

Los efectos del resveratrol como antioxidante, antiinflamatorio y antienvjecimiento en los peces

Román Espinosa Cervantes^{1*}, Yolanda Margarita Sánchez Castilleja²,
David Antonio Santos Ambrosio³ y Luis Eduardo Melgarejo Arango³

Resumen. El resveratrol es un compuesto bioactivo en muchos alimentos de origen vegetal, con efectos benéficos para la salud, como antioxidante, antiinflamatorio, antienvjecimiento, antiobesidad, neuroprotector cardioprotector, antitumoral y antidiabético, por lo que puede proteger contra diversas enfermedades crónicas (donde esté presente la oxidación, la inflamación y el envjecimiento). El RES posee propiedades terapéuticas en el cáncer, la neurodegeneración y la aterosclerosis. Además, regula diversas vías sinérgicas que controlan el estrés oxidativo, la inflamación y la muerte celular. Después de recopilar y analizar la literatura científica, se puede mencionar que el RES tiene buena aceptación en la comunidad científica y tiene efectos favorables sobre los procesos antioxidantes, antiinflamatorios y antienvjecimiento de los peces. Actualmente el RES es considerado un aditivo nutricional, complemento farmacológico y terapéutico. Por lo tanto, el resveratrol ha sido considerado un potente candidato para el desarrollo de nutraceuticos y productos farmacéuticos para prevenir y tratar ciertas enfermedades crónicas. Por consiguiente, esta revisión aportará conocimiento sobre el efecto del RES como antioxidante, antiinflamatorio, antienvjecimiento, usando como modelo animal los peces.

Palabras clave: Resveratrol, Peces, Antioxidantes, Inflamación, Envjecimiento.

Abstract. Resveratrol is a bioactive compound in many foods of plant origin, with beneficial health effects, such as antioxidante, anti-inflammatory, anti-aging, anti-obesity, neuroprotective, cardioprotective, anti-tumor and anti-diabetic, so it can protect against various chronic diseases (where oxidation, degradation and aging). RES has therapeutic properties in cancer, neurodegeneration and atherosclerosis. In addition, it regu-

¹ Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

² Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

³ Estudiantes de la Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia.

* Autor de contacto. e-mail: espinosa@correo.xoc.uam.mx.

lates various synergistic pathways that control oxidative stress, inflammation and cell death. After collecting and analyzing the scientific literature, it can be mentioned that RES is well accepted in the scientific community and has favorable effects on antioxidant, anti-inflammatory and anti-aging processes. Currently, RES is considered a nutritional additive, pharmacological and therapeutic complement. Therefore, resveratrol has been considered a potent candidate for the development of nutraceuticals and pharmaceuticals to prevent and treat certain chronic diseases. For that reason, this review will provide knowledge about the effect of RES as an antioxidant, anti-inflammatory, and anti-aging, using fish as an animal model.

Keywords: *Resveratrol, Fish, Antioxidants, Inflammation, Aging.*

INTRODUCCIÓN

El resveratrol (RES) es un compuesto polifenólico que se encuentra naturalmente en las plantas (Res; 3,4',5-trihidroxiestilbeno) es un producto vegetal y se ha encontrado en altos niveles en las uvas, el maní, los arándanos, las moras, cacahuates, el cacao y el vino tinto, con efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antienvjecimiento, inmunomoduladoras, hipotensoras e hipolipidémicas (Giordo *et al.*, 2020). Los efectos benéficos del RES no solo son debido a su acción antiinflamatoria, sino también a la prevención y el tratamiento del cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, obesidad, antienvjecimiento, (antimutagénico y neuroprotector), procesos ya bien establecidos en diversas especies animales como el pez cebra (Meng *et al.*, 2020).

Algunos estudios han confirmado que el RES tiene una potente actividad antioxidante asociada a la presencia de tres grupos hidroxilo en su estructura. El RES tiene un efecto inhibitor sobre la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO's), la disrupción mitocondrial aberrante y la peroxidación lipídica. El RES conduce a un aumento del glutatión generado endógenamente y a una reducción cuantitativa del entorno redox celular y de la producción endógena de ERO's (Bononi *et al.*, 2022). También, el RES es un activador químico de sirtuina 1 (SIRT1) y puede indicar que SIRT1 es importante para mantener la homeostasis entre prooxidantes y antioxidantes en las mitocondrias y ejercer efectos antiinflamatorios (Wang *et al.*, 2022).

Es importante mencionar que aún se desconocen los efectos antagónicos y sinérgicos del RES como antioxidantes, antiinflamatorios y antienvjecimiento. Por lo que es necesario investigar la farmacocinética y la farmacodinamia ya que el consumo excesivo de RES provoca daños renales (Chen *et al.*, 2021).

