ISSN 2035-0686
Official Journal of the ISPLAD

Journal of Plastic Dermatology

Vol. 5, n. 3, September-December 2009

ISPLAD

International-Italian Society of Plastic-Aesthetic and Oncologic Dermatology

Randomized trial on the efficacy of two non steroidal drugs in the prevention of skin damage induced by radiotherapy
Elisabetta Garibaldi, Marco Gatti, Marie Paule Gardes, Enrico Raiteri, Elena Delmastro, Cristina Bona, Giuseppe Malinverni, Pietro Gabriele

Clinical evaluation of a nutraceutical containing lycopene, soy isophlavones and vitamin C on the performance and duration of an intradermal filler
Adele Sparavigna

Meccanismo d'azione della tossina botulinica sul sistema nervoso centrale, dopo iniezione intramuscolo
Matteo Caleo

Infezioni cutanee: trattamento con acido fusidico/fusidato di sodio e con l'associazione acido fusidico-triamcinolone benetonide
Antonino Di Pietro, Pietro Cazzola

Mousse con tioconazolo 0,25% (TrosiDS®) come coadiuvante nella riduzione degli inestetismi cutanei della dermatite seborroica
Giammaria Giuliani, Carolina Bussoletti, Alessandra D'Amore, Leonardo Celleno

La terapia fotodinamica nel trattamento delle verruche volgari
Fiorella Bini

Studio prospettico a sei mesi sugli effetti di un prodotto topico in lozione e shampoo a base di timo-peptidi di sintesi a basso peso molecolare nel telogen effluvium cronico e nell'AGA iniziale della donna
Donne Dermatologhe Italia - DDI

La balneoterapia termale: applicazioni dermatologiche
Steven Paul Nisticò, Massimo Gabellini, Rosita Saraceno, Caterina Schipani, Sergio Chimenti

Efficacia di una maschera di torba e acqua termale salsobromoiodica nel trattamento della dermatite seborroica del viso
Christian Pedrinazzi, Santa Andreoli, Elisa Battistini, Maria Letizia D'Errigo, Cesarina Gregotti, Plinio Richelmi

Il progetto "Amor di Pelle 2009"
Antonino Di Pietro

Resveratrolo: review delle proprietà farmacologiche e salutistiche
Maria Bucci, Andrea Fratter

Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale
45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

Indexed in: EMBASE, EMNursing, Compendex, GEOBASE

This title is indexed in Scopus
SCOPUS

SCRIPTA MANENT EDIZIONI

Resveratrolo: review delle proprietà farmacologiche e salutistiche

Maria Bucci [1]
Andrea Fratter [2]

Summary

Resveratrol: a review of pharmacological and health-promoting properties

Resveratrol is a stylbenic poliphenolic molecule extracted from the skin of red grape and Poligonum cuspidatum which exerts many biological activity in human health maintenance. Resveratrol is one of the most effective phyestrogen in nature and is capable to reduce effectively signs and symptoms of menopausa such as hot flash and skin degradation. Resveratrol has been proven to be really effective in the prevention of several cardiovascular diseases reducing ateromatic lesions and lowering LDL cholesterol. Many biochemical and clinical investigations clarified that Resveratrol is capable to inhibit cancer cells growth activating specific enzymes (caspases) inducing apoptosis.

This paper describes Resveratrol pharmacology and take into account the most recent scientific investigations and data regarding its application in medicine and health care.

Key words: *Trans-Resveratrol, Proanthocyanidins, OPC, Cancer prevention, Phytoextrogen*

Maria Bucci

Introduzione

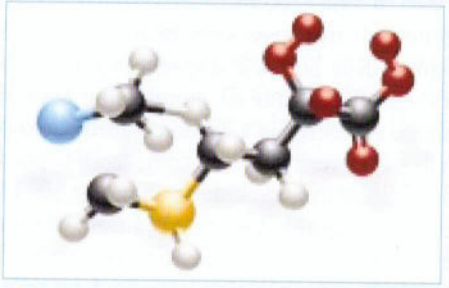
Da ormai diversi anni l'uva rossa è oggetto di studi e approfondite indagini biochimiche e farmacologiche per l'elevato contenuto in sostanze di natura fenolica e flavonica capaci di esercitare potenti attività antinfiammatorie, scavenger dei radicali liberi e protettive nei confronti di svariate malattie cardiovascolari e degenerative.

