 artículos *in vivo* e *in vitro*, en los que se estudiaron los efectos del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por los metales As, Cd, Cu, Cr y Fe (Fig. 2).

En la tabla I se muestra el Resumen sistemático de los artículos seleccionados sobre resveratrol y metales. Se incluyen los siguientes datos: referencia, dosis de resveratrol, dosis de metal y tipo de estudio/diseño experimental. En la tabla II se resume la eficiencia mostrada de las dosis de resveratrol. Las metodologías de los estudios incluyen procedimientos tanto *in vivo* como *in vitro*. La evaluación de los efectos del resveratrol sobre el estrés oxidante generado por compuestos metálicos se determinó mediante distintos biomarcadores tales como la concentración y actividad de antioxidantes endógenos (GSH, GSSG, GPx, SOD y catalasa), los niveles de H₂O₂, la concentración de malondialdehído (MDA) o ácido tiobarbitúrico (ATB) y la concentración de coactivadores del sistema antioxidante endógeno como la gamma-glutamilsintetasa (γ-GCS), el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma coactivador 1 (PGC-1), el “forkhead box O” (por sus siglas en inglés, FoxO3a) y la sirtuina 3 (Sirt3). Por su parte, el daño del ADN se midió mediante la concentración del aducto 8-oxo-7,8-dihidro-2’desoxiguanosina (8-OHdG), la inducción de micronúcleos y los rompimientos de cadena sencilla mediante electroforesis unicelular alcalina (ensayo cometa). Algunos estudios evaluaron también el efecto del tratamiento con resveratrol sobre la concentración de iones metálicos y la inducción de apoptosis.

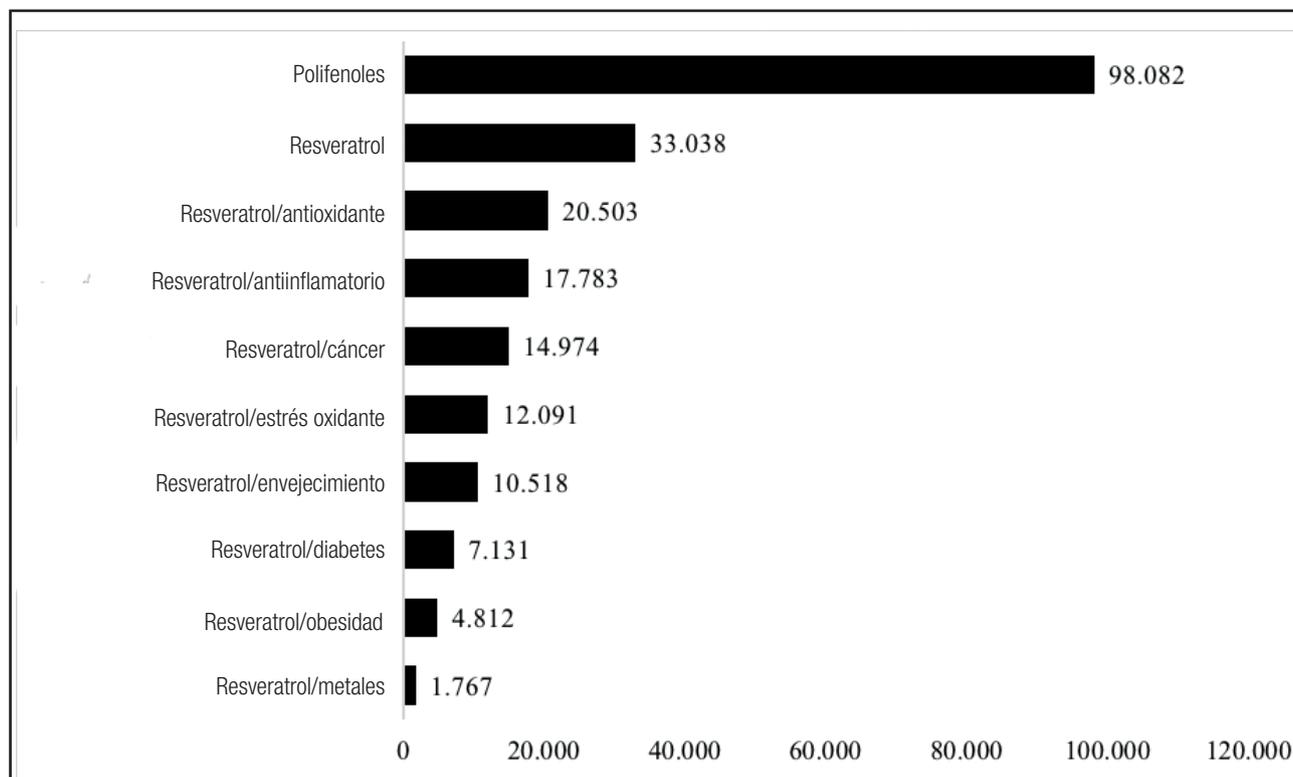


Figura 1. Artículos relacionados con el estudio de los polifenoles y de las propiedades del resveratrol (del año 1996 al 2018; fuente: PubMed® y ScienceDirect®).