Las acciones antiinflamatorias del RES y la de algunos mecanismos celulares, han sido descritas en modelos animales *in vivo*. El tratamiento a largo plazo del pez *Nothobranchius guentheri*, con RES revirtió varias actividades asociadas a la senescencia en el intestino, incluidos los niveles de regulación negativa de citocinas proinflamatorias IL-8 y TNF α y la regulación positiva de la expresión de la citoquina antiinflamatoria IL-10 (Liu *et al.*, 2018; Tavener *et al.*, 2020).

Conforme avanza el envejecimiento, los animales experimentan una serie de cambios progresivamente degenerativos y se vuelven más sensibles a los estímulos internos y externos, lo que lleva a un incremento del estrés oxidativo, la acumulación de la inflamación, la apoptosis de las células y el daño a las estructuras y funciones de las células y órganos (Pyo *et al.*, 2020).

Además, diversos estudios destacan su importancia en el tratamiento del envejecimiento a través de la supresión del estrés oxidativo, la inhibición de la respuesta inflamatoria, la mejora de la función mitocondrial y la modulación de la apoptosis (Zhou *et al.*, 2021). En esta revisión, resumimos la acción del RES como antioxidante, antiinflamatorio, antienvjecimiento, usando como modelo animal el pez.

Revisión de literatura

En el desarrollo de este trabajo, se recopilaron artículos científicos disponibles en las bases de datos: *Medline*, *ScienceDirect*, *Scopus*, el buscador *Google académico* y la biblioteca digital de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco (BidiUAM). La información seleccionada es de reciente publicación, y preferentemente con factor de impacto. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda de información fueron: peces, resveratrol (mecanismo de acción), antioxidantes, inflamación y envejecimiento. Cada uno de los conceptos se combinó con operadores booleanos como “and”, “or” o “not” para la recuperación de la información. La revisión de literatura está basada en artículos de revisión y principalmente artículos de investigación.

Resveratrol en el estrés oxidativo, la inflamación y el envejecimiento

Estudios realizados en peces como el *Fabius maximus* indican que el resveratrol podría atenuar el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria inducida por la harina de soya como sustituto de harina de pescado en la alimentación de peces (Tan *et al.*, 2019). La administración del RES en el agua del pez cebra, es absorbido rápidamente por los vasos sanguíneos de las branquias y la piel. Los compuestos se difunden a través de la circulación sistémica y alcanzaron el tejido diana, que luego producirá una respuesta (Sheng *et al.*, 2018).

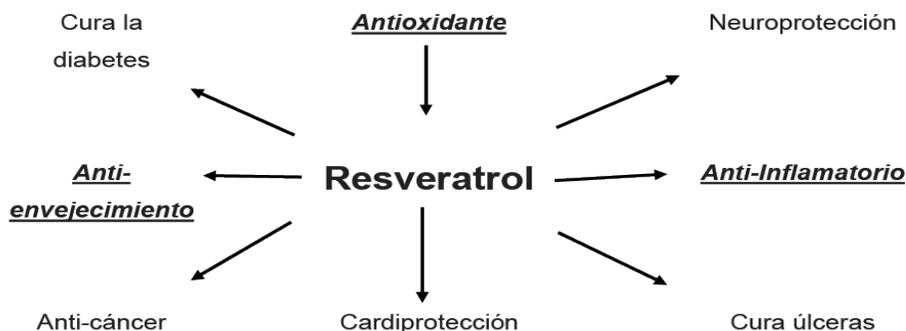
El RES y sus precursores administrados por bioencapsulación, inician su recorrido por el tracto gastrointestinal de los animales y únicamente el 70 al 80% es absorbido y solo el 1% es biodisponible. Después de su absorción en el intestino, el RES se une a proteínas y la solubilidad de estos influirá en su absorción o eliminación en las heces. La absorción de RES en el intestino es por difusión pasiva a los enterocitos, o formando complejos con transportadores de membrana intestinal, incluidas las integrinas (Chaplin *et al.*, 2018). En el intestino el RES es transformado por la microbiota intestinal

en diferentes metabolitos: dihidroresveratrol (DHR), que se absorbe parcialmente y luego se metaboliza en dos formas conjugadas: monosulfato (DHR) y monoglucurónido (DHR). Un análisis de la biodisponibilidad de estos metabolitos microbianos indica que tras la ingesta diaria de 500 mg de trans-resveratrol puro, la concentración del metabolito en plasma aumentó de 3 a 13 μM (Cuciniello *et al.*, 2023). Los niveles bajos de RES en sangre son debido a la glucuronidación extensa en el hígado y el intestino y la sulfatación en el hígado, disminuyendo así su biodisponibilidad hasta en un 1% en los peces cebra (Wang *et al.*, 2022).