In particolare, le parti dell'acino ove si concentra la maggior quantità di tali sostanze sono la buccia ove si rinviene il trans-resveratrolo e i semi dove si rinvengono gli antociani (OPC, dall'inglese "*Oligomeric Proanthocynadins Complexes*").

Il trans-resveratrolo, estratto soprattutto dalla buccia dell'uva rossa e dalle radici di una pianta denominata caprifoglio giapponese (polygonum cuspidatum) è una molecola polifenolica a struttura stilbenica (Figura 1) capace, una volta metabolizzata a livello enterico, di esercitare un'azione cardio e vasculo-protettiva e di inibire l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL), conditio sine qua non per la formazione di aterosclerosi e infarto [6, 8]. Recenti studi hanno chiarito il ruolo del resveratrolo nel contrastare la trasformazione e la crescita neoplastica interferendo con una proteina (NK-kappa B) deputata a rendere le cellule cancerose resistenti alla chemioterapia [3].

Figura 1.

Resveratrolo, struttura molecolare.



[1] MD, Dermatologo
[2] Pharm. D, Scienze Cosmetologiche e Nutrizione Funzionale

Gli OPC (proantocianidine oligomeriche) sono molecole appartenenti alla famiglia chimica dei bioflavonoidi, ovvero sostanze antiossidanti gialle (dal latino *flavus*) prodotte dalle piante a scopi protettivi. Sono presenti in diverse piante e frutti specialmente nel mirtillo (*vaccinium myrtillus*), ribes (*ribes nigrum*) e nei semi dell'uva rossa (*vitis vinifera seed extract*). La principale azione di queste sostanza è quella di proteggere le strutture vascolari dagli insulti dei radicali liberi e per renderne l'endotelio più forte e resistente alla trasudazione dei liquidi (edema) o alla fuoriuscita di piccole quantità di sangue (ecchimosi, porpora). Favoriscono inoltre la rigenerazione della porpora retinica (rodopsina) e agiscono proteggendo la retina dai fenomeni degenerativi della macula e prevengono i danni a carico del polo vascolare ivi ubicato cui conseguono lo sfiancamento e la relativa trasudazione.

Dal punto di vista vascolare, l'azione del resveratrolo è nota grazie al "paradosso francese": in diverse località francesi, un'alimentazione ricca di grassi saturi è tuttavia correlata ad un minor numero di casi di patologie cardiovascolari che nei paesi anglosassoni.

Per ottenere la massima efficacia dall'assunzione di queste sostanze è necessario assumerle in concentrazioni adeguate, ma soprattutto in un veicolo che ne ottimizzi l'assorbimento enterico e che ne limiti la bio-trasformazione enterica o epatica. Non è un caso che la natura abbia messo a disposizione dell'uomo l'uva e il suo "succo" per consentirgli di assorbire le molecole preziose che contiene così come gli altri frutti ove si raccolgono queste vere e proprie "sostanze della giovinezza". Sembra, infatti, che il resveratrolo si assorba meglio a livello dell'intestino tenue quando è disperso in una modica quantità di alcol, che ne migliora la dissoluzione e la penetrazione nell'enterocita. Potrebbe sembrare un invito a bere molto vino rosso, ma in realtà l'alternativa è quella di bere una modica quantità di vino rosso al giorno, circa 2 bicchieri di vino (300 ml) e di assumere un integratore di uva rossa contenente l'estratto dei semi e della buccia e disperso in una veicolo idro-alcolico adatto ad ottimizzarne l'assorbimento enterico. Sia a livello cutaneo che sistemico, il resveratrolo, così come le OPC possono svolgere importanti funzioni grazie alla loro capacità di agire come estrogeno-simile il primo e capillaro-protettore le seconde: occorre predisporre un veicolo tecnico in grado di favorire la penetrazione trans-cutanea delle sostanze assicurandone un'adeguata permeazione a ridosso della membrana basale epidermica.