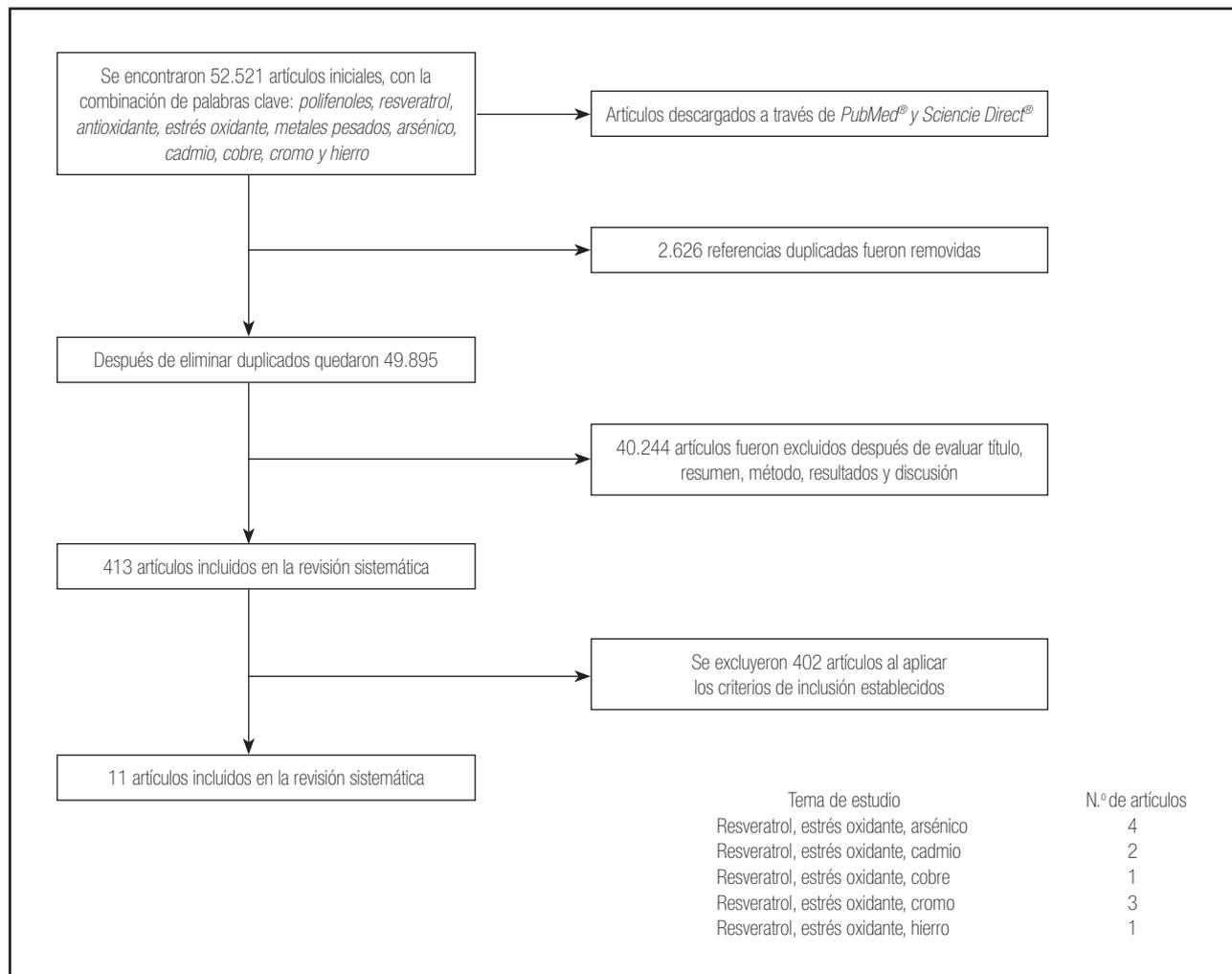


Figura 2. Diagrama de selección de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

DISCUSIÓN

EFFECTO DEL RESVERATROL SOBRE EL DAÑO OXIDANTE INDUCIDO POR EL ARSÉNICO

El As es un importante contaminante ambiental. Estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición crónica a este metal está asociada a un incremento en la incidencia de diversos tipos de cáncer (pulmón, piel e hígado). Muchos estudios han confirmado la generación de ERO durante el metabolismo del As y se ha relacionado con el daño oxidante a lípidos, proteínas y ADN en las células expuestas a este metal (6,7). En la búsqueda de artículos se encontraron 4 en los que se evaluó el efecto del resveratrol sobre el daño del ADN y el estrés oxidante inducidos por la exposición a arsénico (Tabla I). Zhao y cols. (31) reportan el efecto del resveratrol, *in vivo* e *in vitro*, sobre el estrés oxidante inducido por trióxido de arsénico (As₂O₃). Observaron que la exposición de la línea celular (H9c2) a 0,1-10 μM y el

tratamiento de ratones con 3 mg/kg de resveratrol presentaron efectos benéficos. En ambos modelos se observó una disminución de la actividad de las enzimas GPx, SOD y catalasa, así como un incremento del índice apoptótico con el tratamiento único de As₂O₃. En cambio, la administración previa de resveratrol restaura significativamente la actividad de las enzimas evaluadas, disminuye el índice de células apoptóticas e incrementa la viabilidad celular. En el modelo *in vitro* también evaluaron la producción de ERO y reportaron su disminución con el tratamiento previo con resveratrol. Asimismo, observaron una regulación de la actividad de la caspasa 3 y una disminución de la concentración de iones Ca²⁺. Por otra parte, Chen y cols. (32) también observaron efectos del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por arsénico. Evaluaron el efecto del arsenito de sodio (NaAsO₂) y del resveratrol en células de carcinoma pulmonar (A549). Midió la producción de ERO, los niveles de GSH, la actividad de SOD, el daño al ADN, la progresión del ciclo celular, la apoptosis y la viabilidad celular. Observaron que el tratamiento con 30 μM de NaAsO₂ presenta

Tabla I. Resumen sistemático de los artículos analizados (resveratrol y metales) de acuerdo con los criterios establecidos

