

Felkért referátum

A vörösbor polifenolok orvosbiológiai szerepe: a molekuláris mechanizmustól a betegágyig

Sümegei Balázs

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Biokémia és Orvosi Kémiai Intézet

Összefoglalás

Az egészségünkre jótékony hatású növényi eredetű molekulák vizsgálata egyre nagyobb figyelmet kap. A mértékletes vörösborfogyasztás kedvező hatásáról több tanulmány is megjelent (1-3). A szőlő héjában termelődő polifenoloknak (4,5) kardioprotektív, antioxidáns, trombocita-aggregációt csökkentő (6-8) hatást tulajdonítanak.

A Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Karán régóta foglalkoznak különböző vörösbor polifenolok (rezveratrol, quercetin, malvidin, ferulaldehid) molekuláris hatásmechanizmusainak vizsgálatával. A gyulladásos folyamatok modellezésére a Gram-negatív baktériumok külső membránjából származó lipopoliszachariddal kezelt makrofág sejtvonalakat és egereket alkalmaztak. A rezveratrol, a ferulaldehid, valamint a malvidin koncentráció-függő módon gátolta a lipopoliszacharid által indukált erőteljes oxidatív tulajdonsággal rendelkező vegyületek termelődését (9,10). A ferulaldehid intraperitoneálisan 6 mg/kg koncentrációban adagolva MRI felvételen is jól látható módon, csökkentette a gyulladás mértékét, a szérum gyulladásos citokin tartalmát, ugyanakkor emelte a szérum gyulladásgátló citokin szintjét (10). A lipopoliszachariddal kezelt egerekben a ferulaldehid megvédte a mitokondriumok membránját a depolarizálódástól, gátolta a gyulladásos jelátviteli útvonalakat elindító faktorokat. (9). A malvidin aktivált RAW 264.7 egér makrofágokban, antioxidánsként működött, és aktiválta a gyulladás féken tartásáért felelős kompenzatorikus mechanizmusokat (10). A rezveratrolt gátolni képes a lipopoliszacharid által kiváltott gyulladásos folyamatokat (11). Több vélemény szerint, a polifenolok egészségvédő hatása nem érvényesül in vivo formában, mivel biológiai hasznosulás alacsony, ezért az egyszeri, orális adagolást követően nem érhető el a szérumban olyan magas koncentráció, ami szükséges a kedvező biológiai hatások kiváltásához (12).

A vörösbor polifenolok kiegészítő kezelésként fokozhatják a hagyományos terápiák hatékonyságát, azonban az ehhez szükséges koncentráció nem érhető el a kizárólagosan a bor fogyasztással. Az ajánlás szerint, nőknél napi egy, férfiaknál pedig maximum kettő pohár jó minőségű vörösbor elfogyasztása jótékony hatású lehet, a gyulladásos, tumoros és kardiovaszkuláris megbetegedések megelőzésére, azonban az ennél nagyobb mennyiség fokozza az említett megbetegedések kialakulásának kockázatát.

Kulcsszavak: vörösbor, polifenolok, gyulladásos folyamatok

Biomedical role of red wine polyphenols: from the molecular mechanism to the sickbed

Summary

Research of vegetable molecules with positive physiological effect is getting more and more attention nowadays. Several studies explain the positive effects of moderate red wine consumption (1-3) and the polyphenols present in the grape skin (4,5) are proved to have cardioprotective-, antioxidant-, and platelet aggregation inhibition (6-8) factor.

Research projects at the Medical School of University of Pécs have long been examining the molecular mechanisms of red wine polyphenols (such as resveratrol, quercetin, malvidin and feruladehyde), using liposaccharide-stimulated macrophage cell lines extracted from outer membranes of Gram-negative bacteria and mice to model inflammation processes. Resveratrol, feruladehyde and malvidin inhibited the creation of strongly antioxidative compounds induced by liposaccharide according to their concentration levels (9,10). As depicted by MRI-scans, feruladehyde injected intraperitoneally at 6 mg/kg concentration decreased the level of inflammation and the serum's inflammatory cytokine content, while increased the anti-inflammatory cytokine content (10). In case of lipopolysaccharyde-treated mice, ferulaldehyde protected the mitochondria's membranes from depolarization, and inhibited the factors initiating inflammatory transmitting pathways (9). Malvidin functioned as antioxidant in case of activated RAW 264.7 mouse macrophages and activated the compensatory mechanisms responsible for controlling inflammations (10).

Resveratrol is able to inhibit the inflammatory processes generated by lipopolysaccharides (11). Several researchers claim that the protective factor of polyphenols does not apply in vivo, since the biological utility is low, thus a concentration favourable for the positive biological effect can not be achieved in the serum following the single oral dosage (12).

As a complementary treatment, red wine polyphenols may increase effectiveness of traditional therapy, although the required concentration cannot be achieved merely through wine consumption. The medical recommendation suggests that good quality red wine – one glass per day in case of women and maximum two glasses per day in case of men – may have positive effect on the prevention of inflammatory-, tumour-related and cardiovascular diseases, while higher consumption of the wine is increasing the risk for the abovementioned diseases' development.