Resveratrolo e longevità

Ricercatori della Medical School dell'Università di Harvard hanno dimostrato che il resveratrolo è in grado di attivare il "gene della longevità" in alcuni lieviti capace di aumentare la vita media del 70%. Tale effetto mima quello riconducibile alla restrizione calorica, l'unico metodo accertato in grado di aumentare in maniera significativa l'aspettativa di vita. Il resveratrolo attiva infatti un gene "*sirtuina SIR*" deputato alla restrizione dell'assunzione di calorie. Nonostante questo esperimento sia stato condotto solo nei lieviti, molto distanti da un punti di vista evolutivo, filogenetico e biochimico dall'uomo, lo stesso gene è presente anche nell'uomo e potrebbe dunque essere bersaglio dell'azione del resveratrolo.

La capacità del resveratrolo di attivare questa famiglia di geni è connaturata nella sua struttura chimica e conformazione sterica e non nella sua attività come antiossidante. Il meccanismo d'azione attraverso cui espleta queste sofisticate regolazioni geniche è l'aumento del rate di "deacetilazione". Le reazioni di acetilazione regolano la forma attiva o disattiva dei geni: questo concetto è fondamentale. In una cellula neoplastica, infatti, alcuni geni normalmente disattivati (oncogeni) potrebbero essere attivi perchè acetilati e quindi esprimere enzimi alterati causa del tumore. Grazie alla capacità di regolare le reazioni di deacetilazione e in sinergia di aumentare l'espressione dei "geni della longevità", il resveratrolo può oggettivamente influenzare positivamente l'aspettativa di vita e ridurre l'incidenza di patologie neoplastiche e degenerative come visto. Il resveratrolo si pone quindi antesignano di una nuova categoria di agenti "modulatori dell'acetilazione" che potrebbero trovare impiego con successo nella prevenzione dei tumori.

Uno dei più noti meccanismi biochimici alla base dell'invecchiamento consiste nella progressiva perdita, da parte delle cellule senescenti, della capacità di replicare in maniera perfetta il DNA nelle cellule figlie. Gli "errori" accumulati nella trascrizione del DNA cellulare dopo svariati processi replicativi finisce con l'attivare particolari sequenze geniche che si

autoreplicano e che nel corso del tempo si accumulano all'interno della cellula provocandone la degenerazione e la morte. La formazione di queste "cicatrici cellulari" è strettamente connessa all'aging e quindi la sua entità segnatamente alla morte più o meno precoce del soggetto. Il resveratrolo è in grado di ridurre il rate di formazione e deposizione di queste "cicatrici cellulari" tramite la stimolazione dei geni della longevità.

Resveratrolo e sistema cardiovascolare

Quando i patologi e i biochimici hanno studiato e analizzato le patologie cardiovascolari hanno identificato diversi fattori che contribuiscono in maniera sinergica alla loro insorgenza e questi fattori si estrinsecano già a livello delle singole cellule. Il ruolo del colesterolo e delle altre sostanze lipidiche come i trigliceridi è solo una piccola parte di un puzzle molto più vasto e articolato a livello biochimico che coinvolge molteplici fattori e intermedi. Fortunatamente, molti di questi fattori biochimici cellulari si possono controllare e modulare già con l'alimentazione e il resveratrolo, contenuto nel vino e in molte altre piante di uso alimentare, può contribuire attivamente nel prevenire alcune di queste patologie.