Referencia	Dosis de resveratrol	Dosis de metal	Tipo de estudio/diseño experimental
31	3 mg/kg 10 µM	As 1 mg/kg 10 µM	<i>In vivo</i> /evaluación de la actividad de GPx, SOD y catalasa, y del índice apoptótico <i>In vitro</i> /evaluación de la producción de ERO, viabilidad celular y actividad de caspasa 3
32	1 a 20 µM	As 30 µM	<i>In vitro</i> /evaluación de la generación de ERO, los niveles de GSH, la actividad de SOD, el daño del ADN mediante MN y electroforesis unicelular alcalina
33	8 mg/kg	As 3 mg/kg	<i>In vivo</i> /evaluación de los niveles de GSH y GSH/GSSG, y la producción de ERO
34	8 mg/kg	As 3 mg/kg	<i>In vivo</i> /evaluación de la actividad de GPx, SOD y catalasa, así como de los niveles de la relación GSH/GSSG
35	20 mg/kg	Cd 7 mg/kg	<i>In vivo</i> /evaluación de MDA, niveles de GSH, actividad de GPx, catalasa y concentración de Cd
36	10 mg/kg	Cd 2 mg/kg	<i>In vivo</i> /evaluación de la función mitocondrial y la concentración de las proteínas de SOD2, FoxO3a, PGC-1α y Sirt3
37	100 µM	Cu 10 µM	<i>In vitro</i> /medición de los niveles de ATB, GSH, GSSG y GSH/GSSG
38	0,01, 0,05, 0,10, 0,50, 5,0 y 10,0 µM	Cr (III) 500 µM	<i>In vitro</i> /evaluación de los niveles de 8-OHdG en el ADN de células aisladas del timo
39	10 mg/kg	Cr (VI) 50 ppm	<i>In vivo</i> /evaluación de los niveles de H ₂ O ₂ , la peroxidación lipídica, la expresión de GPx1, SOD1/2 y catalasa, y el índice apoptótico
11	50 mg/kg	Cr (VI) 20 mg/kg	<i>In vivo</i> /evaluación de la concentración en plasma de 8-OHdG; frecuencia de micronúcleos y células apoptóticas; niveles de GSH y actividad de SOD
40	30, 60 o 90 mg/kg	Fe 100 mg/kg	<i>In vivo</i> /determinación de la actividad de GPx, SOD y catalasa, y de los niveles de MDA

una marcada disminución de la actividad y la concentración de SOD y GSH, respectivamente, así como un incremento de la producción de ERO y la frecuencia de MN y de cometas. Cuando el resveratrol se administró antes de la exposición de las células al arsénico, se observaron dos efectos principales. Los autores reportaron que, cuando se administraron dosis de 1 y 5 µM de resveratrol antes del tratamiento con NaAsO₂, se incrementaron la concentración de GSH, la actividad de la SOD, la viabilidad y la proliferación celular, mientras que disminuyeron la producción de ERO, la frecuencia de MN y cometas, y la apoptosis. Por otro lado, cuando las células se expusieron a dosis más altas de resveratrol (10 y 20 µM), se observaron efectos contrarios. Con estos resultados concluyen que el tratamiento previo con resveratrol puede proteger a las células de los efectos tóxicos del NaAsO₂. No obstante, también reportan un efecto dual cuando se incrementan las dosis de resveratrol, enfatizando el efecto antígenotóxico del resveratrol de manera dosis-dependiente. Zhang y cols. (33) sugieren que el pretratamiento con 8 mg/kg de resveratrol por 4 días protege del estrés oxidante inducido en pulmones de ratas expuestas a trióxido de arsénico (As₂O₃), sugiriendo que la suplementación con resveratrol podría disminuir la toxicidad en los individuos expuestos a este metal. Observaron que la exposición a As induce un incremento de la producción de ERO, mientras que disminuye la actividad de γ-GCS, los niveles de GSH y el cociente GSH/GSSG. Sin embargo, cuando administraron el resveratrol antes del tratamiento con As₂O₃, tuvo

lugar una disminución de las ERO, así como un incremento de la actividad de γ-GCS. En su análisis de la concentración de GSH y la relación GSH/GSSG describen que el pretratamiento con resveratrol es capaz de restaurar estos niveles. Para determinar el grado de estrés oxidante también evaluaron el contenido de As del tejido pulmonar y observaron una disminución significativa del mismo con la administración previa de resveratrol, concluyendo que, bajo sus condiciones experimentales, el tratamiento con este polifenol puede atenuar las lesiones pulmonares inducidas por la exposición a As. En una segunda publicación, Zhang y cols. (34) reportan que el pretratamiento con 8 mg/kg de resveratrol puede atenuar la hepatotoxicidad generada por el estrés oxidante inducido por el As₂O₃. Observaron que el tratamiento con resveratrol antes de la exposición a As incrementa significativamente la actividad de GPx, catalasa y SOD con respecto al grupo tratado únicamente con As. También reportaron un incremento de los niveles de GSH/GSSG que corrobora los resultados previamente reportados. Asimismo, el pretratamiento con resveratrol disminuye de manera significativa los niveles de As, concluyendo los autores que también es capaz de prevenir la hepatotoxicidad inducida por As al incrementar la actividad de enzimas antioxidantes y disminuir sus niveles invasivos.

Aunque los trabajos anteriores se conducen por metodologías distintas, reportan resultados similares, es decir, se observan efectos benéficos del pretratamiento con resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por los compuestos de As. En todos

Tabla II. Resumen de la eficiencia de las dosis empleadas de resveratrol

Metal	Referencia	Tipo de estudio	Dosis de resveratrol	Eficiencia
Arsénico	32 31	<i>In vitro</i>	1 a 5 μ M 10 μ M	Incrementa los niveles de GSH y la actividad de SOD Disminuye la frecuencia de MN y cometas (rompimientos de cadena doble de ADN) Restaura la actividad de GPx, SOD y catalasa Disminuye la producción de ERO
	31 33, 34	<i>In vivo</i>	3 mg/kg 8 mg/kg	Incrementa los niveles de GSH y GSH/GSSG Disminuye la concentración de ERO Restaura la actividad de GPx, SOD y catalasa Restaura la relación GSH/GSSG
Cadmio	36 35	<i>In vivo</i>	10 mg/kg 20 mg/kg	Reduce los niveles de ERO mitocondriales mediante la Sirt3, la regulación de FoxO3a y el incremento de PGC-1 α y SOD2 Disminuye la peroxidación lipídica y restaura la actividad de GPx y catalasa No presenta efectos sobre el metabolismo intracelular del Cd No presenta efectos sobre los niveles de GSH
Cobre	37	<i>In vitro</i>	100 μ M	Incrementa la concentración de antioxidantes endógenos como GSH y regula la relación GSH/GSSG
Cromo (III)	38	<i>In vitro</i>	0,01, 0,05, 0,10, 0,50, 5,0 y 10,0 μ M	Disminuye la presencia del aducto 8-OHdG de forma dosis-dependiente
Cromo (VI)	39 11	<i>In vivo</i>	10 mg/kg 50 mg/kg	Disminuye los niveles de H ₂ O ₂ y la peroxidación lipídica Incrementa los niveles de GPx1, SOD1,2 y catalasa Disminuye la apoptosis Protege contra el daño genotóxico inducido por el Cr
Hierro	40	<i>In vivo</i>	30, 60 o 90 mg/kg	Incrementa la actividad de GPx y SOD Disminuye los niveles de MDA.