El RES tiene la capacidad de activar la SIRT1, que desacetila histonas y proteínas no histonas, incluidos los factores de transcripción. La SIRT1 está involucrada en diversos procesos metabólicos, incluida la resistencia al estrés, la senescencia celular, las funciones endoteliales y la supervivencia celular, por lo que se sugiere que el RES puede ser beneficioso en enfermedades asociadas con el estrés oxidativo, la inflamación y el envejecimiento (Figura 1). Además, mejora la función mitocondrial y la regulación de la apoptosis defectos del ciclo celular y trastornos metabólicos (Zhou *et al.*, 2021).

Hace unas dos décadas se reportaron numerosos beneficios del resveratrol, incluida la mitigación del estrés en el retículo endoplásmico, la activación de vías de señalización celular críticas, la promoción de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) y la modulación de la transcripción de genes inmunes y relacionados con el crecimiento, como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) y el potenciador de la cadena ligera del factor nuclear kappa de las células B activadas (NFkB), que están involucrados en la carcinogénesis y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas (Drabińska *et al.*, 2022; Kari *et al.*, 2024).

Figura 1. El resveratrol ha sido implicado como un antioxidante, antiinflamatorio y anti-envejecimiento



Mecanismo antioxidante del resveratrol en los peces

Los contaminantes ambientales como el amoníaco (NH_3), induce estrés en los animales acuáticos. Las fuentes de NH_3 en un sistema de acuícola incluyen la intensificación de la agricultura, uso indiscriminado de fertilizantes y la contaminación de plantas y animales (Duan *et al.* 2021). Altas concentraciones de NH_3 en los sistemas intensivos acuícolas desencadena estrés oxidativo e inflamación en animales acuáticos, aumentando la producción de ERO's, afectando el sistema antioxidante de defensa e incrementando la mortalidad (Kari *et al.*, 2024).

Las altas concentraciones de NH_3 en agua provocan daño hepático en las tilapias. El uso de RES en la alimentación de las tilapias a diferentes dosis (0,3 y 0,6 g/kg de dieta) durante 60 días, mejoró significativamente la lesión hepática inducida por el NH_3 , al aumentar la capacidad antioxidante y suprimir el estrés oxidativo. El RES también activó la vía de señalización del factor 2 relacionado con el eritroide 2 (Nrf2) y mejoró los niveles de ARNm de la hemo oxigenasa 1 (HO-1), NAD (P) H: quinona oxidoreductasa 1 (NQO-1) y glutatión S-transferasa (GST). Mientras tanto, el tratamiento con resveratrol reprimió la vía de señalización TLR2-Myd88-NF- κ B para disminuir la respuesta inflamatoria inducida por el NH_3 (Jia *et al.*, 2019).

Otra causa de estrés oxidativo es producida por otros contaminantes como los minerales, es un fenómeno que ocurre en los animales y está relacionado con la presencia de radicales libres (oxidantes) y antioxidantes (reductores). El desequilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes (endógenos y exógenos) en los modelos animales crea un estado conocido como estrés oxidativo (Pizzino *et al.*, 2017). En algunas ocasiones, los antioxidantes presentes no pueden eliminar las especies reactivas de oxígeno (ERO's) de los peces (Gu *et al.*, 2021).

En condiciones normales, las enzimas antioxidantes, como la catalasa, la superóxido dismutasa y la glutatión-S-transferasa, eliminan las ERO's producidas durante la respiración oxidativa mitocondrial. Las ERO's se dividen en radicales libres (O_2^- y OH^-) y radicales no libres (H_2O_2). Sin embargo, cuando hay estimulación por factores nocivos, como la radiación ultravioleta y los reactivos químicos, los sistemas de defensa se dañan y contribuyen a la acumulación excesiva de ERO's lo que lleva a un desequilibrio en el estrés oxidativo (Gu *et al.*, 2021).

Cuando se produce estrés oxidativo en los peces, los niveles excesivos de ERO's atacan los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares, lo que resulta en peroxidación de liposomas y peróxidos lipídicos. El malondialdehído (MDA), un producto importante de la peroxidación lipídica, también es un indicador importante para medir el grado de daño celular. Además, bloquea las vías de las enzimas, deteniendo la división celular, la destrucción del ADN y deteniendo la producción de energía (Hematyar *et al.*, 2019; Al-Mamary y Moussa, 2021).