Il "paradosso francese" insegna che una persona può mangiare anche notevoli quantità di cibi grassi e bere vino rimanendo relativamente protetta da patologie cardiovascolari: a cosa è dovuta questa azione preventiva e protettiva? La ragione principale è che nel vino, specialmente nel vino rosso, che specialmente i francesi bevono abitualmente, sono contenute elevate concentrazioni di resveratrolo che, come visto sopra, è un potente polifenolo antiossidante. Oggi si sa perfettamente che le lipoproteine a bassa densità (LDL) [1], giocano un ruolo chiave nell'insorgenza di alcune malattie cardiovascolari di elevata incidenza nei paesi occidentali come infarto, ictus e trombosi. Dal momento che le placche ateromatose, alla base dei fenomeni patologici poco sopra citati, sono riconducibili ad un effetto di ossidazione delle LDL da parte dei radicali liberi circolanti nel sangue e prodotti dai tessuti: un approccio razionale ed efficace per prevenire tali fenomeni è quello di aumentare il proprio intake di sostanze antiossidanti favorendo una pronta neutralizzazione dei radicali prima che possano svolgere la loro azione ossidativa e dannosa. È noto, ad esempio, che la vitamina E è in grado di svolgere una efficace azione antiossidante e protettiva delle membrane cellulari, ma da sola riesce a neutralizzare solo alcune forme radicaliche, non la maggior parte come sarebbe necessario. A tal uopo è necessario associare più sostanze antiossidanti in grado di instaurare una sinergia capace di ridurre drasticamente l'ossidazione delle lipoproteine e conseguentemente il rischio di patologie cardiovascolari.

La patogenesi dell'aterosclerosi prevede proprio l'instaurarsi di un circolo vizioso che inizia con l'ossidazione delle LDL da parte dei radicali liberi, cui segue un indurimento e riduzione del lume dell'arteria e un danno dell'endotelio arterioso; a seguito di tali fenomeni inizia, come fenomeno compensativo e difensivo, la deposizione di collagene (fibrosi del tessuto) e ulteriore sintesi di radicali liberi che chiude il circolo.

L'ossido nitrico è una molecola strategica nella regolazione fisiologica del cuore, ma soprattutto dei vasi sanguigni arteriosi. Secreto dalle cellule dell'endotelio vascolare è in grado di aumentare l'AMPc cellulare e di aumentare quindi il rilassamento della muscolatura arteriosa favorendo un maggior afflusso di sangue e conseguentemente una maggior perfusione dei tessuti. In diversi studi clinici è stato visto che una dieta ricca in colesterolo riduce la sintesi di ossido nitrico da parte della parete vasale di circa un terzo. Il resveratrolo così come il più noto xidenafil, molecola attiva del *Viagra*™, è in grado ai aumentare la sintesi di ossido nitrico da parte della parete arteriosa, ma a differenza del Viagra che agisce solo sulle piccole arterie, è in grado di svolgere l'effetto anche sulle arterie principali e di calibro maggiore dove più frequentemente si sviluppano ateromi e quindi stenosi con conseguente ipoperfusione.

Da ultimo il resveratrolo agisce inibendo la proliferazione delle cellule endoteliali dei vasi riducendo quindi l'ispessimentro delle stesse[14], e la relativa ipoperfusione tissutale. Il resveratrolo svolge altresì un'attività anticoagulante riducendo la tendenza all'aggregazione delle piastrine promossa da diversi mediatori proteici della coagulazione tra cui la trombina e il 12-HETE [4]. Altre molecole contenute nel vino rosso sembrano agire in questo senso come la quercetina e lo stesso etanolo, ma nessuna di queste è in grado di esercitare un'azione tanto efficace nell'inibire l'eccessiva coagulabilità del sangue nei

confronti dei diversi fattori coagulativi come il resveratrolo [4].