los artículos se reportaron tanto el restablecimiento de las concentraciones de GSH como la restauración de la actividad de enzimas antioxidantes, GPx, SOD y catalasa. Además, distinguen una disminución del daño del ADN, lo que respalda los efectos propuestos para el resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por compuestos metálicos.

EFFECTO DEL RESVERATROL SOBRE EL DAÑO OXIDANTE INDUCIDO POR CADMIO

La exposición a grandes concentraciones de este metal puede inducir toxicidad, daño oxidante del ADN e inhibición de enzimas antioxidantes, y desencadenar efectos adversos sobre la salud (6,7). Se encontraron dos artículos en los que se evaluó el efecto del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por la exposición a Cd (Tabla I). Eybl y cols. (35) presentan un estudio diseñado para evaluar el efecto del resveratrol sobre el daño oxidante inducido en ratones por la exposición a Cd, y reportan que el tratamiento por tres días con 20 mg/kg de resveratrol antes de

la dosis administrada de cloruro de cadmio (CdCl₂) fue efectivo para disminuir significativamente los niveles de MDA que se incrementaron con la administración única del metal, sugiriendo que el resveratrol puede disminuir la peroxidación lipídica. En cuanto a los niveles de GSH, el pretratamiento con resveratrol no modifica la concentración de este antioxidante; sin embargo, sí restaura significativamente la actividad de GPx y catalasa, mientras que la administración sola del polifenol no induce modificaciones significativas sobre los parámetros medidos. De esta manera se concluye que el tratamiento con resveratrol, en el tiempo y dosis establecidos, protege efectivamente contra la peroxidación lipídica inducida por Cd, además de que puede restaurar la actividad de las enzimas antioxidantes evaluadas. Por otro lado, Fu y cols. (36) reportan un efecto del tratamiento con resveratrol sobre la función mitocondrial de células tubulares renales (TCMK-1). En este estudio observaron que el tratamiento de las células TCMK-1 con Cd incrementa significativamente la producción mitocondrial de ERO disminuyendo también la biogénesis y la función de este organelo mientras que decrece la expresión de SOD2, PGC-1 α y Sirt3, y promueve la acetilación de FoxO3a. Observaron que

con la administración de 10 mg/kg de resveratrol antes del tratamiento con Cd se reducen los niveles de generación de ERO, lo que atribuyeron al incremento de la expresión de Sirt3, SOD2, PGC-1 α y FoxO3a, que estimulan la biogénesis mitocondrial y la actividad de la cadena de transporte de electrones, suprimiendo la producción de ERO y, consecuentemente, protegiendo a la célula del daño oxidante. Los autores proponen la activación de Sirt3/FoxO3a como mecanismo por el cual el resveratrol podría proteger del daño celular inducido por Cd.

EFFECTO DEL RESVERATROL SOBRE EL DAÑO OXIDANTE INDUCIDO POR COBRE

El Cu es un elemento esencial utilizado como cofactor catalítico de muchas enzimas. Sin embargo, la exposición excesiva a este metal incrementa la producción de ERO mediante la reacción de Fenton, lo que daña lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (1). Los compuestos derivados del Cu se utilizan ampliamente en la industria, lo que provoca un incremento de los niveles de este metal en el aire, el agua y los alimentos. De ello se deriva la importancia del posible uso de polifenoles para prevenir o contrarrestar el daño inducido por la exposición a metales. En la revisión realizada se encontró un solo artículo en el que se evalúa el efecto del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por la exposición a Cu (Tabla I). Arnal y cols. (37) evaluaron el efecto del resveratrol sobre cultivos celulares (HepG2 y A-549) expuestos a Cu y reportan que el tratamiento con 100 μ M de resveratrol incrementa los niveles de GSH y GSSG en ambos tipos de células, mientras que la relación GSH/GSSG se mantiene constante en todos los cultivos. Con relación al efecto sobre la peroxidación lipídica, observaron que el tratamiento previo con resveratrol incrementa significativamente los niveles de ATB con respecto a las células expuestas únicamente a Cu, concluyendo que el tratamiento con resveratrol no fue eficiente para proteger a las células de los efectos adversos del Cu.

EFFECTO DEL RESVERATROL SOBRE EL DAÑO OXIDANTE INDUCIDO POR CROMO

Los compuestos de Cr (VI) son frecuentemente utilizados en la industria y son carcinógenos conocidos. Los efectos tóxicos y genotóxicos del Cr (VI) están relacionados con su estado de oxidación y el tiempo de exposición a este metal. El cromo trivalente Cr (III) es esencial para el metabolismo de la glucosa, mientras que el cromo hexavalente Cr (VI) se considera que es carcinógeno para los seres humanos expuestos. Los compuestos de Cr (VI) pueden generar ERO durante su reducción a Cr (III), induciendo daño en biomoléculas tales como el ADN mediante la formación de aductos (8-OHdG) (6). Burkhardt y cols. (38) reportaron el efecto del tratamiento con resveratrol sobre el daño oxidante del ADN inducido por Cr (III). En su estudio *in vitro*, las células se trataron con 500 μ M de cloruro de cromo (CrCl₃) y con 0,01, 0,05, 0,10, 0,50, 5,0 y 10,0 μ M de resveratrol. Observaron que el tratamiento