Keywords: red wine, poliphenols, inflammatory process

Rövidítések:

ERK: extracelluláris szignál-regulált kináz

IL: interleukin

JNK: c-Jun N-terminális kináz

LDL: low density lipoprotein – alacsony sűrűségű lipoprotein

LPS: lipopoliszacharid

MAP kináz: mitogén-aktivált protein kináz

MKP: MAP kináz foszfatáz

NF- κ B: nukleáris faktor kappa B

NO: nitrogén-monoxid

PARP: poli-ADP-ribóz polimeráz

ROS: reaktív oxigén speciesz

TNF α : tumor nekrosis faktor α

TRAF: TNF receptor asszociált faktor

Irodalom

1. Moss R, Mao Q, Taylor D, Saucier C. Investigation of monomeric and oligomeric wine stilbenoids in red wines by ultra-high-performance liquid chromatography/electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2013 Aug 30;27(16):1815-27.
2. St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet*. 1979 May 12;1(8124):1017-20.
3. Keys A. Wine, garlic, and CHD in seven countries. *Lancet*. 1980 Jan 19;1(8160):145-6.
4. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 1992 Jun 20;339(8808):1523-6.
5. Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, Syms J, Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin Chem*. 1995 Jan;41(1):32-5.
6. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. *J Clin Lab Anal*. 1997;11(5):287-313. Review.
7. Simonetti P, Pietta P, Testolin P. Polyphenol Content and Total Antioxidant Potential of Selected Italian Wines. *J. Agric. Food Chem*. 1997;45(4):1152-1155
8. Wang Z, Huang Y, Zou J, Cao K et al. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med*. 2002 Jan;9(1):77-9.
9. van Velden DP, Mansvelt EP, Fourie E, Rossouw M, Marais AD. The cardioprotective effect of wine on human blood chemistry. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 May;957:337-40.
10. Soares De Moura R, Costa Viana FS, Souza MA, Kovary K et al. Antihypertensive, vasodilator and antioxidant effects of a vinifera grape skin extract. *J Pharm Pharmacol*. 2002 Nov;54(11):1515-20.
11. Schorr CA, Zanotti S, Dellinger RP. Severe sepsis and septic shock: Management and performance improvement. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):190-199.
12. Tucsek Z, Radnai B, Racz B, Debreceni B et al. Suppressing LPS-induced early signal transduction in macrophages by a polyphenol degradation product: a critical role of MKP-1. *J Leukoc Biol*. 2011 Jan;89(1):105-11.
13. Bogнар E, Sarszegi Z, Szabo A, Debreceni B et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects in RAW264.7 macrophages of malvidin, a major red wine polyphenol. *PLoS One*. 2013 Jun 5;8(6):e65355.
14. Radnai B, Tucsek Z, Bogнар Z, Antus C et al. Ferulaldehyde, a water-soluble degradation product of polyphenols, inhibits the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in mice. *J Nutr*. 2009 Feb;139(2):291-7.
15. Quintieri AM, Baldino N, Filice E, Seta L et al. Malvidin, a red wine polyphenol, modulates mammalian myocardial and coronary performance and protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *J Nutr Biochem*. 2013 Jul;24(7):1221-31.
16. Jakus PB, Kalman N, Antus C, Radnai B et al. TRAF6 is functional in inhibition of TLR4-mediated NF- κ B activation by resveratrol. *J Nutr Biochem*. 2013 May;24(5):819-23.
17. Aluyen JK, Ton QN, Tran T, Yang AE, et al. Resveratrol: potential as anticancer agent. *J Diet Suppl*. 2012 Mar;9(1):45-56.
18. Mohapatra P, Satapathy SR, Das D, Siddharth S, Choudhuri T, Kundu CN. Resveratrol mediated cell death in cigarette smoke transformed breast epithelial cells is through induction of p21Waf1/Cip1 and inhibition of long patch base excision repair pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Jan 24. pii: S0041-008X(14)00019-2.

19. Clément MV, Hirpara JL, Chawdhury SH, Pervaiz S. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. *Blood*. 1998 Aug 1;92(3):996-1002.
20. She QB, Bode AM, Ma WY, Chen NY, Dong. Resveratrol-induced activation of p53 and apoptosis is mediated by extracellular-signal-regulated protein kinases and p38 kinase. *Z.Cancer Res*. 2001 Feb 15;61(4):1604-10.
21. Gupta SC, Kannappan R, Reuter S, Kim JH, et al. Chemosensitization of tumors by resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1215:150-60.
22. Lee SK, Zhang W, Sanderson BJ. Selective growth inhibition of human leukemia and human lymphoblastoid cells by resveratrol via cell cycle arrest and apoptosis induction. *J Agric Food Chem*. 2008 Aug 27;56(16):7572-7.
23. Pozsgai E, Bellyei S, Cseh A, Boronkai A et al. Quercetin increases the efficacy of glioblastoma treatment compared to standard chemoradiotherapy by the suppression of PI-3-kinase-Akt pathway. *Nutr Cancer*. 2013;65(7):1059-66
24. Kálai T, Borza E, Antus C, Radnai B et al. Synthesis and study of new paramagnetic resveratrol analogues. *Bioorg Med Chem*. 2011 Dec 15;19(24):7311-7
25. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcão A, Soares E et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res*. 2009 May;53 Suppl 1:S7-15.
26. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr*. 2011 Aug;106(3):383-9.
27. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res*. 2012 Jul;32(7):537-41.
28. Crandall JP, Oram V, Trandafirescu G, Reid M et al. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Dec;67(12):1307-12.
29. Magyar K, Halmosi R, Palfi A, Feher G et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;50(3):179-87