Resveratrolo e morbo di Alzheimer

Il morbo di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale attraverso l'eccessiva e non più controllata sintesi di una proteina alterata: la proteina "beta-amiloide" [2, 3]. Quantità eccessive di questa proteina provocano un notevole incremento dello stress ossidativo che induce la progressiva morte delle cellule cerebrali. D'altra parte il sistema nervoso centrale è per buona parte costituito di acidi grassi insaturi e quindi i radicali liberi possono determinarne una progressiva alterazione chimica che si riverbera poi in un'alterazione funzionale. Tale progressiva perdita di cellule cerebrali porta alla tipica sintomatologia del malato caratterizzata da amnesie ricorrenti, calo progressivo dello stato memo-cognitivo e deterioramento dello stato organico generale. Recenti studi hanno suffragato, anche se in via ancora preliminare, il ruolo del trans-resveratrolo nel ridurre la produzione di proteina-amiloide e quindi lo stress ossidativo causa della malattia [8]. La supplementazione di trans-resveratrolo associato al complesso vitaminico A-E favorisce un'efficace protezione del SNC e mantiene le cellule neuronali vive più a lungo [6-8].

Lesioni del midollo spinale e resveratrolo

Un recente sudio condotto da ricercatori cinesi [9], ha suggerito un ruolo attivo del resveratrolo nel ridurre la componente infiammatoria di alcune lesioni spinali traumatiche. Se i risultati preliminari di questo studio verranno confermati da altre indagini successive, rappresenterebbero un notevole passo avanti per molti pazienti affetti da tali lesioni: infatti in seguito al trauma, l'organismo mette in atto alcuni processi compensativi che finiscono con l'aumentare l'alterazione funzionale e la disabilità del paziente tanto da spingere i medici a prescrivere massicce dosi di corticosteroidi o di salicilati per controllare la flogosi.
Questo lavoro scientifico preliminare cinese dimostra che il resveratrolo è in grado di revertire i segni infiammatori successivi al trauma spinale con efficacia comparabile al Prednisone (un potente corticosteroide di sintesi), ma con un miglior profilo di compensazione delle lesioni e di riduzione del danno radicalico se iniettato immediatamente dopo il trauma. A fianco di questa importante azione di riduzione del danno radicalico, il resveratrolo inibisce specifici enzimi coinvolti nella modulazione della risposta cellulare al danno tissutale. Da quanto detto, sarebbe logico aspettarsi che un soggetto che assume quotidianamente resveratrolo sia più protetto e in grado di meglio sopportare un eventuale stroke o danno traumatico a danno della spina dorsale o dell'encefalo. Tale considerazione è stata di fatto dimostrata nelle cavie somministrando per 21 giorni resveratrolo [9]: gli animali manifestavano minor danno ai nervi motori e minor danno cerebrale post-trauma.

Resveratrolo e tumori

L'oncologia è probabilmente la branca della medicina in cui il resveratrolo è stato ed è più diffusamente studiato. Il resveratrolo, di fatto, ha rappresentato una delle prime molecole di derivazione naturale a raccogliere solide evidenze sulla sua effettiva attività di bloccare a vari livelli l'evoluzione di diverse neoplasie. Il resveratrolo, non solo ha dimostrato di prevenire l'iniziazione neoplastica, ma di possedere interessanti attività nel trattamento di alcune neoplasie [3, 12]. Il resveratrolo è in grado di bloccare a diversi livelli l'evoluzione e l'iniziazione neoplastica esercitando più di un meccanismo d'azione dall'azione agonista-antagonista nei confronti degli ormoni estrogeni e androgeni ad un ruolo attivo nella modulazione dell'espressione genica [3, 13].
Alcune delle più recenti acquisizioni scientifiche dimostra che il resveratrolo causa la morte delle cellule neoplastiche che esprimono o meno il gene soppressore p53. È stato altresì chiarito che il resveratrolo agisce indipendentemente dal fatto che le cellule siano o meno estrogeno-sensibili [12, 14].
In aggiunta a queste scoperte, i ricercatori stanno iniziando a chiarire e a quantificare la capacità del resveratrolo di aumentare l'efficacia di altri farmaci chemioterapici antiblastici; ad esempio la vitamina D3 si converte in uno steroide capace di inibire la crescita delle cellule neoplastiche nel carcinoma mammario. Un equipe di Ricercatori francesi ha dimostrato che

il resveratrolo aumenta l'efficacia della vitamina D3 [13]. Altri studiosi hanno dimostrato che il resveratrolo può rendere suscettibili alla terapia antiblastica (cisplatino, pacitaxel, navelbina) le cellule farmaco-resistenti di alcuni linfomi non-Hodgkin.