previo con resveratrol disminuye los niveles de 8-OHdG en el ADN de manera dosis-dependiente. Concluyen que el resveratrol puede reducir el daño oxidante del ADN, proponiendo la eliminación del radical *OH como posible mecanismo. En este estudio se comparó el efecto del resveratrol con el de otros antioxidantes, siendo este polifenol el que presenta mayor efecto en cuanto a disminuir la concentración de 8-OHdG. Banu y cols. (39) reportaron que el tratamiento con resveratrol es capaz de mitigar los efectos adversos del Cr (VI). Miden los efectos sobre el estrés oxidante mediante los niveles de H₂O₂ y la peroxidación lipídica, y observaron que el tratamiento con dicromato de potasio (K₂Cr₂O₇) incrementa significativamente los niveles de peroxidación lipídica y de H₂O₂ medidos en plasma y tejido ovárico, mientras que el tratamiento con 10 mg/kg de resveratrol los reduce. Por otra parte, determinaron los efectos del resveratrol sobre la expresión de GPx1, SOD1, SOD2 y catalasa. La expresión de estas enzimas antioxidantes disminuye con el tratamiento con Cr (VI), mientras que la suplementación con resveratrol inhibe estos efectos. Por otro lado, García-Rodríguez y cols. (11) observaron que el tratamiento con 50 mg/kg de resveratrol antes de la administración de 20 mg/kg de CrO₃ disminuye las frecuencias de MN; también reportan un incremento de las frecuencias de células apoptóticas, sugiriendo que la inducción de apoptosis podría estar involucrada en la eliminación y reducción de las células micronucleadas. Al medir los niveles en plasma sanguíneo de 8-OHdG, observan un incremento de la concentración de este aducto, sugiriendo que el resveratrol podría estar relacionado con el incremento de la eliminación del ADN con daño oxidante. Al evaluar los niveles y la actividad de los antioxidantes endógenos, observan que los niveles de GSH disminuyen mientras que la actividad de SOD se restaura, concluyendo que estos resultados podrían estar relacionados con las propiedades antioxidantes del resveratrol sobre el daño genotóxico inducido por el Cr (VI).

EFFECTO DEL RESVERATROL SOBRE EL DAÑO OXIDANTE INDUCIDO POR HIERRO

El Fe se encuentra en dos estados de oxidación, +2 y +3. Los iones de Fe son solubles en los fluidos biológicos y pueden generar daño en presencia de oxígeno mediante la formación de radicales libres. Este metal es esencial para la vida. Sin embargo, en dosis altas también puede ser tóxico (6,7). Así, se ha relacionado la exposición al Fe con un incremento en la incidencia de carcinogenicidad. En la búsqueda de artículos se encontró un estudio en el que se evalúa el efecto del resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por la exposición a Fe (Tabla I). Zhao y cols. (40) miden el efecto de 30, 60 y 90 mg/kg de resveratrol sobre el estrés oxidante inducido por la exposición a hierro y reportan que el tratamiento con 90 mg/kg de resveratrol restaura la actividad de SOD, catalasa y GPx, mientras que disminuye significativamente los niveles de MDA. Concluyen que el tratamiento con resveratrol puede proteger eficazmente contra el estrés oxidante generado por la exposición a Fe. Cabe mencionar que el objetivo principal de este estudio fue observar los efectos de este polifenol sobre la

pérdida ósea inducida por hierro. Sin embargo, al estar relacionado el estrés oxidante con este proceso degenerativo, es crucial la evaluación del sistema antioxidante endógeno, ya que refleja las condiciones del daño oxidante inducido por la exposición a Fe.

RESVERATROL FRENTE AL DAÑO OXIDANTE INDUCIDO POR METALES PESADOS

Los artículos incluidos en esta revisión sistemática muestran el efecto del resveratrol sobre los efectos negativos de la exposición a los metales As, Cd, Cu, Cr y Fe. Aunque varios de estos metales son importantes para muchos procesos fisiológicos como crecimiento celular, la actividad y la respuesta enzimática, la respuesta inmune, etc., la exposición crónica o a altas concentraciones está relacionada con la inducción de cáncer de pulmón, hígado, páncreas y colon en los seres humanos expuestos de forma ocupacional (1,6). Incluso metales como el Cd y el Cr han sido clasificados entre los principales carcinógenos para los seres humanos por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (por sus siglas en inglés, IARC) (6,35). Otros metales, como el Cu, solo han demostrado ser carcinógenos en modelos *in vitro* (1). El mecanismo común de los efectos tóxicos y carcinogénicos de los metales se ha atribuido a la inducción de estrés oxidante, ya que se ha reportado que incrementan la producción de ERO y radicales libres. En este sentido, los tratamientos con As_2O_3 , Cd, $Kr_2Cr_2O_7$ y $NaAsO_2$ incrementan de manera significativa la producción de ERO como el H_2O_2 . Sin embargo, cuando se realiza la administración del resveratrol antes del tratamiento con estos metales se observa una disminución de la producción de ERO (31-33,36,39). Solamente un artículo reportó un efecto dual entre el resveratrol y el metal al incrementar la dosis de resveratrol (20 μM), sugiriendo que el potencial benéfico del resveratrol podría depender de la dosis utilizada (32). Cabe mencionar que la medición del $\cdot OH$ y el $O_2\cdot^-$ también se considera relevante, ya que se ha descrito que estos son los principales radicales libres formados durante la reducción intracelular de los metales pesados. Además, se ha observado que el resveratrol es capaz de eliminar estos radicales libres (6,41). A pesar de que las dosis de resveratrol, así como las unidades de medida de la producción de ERO, utilizadas son diferentes, la disminución observada es significativa. Por otro lado, se ha relacionado la producción excesiva de ERO y radicales libres con la alteración del sistema antioxidante endógeno, ya sea en términos de concentración o de actividad. En este sentido, Fu y cols. (36) reportaron una disminución de la expresión de SOD cuando las células se expusieron a Cd. Resultados similares se obtuvieron con las administraciones de As_2O_3 , $CdCl_2$, CrO_3 , Fe y $NaAsO_2$, ya que se observó que la actividad enzimática de SOD disminuye significativamente, así como la actividad de las enzimas catalasa y GPx. Sin embargo, estos efectos fueron contrarrestados por el tratamiento previo con resveratrol, suprimiéndose de esta manera el daño oxidante de estos metales (11,31,32,34,35,40). Este resultado no se observó en todos los estudios, ya que Banu y cols. (39) reportaron que el

tratamiento con $Kr_2Cr_2O_7$ reduce la actividad de GPx y catalasa pero incrementa la actividad de SOD. Sin embargo, no reportan información concluyente sobre este comportamiento. Con respecto a la concentración de GSH y la relación GSH/GSSG, se observaron disminuciones significativas con As y Cu (32-34,37), mientras que García-Rodríguez y cols. (11) no reportaron efectos sobre la concentración de GSH con la administración de CrO_3 . En cambio, con el tratamiento previo de resveratrol, los niveles de GSH disminuyen significativamente, concluyendo los autores que este efecto podría estar relacionado con la disminución del daño genotóxico inducido por los compuestos de Cr (VI). Dentro de los efectos de las ERO y los radicales libres se encuentra el daño oxidante de lípidos y ácidos nucleicos. En este sentido, la administración de Cd, Cu, Cr y Fe incrementa los niveles de ATB, peroxidación lipídica y MDA (35,37,39,40). Con respecto a las evaluaciones del daño del ADN, se observó que la administración de $NaAsO_2$ y CrO_3 incrementa de manera significativa la genotoxicidad (11,32). También se observó que el tratamiento con $CrCl_3$ incrementa la formación de 8-OHdG en el ADN (38), mientras que García-Rodríguez y cols. (11) observaron una disminución de la concentración plasmática de este aducto cuando administraron CrO_3 . A este respecto se observó que el tratamiento previo con resveratrol reduce el daño oxidante de lípidos y ADN, atribuyéndose este efecto a la capacidad de reducir la producción de H_2O_2 , $O_2\cdot^-$ y $\cdot OH$. También se propone una interacción con los mecanismos de reparación del ADN. La figura 3 resume las interacciones propuestas entre los metales pesados y el resveratrol: los metales pesados disminuyen la actividad del sistema antioxidante endógeno (R1) e incrementan la producción de ERO y radicales libres (R2), lo que, consecuentemente, induce daño en biomoléculas tales como los lípidos (peroxidación lipídica; R3) y el ADN (formación del aducto 8-OHdG; R4). La apoptosis se inicia por un incremento de los niveles de Ca^{2+} y la actividad de la caspasa 3, y por la disminución de Bcl-2 (R5). Sin embargo, el resveratrol puede regular los efectos del estrés oxidante inducido por As, Cd, Cu, Cr y Fe mediante un incremento de la concentración y la actividad de los antioxidantes endógenos (GSH, GPx, SOD y catalasa; R6), así como de otras enzimas involucradas, como la γ -GCS, que se encarga de la síntesis de GSH (R7). Otro mecanismo, es el incremento de PGC-1 α y Sirt3/FoxO3a (R8), que conlleva un aumento de la actividad de SOD y la regulación mitocondrial, que se ve perjudicada con la exposición a metales pesados y que contribuye al incremento de la producción de ERO y radicales libres, principalmente de H_2O_2 y de los radicales $O_2\cdot^-$ y $\cdot OH$. También se observa una inhibición o eliminación de ERO y radicales libres (H_2O_2 , $O_2\cdot^-$ y $\cdot OH$), mecanismo que contribuye a la disminución de la peroxidación lipídica y el daño del ADN (R9). El resveratrol también es capaz de estimular los mecanismos de reparación del ADN (R10). Por su parte, la disminución de la apoptosis con el tratamiento de resveratrol se atribuye a la restauración de los niveles de Ca^{2+} y de la actividad de la caspasa 3 y Bcl-2 (R11). Finalmente, se ha sugerido que el resveratrol es capaz de disminuir la concentración de los metales (As y Cd) mediante la modulación de la actividad de enzimas antioxidantes que facilitan su expulsión (R12).