Ancora, ricercatori austriaci hanno delucidato ed evidenziato l'attività del resveratrolo di bloccare la diffusione metastatica delle cellule neoplastiche alle ossa. I risultati clinici più eclatanti sono stati ottenuti nel trattamento dei tumori del pancreas, del seno e del rene. Anche il cancro del colon-retto e della prostata si sono dimostrati sensibili, ma in maniera minore dei succitati.

Il resveratrolo si è dimostrato attivo in un'ampia gamma di neoplasie sia come preventivo, sia come agente di trattamento. La sua attività di inibizione della crescita neoplastica è strettamente connessa con la sua capacità di "distinguere" tra una cellula malata e una sana. Da questo concetto scaturisce un'importante considerazione: a differenza delle molecole antitumorali classiche che agiscono bloccando o rallentando drasticamente la capacità di tutte le cellule di replicarsi, il resveratrolo è in grado di agire solo sulle cellule malate risparmiando quelle sane e risultando così non tossico per queste ultime. Non solo risulta non tossico per le cellule sane, ma in aggiunta le protegge. Il resveratrolo non agisce meramente riducendo lo stress ossidativo portato dai radicali liberi, ma regolando l'espressione di geni, l'attività di enzimi e ormoni necessari allo sviluppo e promozione dei tumori [11].

Resveratrolo e vino

Nel tentativo di capire quanto resveratrolo sia effettivamente prodotto e contenuto nel vino, non bisogna dimenticare che il resveratrolo, come sopra detto, è una fitoalexina naturale prodotta dalla vite e da altre piante in risposta a infezioni fungine o microbiche. Per stabilire quanto resveratrolo possa essere contenuto in un bicchiere di vino rosso bisogna tenere in considerazione diversi fattori tra cui il tipo di vite, l'ubicazione ove la vite è stata piantata ed è cresciuta e, ancora più importante, il metodo con cui il vino è stato prodotto, fatto fermentare e lavorato. Ad esempio il vino ottenuto da piante su cui sono stati applicati pesticidi per limitare l'infestazione fungina, risultano scarsamente ricchi in resveratrolo così come quello ottenuto da vitigni cresciuti in luoghi umidi rispetto a quelli cresciuti in luoghi secchi. Un'altra importante considerazione è che il vino rosso contiene, a parità di condizioni, più resveratrolo del vino bianco e questo è dovuto al fatto che nel vino rosso vi è un maggior contenuto di sostanze presenti nella buccia dell'acino. Da tali considerazioni si può quindi comprendere che il vino rosso proveniente da alcune zone dell'Europa centro-meridionale come la Francia, l'Italia e la Grecia risultano essere i più ricchi in resveratrolo e polifenoli in genere. Il resveratrolo viene estratto ed isolato con metodiche chimico-fisiche molto sofisticate (distillazione frazionata, gas cromatografia) insieme ad altre sostanze polifenoliche sempre contenute nell'acino (buccia e semi) che ne aumentano l'assorbimento intestinale e ne completano l'attività antiossidante e protettiva per l'endotelio vascolare. In molte preparazioni per uso alimentare o farmaceutico il resveratrolo estratto dalla vite rossa è associato e sinergizzato da quello ottenuto dal *Polygonum cuspidatum* così da rendere più attiva la formulazione.