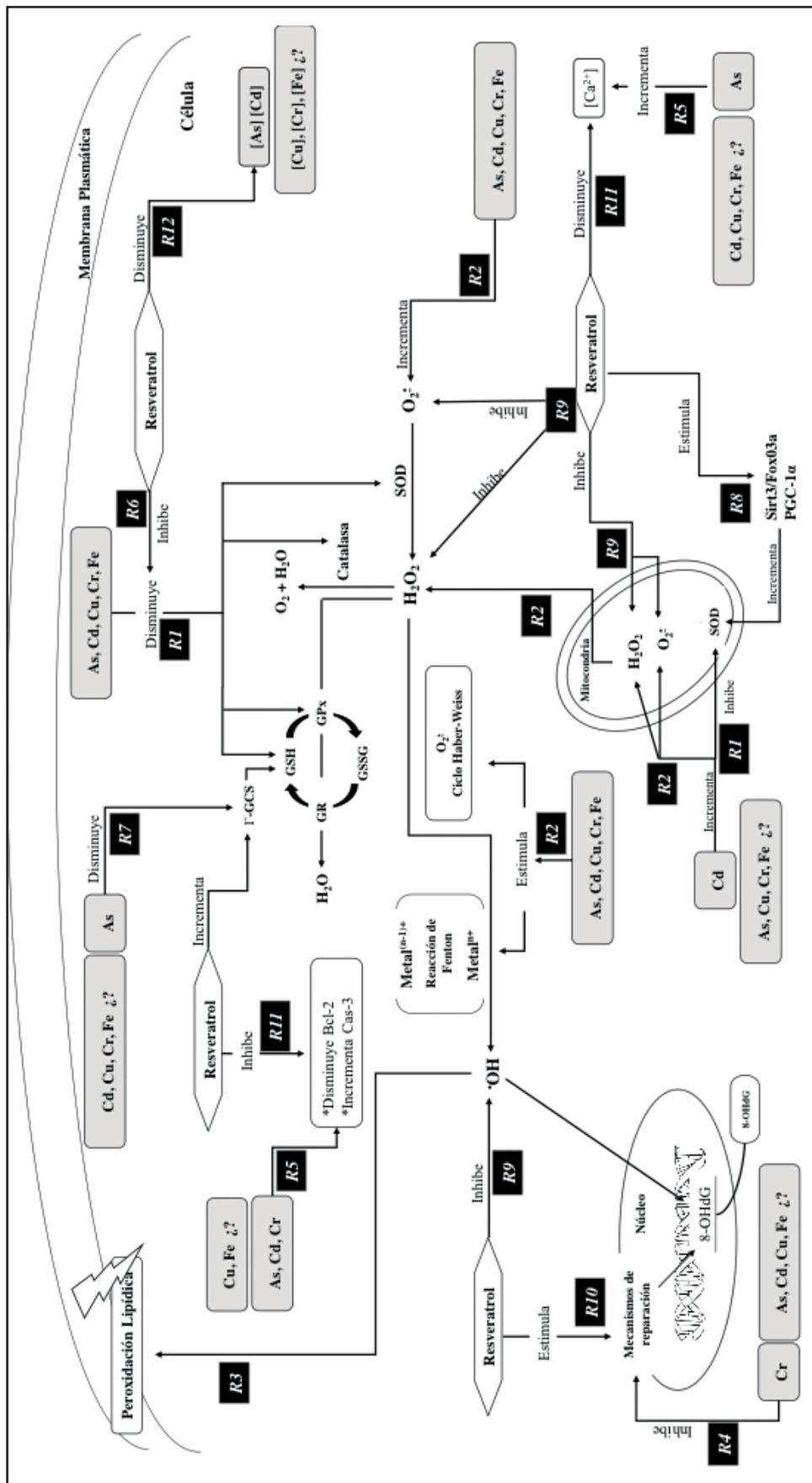


Figura 3. Interacciones propuestas para el resveratrol; los metales pesados As, Cd, Cu, Cr y Fe, y el estrés oxidante.

CONCLUSIÓN

La generación de estrés oxidante es uno de los mecanismos más importantes en la toxicidad y carcinogenicidad inducidas por metales pesados. Si bien en los artículos analizados se utilizan diferentes metodologías, los resultados que presentan concuerdan en que el tratamiento previo con resveratrol es capaz de modular los efectos del estrés oxidante generado por los diferentes compuestos metálicos de As, Cd, Cu, Cr y Fe. Los posibles mecanismos involucrados podrían ser: a) disminución directa de la producción de ERO y radicales libres (H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$ y $\bullet OH$); b) interacción con el sistema antioxidante endógeno, ya sea modulándolo o estimulándolo (GSH, GSH/GSSG, γ -GCS, GPx, SOD y catalasa, entre otros); c) inhibición de la disfunción mitocondrial (PGC-1 α , Sirt3/FoxO3a); d) estimulación de los mecanismos de reparación del ADN (8-OHdG), y e) inducción de la apoptosis (caspasa 3, Bcl2 y Ca^{2+}). Los estudios analizados muestran que el resveratrol es capaz de modular el estrés oxidante generado por diferentes compuestos de metales pesados como As, Cd, Cu, Cr y Fe.