pericoli nascosti nell'alcol

Nonostante gli innumerevoli e importantissimi effetti benefici del vino sull'organismo va comunque ribadito che l'eccessivo consumo di alcol può determinare seri e spesso letali alterazioni del metabolismo degli organi e ripercuotersi quindi anche molto negativamente sulla salute. Spesso la gente non si rende conto della pericolosità dell'alcol dal momento che è ancora vissuto come un alimento voluttuario, sinonimo di aggregazione sociale e soprattutto poco dannoso; in realtà rappresenta forse la più accettata forma di tossicodipendenza nei paesi occidentali con svariate ripercussioni a lungo termine sulla salute e sui relativi costi sociali. La letteratura scientifica accreditata ha ormai definitivamente chiarito il ruolo dell'alcol nell'indurre la formazione di neoplasie ed è stato altresì messo in chiara correlazione l'eccessivo consumo di alcol con l'aumento di incidenza di tumori al cervello, esofago, fegato ed altre forme [11]. In aggiunta è ormai stato dell'arte la correlazione tra alcol e insorgenza di alcune patologie su base degenerativa tra cui la cirrosi epatica e varie forme di neuropatia periferica [3].

Bibliografia

1. Resveratrol has multiple action on heart health. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H1131-8. Epub 2004 Oct 21.

2. Resveratrol tackles Alzheimer's plaques, shows lab study. J Biol Chem. Vol. 280, Issue 2005; 45:37377-37382.

3. Zbikowska, HM, et al. Antioxidants with carcinostatic activity (resveratrol, vitamin E and selenium) in modulation of blood platelet adhesion. J Physiol Pharmacol 2000; 51:513-20.

4. Pace-Asciak, CR, et al. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. Clin Chim Acta 1995; 235:207-19.

5. Burkitt MJ, et al. Effects of trans-resveratrol on copper-dependent hydroxyl-radical formation and DNA damage: evidence for hydroxyl-radical scavenging and a novel, glutathione-sparing mechnism of action. Arch Biochem Biophys 2000; 381:253-63.

6. Draczyska-Lusiak B, et al. Oxidized lipoproteins may play a role in neuronal cell death in Alzheimer disease. Mol Chem Neuropathol 1998; 33:139-48.

7. Jang JH, et al. Protective effect of resveratrol on beta-amyloid-induced oxidative PC12 cell death. Free Radic Biol Med 2003; 34:1100-10.

8. Chanvitayapongs S, et al. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. Neuroreport 1997; 8:1499-502.

9. Yang YB, et al. Effects of resveratrol on secondary damages after acute spinal cord injury in rats. Acta Pharmacol Sin 2003; 24:703-10.

10. Sinha K, et al. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. Life Sci 2002; 71:655-65.

11. Cal C, et al. Resveratrol and cancer: chemoprevention, apoptosis, and chemoimmunosensitizing activities. Curr Med Chem-Anti-Cancer Agents 2003; 3:77-93.

12. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo P.A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 8-31.

13. Wietzke JA, Welsh J. Phytoestrogen regulation of a Vitamin D3 receptor promoter and 1,25-dihydroxyvitamin D3 actions in human breast cancer cells. Department of Biological Sciences, University of Notre Dame, IN 46556, USA. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 84(2-3):149-57.

14. Rosenbaum Smith S M, Osborne M P. Breast cancer chemoprevention. Am J Surg 2000; 180:249-251.

15. Krishna PL. Bhat D, Lantvit K, Christov, Rajendra G Mehta, Richard C Moon, Pezzuto JM. Estrogenic and Antiestrogenic Properties of Resveratrol in Mammary Tumor Models. Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences, Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy [K.P.L.B., D.L., R.C.M., J.M.P.], College of Pharmacy, and Department of Surgical Oncology [K.C., R.G.M., J.M.P], College of Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois 60612.

16. Castillo-Pichardo L, Martinez-Montemayor MM, Martinez JE, Wall KM, Cubano LA, Dharmawardhane S. Inhibition of mammary tumor growth and metastases to bone and liver by dietary grape polyphenols. Department of Biochemistry, School of Medicine, University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus, San Juan, PR, USA. Clin Exp Metastasis. 2009 Mar 18.