BIBLIOGRAFÍA

- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160:1-40. DOI: 10.1016/j.cbi.2005.12.009
- Lee JC, Son YO, Pratheeshkumar P, Shi X. Oxidative stress and metal carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 2012;53:742-57. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.002
- Laulicht F, Brocato J, Ke Q, Costa M. Carcinogenicity of Metal Compounds. En: K Q, Kazantzis G, Costa M. *Handbook on the Toxicology of Metals 4^{ed}*; 2015. p. 351-78.
- Masindi V, Muedi KL. Environmental Contamination by Heavy Metals. En: Hosam El-Din M. *Saleh. Heavy Metals*; 2018. p. 115-33.
- Shi H, Hudson GL, Liu KJ. Oxidative stress and apoptosis in metal ion-induced carcinogenesis. *Radic Biol Med* 2004;5:582-93. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.03.012
- Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283:65-87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001
- Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12:1161-208. DOI: 10.2174/0929867053764635
- García-Rodríguez MC, Altamirano-Lozano M, Gordillo-García A. The Role of Green Tea Polyphenols in the Protection from Hexavalent Chromium-Induced Genotoxic Damage, Polyphenols. En: Janica Wong, Editor. *Polyphenols*. UK: IntechOpen; 2018. p. 51-67. DOI: 10.5772/intechopen.76651
- García-Niño WR, Pedraza-Chaverri J. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food Chem Toxicol* 2014;69:182-201. DOI: 10.1016/j.fct.2014.04.016
- Mathieu L, Costa AL, Le Bachelier C, Slama A, Lebre A, Taylor RW, et al. Resveratrol attenuates oxidative stress in mitochondrial Complex I deficiency: Involvement of SIRT3. *Free Radic Biol and Med* 2016;96:190-8. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.027
- García-Rodríguez MC, Nicolás-Méndez T, Retana-Ugalde R, Altamirano-Lozano M. Effects of resveratrol on 8-OHdG levels and endogenous antioxidants evaluated simultaneously with the micronucleus and apoptosis frequencies in peripheral blood of mice treated with hexavalent chromium. *Journal of ISANH* 2017;5:1-4. DOI: 10.18143/IASANH_v5i2_8
- Brasnyó P, Sümegi B, Winkler G, Wittmann I. Resveratrol and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. En: *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*; 2014. p. 99-109.
- Kuršvietiene L, Staneviciene I, Mongirdiene A, Bernatoniene J. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina (Kaunas)* 2016;52:148-55. DOI: 10.1016/j.medici.2016.03.003
- Wahl D, Bernier M, Simpson SJ, de Cabo R, Le Couteur DG. Future directions of resveratrol research. *Nutr Healthy Aging* 2018;15:287-90. DOI: 10.3233/NHA-170035
- Kalra N, Roy P, Prasad S, Shukla Y. Resveratrol induces apoptosis involving mitochondrial pathways in mouse skin tumorigenesis. *Life Sci* 2008;82:348-58. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.11.006
- Pandey KB, Rizvi SI. Resveratrol may protect plasma proteins from oxidation under conditions of oxidative stress in vitro. *J Braz Chem Soc* 2010;2:909-13. DOI: 10.1590/S0103-50532010000500020
- Fernández-Mar MI, Mateos R, García-Parrilla MC, Puertas B, Cantos-Villar E. Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review. *Food Chemistry* 2012;130:797-813. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.08.023
- Haramizu S, Asano S, Butler DC, David A, Stanton DA, Hajira A, et al. Dietary resveratrol confers apoptotic resistance to oxidative stress in myoblasts. *J Nutr Biochem* 2017;50:103-15. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2017.08.008
- Yousef M, Vlachogiannis IA, Tsiani E. Effects of Resveratrol against Lung Cancer: In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients* 2017;10:1-14. DOI: 10.3390/nu9111231
- Elshaer M, Chen Y, Wang XJ, Tang X. Resveratrol: An overview of its anti-cancer mechanisms. *Life Sci* 2018;207:340-9. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.06.028
- Ferreira PEB, Beraldi EJ, Borges SC, Natali MRM, Buttow NC. Resveratrol promotes neuroprotection and attenuates oxidative and nitrosative stress in the small intestine in diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2018;105:724-33. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.030
- Haghighatdoost F, Hariri M. Effect of resveratrol on lipid profile: An updated systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *Pharmacol Res* 2018;129:141-50. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.12.033
- Ahmadi Z, Mohammadnejad R, Ashrafzadeh M. Drug delivery systems for resveratrol, a non-flavonoid polyphenol: Emerging evidence in last decades. *J Drug Deliv Sci Technol* 2019;51:591-604. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.03.017
- Pannu N, Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2019;109:2237-51. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.075
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:493-506. DOI: 10.1038/nrd2060
- Bastianetto S, Menard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:1195-201. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.09.011
- Li W, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Seixas NS, Camp JE, et al. Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med* 2006;63:39-44. DOI: 10.1136/oem.2005.021709
- En-Qin X, Gui-Fang D, Ya-Jun G, Hua-Bin L. Biological Activities of Polyphenols from Grapes. *Int J Mol Sci* 2010;11:622-46. DOI: 10.3390/ijms11020622
- Arcanjo NMO, Luna C, Madruga MS, Estévez M. Antioxidant and pro-oxidant actions of resveratrol on human serum albumin in the presence of toxic diabetes metabolites: Glyoxal and methyl-glyoxal. *Biochim Biophys Acta Gen Dis* 2018;1862:938-1947. DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.06.007
- Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;58:1428-47. DOI: 10.1080/10408398.2016.1263597
- Zhao XY, Li GY, Liu Y, Chai LM, Chen JX, Zhang Y, et al. Resveratrol protects against arsenic trioxide-induced cardiotoxicity in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 2008;154:105-13. DOI: 10.1038/bjp.2008.81
- Chen C, Jiang X, Zhao W, Zhang Z. Dual role of resveratrol in modulation of genotoxicity induced by sodium arsenite via oxidative stress and apoptosis. *Food Chem Toxicol* 2013;59:8-17. DOI: 10.1016/j.fct.2013.05.030
- Zhang W, Yao C, Ge M, Xue J, Ma D, Liu Y, et al. Attenuation of arsenic retention by resveratrol in lung of arsenic trioxide-exposed rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013;36:35-9. DOI: 10.1016/j.etap.2013.02.017
- Zhang W, Xue J, Ge M, Yu M, Liu L, Zhang Z. Resveratrol attenuates hepatotoxicity of rats exposed to arsenic trioxide. *Food Chem Toxicol* 2013;51:87-92. DOI: 10.1016/j.fct.2012.09.023
- Eybl V, Kolyzova D, Koutensky J. Comparative study of natural antioxidants - curcumin, resveratrol and melatonin- in cadmium-induced oxidative damage in mice. *Toxicology* 2006;225:150-6. DOI: 10.1016/j.tox.2006.05.011
- Fu B, Zhao J, Peng W, Wu H, Zhang Y. Resveratrol rescues cadmium-induced mitochondrial injury by enhancing transcriptional regulation of PGC-1 α and SOD2 via the Sirt3/FoxO3a pathway in TCMK-1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;486:198-204. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.03.027
- Arnai N, Tacconi de Alaniz MJ, Marra CA. Natural polyphenols may ameliorate damage induced by copper overload. *Food Chem Toxicol* 2012;50:415-22. DOI: 10.1016/j.fct.2011.10.037
- Burkhardt S, Reiter RJ, Tan DX, Hardeland R, Cabrera J, Karbownik M. DNA oxidatively damaged by chromium (III) and H2O2 is protected by the antioxidants melatonin, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine, resveratrol and uric acid. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:775-83. DOI: 10.1016/S1357-2725(01)00052-8
- Banu SK, Stanley JA, Sivakumar KK, Arosh JA, Burghardt RC. Resveratrol protects the ovary against chromium-toxicity by enhancing endogenous antioxidant enzymes and inhibiting metabolic clearance of estradiol. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;303:65-78. DOI: 10.1016/j.taap.2016.04.016
- Zhao L, Wang Y, Wang Z, Xu Z, Zhang Q, Yin M. Effects of dietary resveratrol on excess-iron-induced bone loss via antioxidative character. *J Nutr Biochem* 2015;26:1174-82. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.05.009
- Leonard SS, Xia C, Jiang BH, Stinefelt B, Klandorf H, Harris GK, et al. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309:1017-26. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.08.105