Estudios realizados en el modelo animal pez cebra, para conocer el efecto protector del RES contra la toxicidad inducida con nanopartícula de ZnO (NPZnO) *in vivo*, demuestran que el RES previene el daño morfológico y la función cardíaca, durante el desarrollo embrionario. Además, el antioxidante inhibe los incrementos de las ERO's, previene la disfunción del potencial de membrana mitocondrial y contrarresta la apoptosis/necrosis celular provocada por las nanopartículas ZnO (NP ZnO) (Giordo *et al.*, 2020). En la Tabla 1 se muestran algunas dosis de RES en algunas especies de peces y su efecto como antioxidante.

Tabla 1. Efectos antioxidantes del resveratrol en peces

Dosis de resveratrol-Duración	Animales acuáticos (etapa de vida/peso)	Impacto
0,1-0,6 g/kg de dieta-60 días	Tilapia (<i>Oreochromis niloticus</i>) (99 g)	Aumenta la capacidad antioxidante; Aliviar el estrés oxidativo (Jia <i>et al.</i> , 2019)
0,05 % del alimento– 8 semanas	Fabius <i>maximus</i> Rodaballo (7,5 g)	Aumentar la capacidad antioxidante; Aliviar el estrés oxidativo (Lamas <i>et al.</i> , 2009)
5 μ M–baño 24–96 h	Zebrafish (<i>Danio rerio</i>) (larvas)	Aliviar el estrés oxidativo (Sheng <i>et al.</i> , 2018)
125 mg de RES	Cabeza de serpiente <i>Channa argus</i>	Mejora el estado antioxidante (Tian <i>et al.</i> , 2021) (Tian <i>et al.</i> , 2021)
25 μ g/pez/día	<i>Nothobranchius guentheri</i>	Actividad antioxidante (Liu <i>et al.</i> , 2017)

Adaptado de Kari *et al.*, 2024.

A este respecto, en algunos experimentos de dosis-respuesta, se demostró que 5 μ M de RES fue incapaz de afectar los niveles de ERO's en embriones de pez cebra, cuando fueron sometidos a NP ZnO. Por lo tanto, para evaluar el efecto protector del RES sobre la letalidad inducida por NP ZnO, se realizaron ensayos de recuperación, tratando embriones de 24 a 96 horas post fertilización (hpf) con 3 μ g/mL de NPs ZnO (LC50) en presencia/ausencia de 5 μ M de RES. El tratamiento del pez cebra con RES fue capaz de aumentar considerablemente la tasa de supervivencia de los embriones tratados con 3 mg/L de NP ZnO (48% de supervivencia) en comparación con el no tratado con RES (68% de supervivencia) reduciendo la mortalidad del 52 al 32% (Giordo *et al.*, 2020).

Un estudio más con minerales en peces cebras, fue realizado para explorar los posibles mecanismos protectores renales del RES en el modelo de pez cebra inducido por la exposición a 1,5 mg/L de CdCl₂. El RES inhibió la deposición renal de colágeno, el estrés oxidativo y la inflamación, normalizó el estado antioxidante enzimático, reguló los factores relacionados con la transición epitelial-mesenquimal (TEM) y mejoró las expresiones del factor nuclear relacionado con 2 (Nrf-2), la hemo oxigenasa-1 (HO-1) y la subunidad catalítica de la ligasa de γ -glutamato cisteína ligasa (γ -GCLC). Este estudio agregó las evidencias de que el RES previno la deposición renal de colágeno, el estrés oxidativo y la inflamación a través de la regulación de Nrf-2. Además, proporciona nuevos conocimientos para comprender la naturaleza protectora del RES contra los daños renales inducidos por Cd (Hu *et al.*, 2017).

En el caso de la osteoporosis, se ha investigado los efectos del RES en el deterioro óseo inducido por doxorubicina (DOX, anticáncer) en el pez cebra. Se demostró que la DOX, aumenta la mortalidad, promueve deformidades esqueléticas, induce alteraciones en las vellosidades intestinales, afecta el crecimiento, la mineralización y regula significativamente a la baja los marcadores de diferenciación de osteoblastos osteocalcina 2 y osterix / sp7. La peroxidación lipídica aumentó significativamente con la suplementación con DOX, lo que sugiere la formación de ERO's como uno de los factores clave para la pérdida ósea inducida por DOX. Además, la DOX afectó el contenido mineral, reduciendo significativamente el Ca, P, Na, y K, lo que sugiere un metabolismo mineral alterado. Sin embargo, tras la suplementación con RES, se rescataron los efectos inducidos por DOX sobre el contenido mineral. Esto significa que la suplementación con RES en el alimento protegería contra el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica inducido por las ERO's. También mejora el crecimiento general, la mineralización en el pez cebra y contrarresta las anomalías óseas inducidas por la DOX (Poudel *et al.*, 2022).

El uso del RES y su efecto en los problemas minerales del pez cebra, puede ser un enfoque útil para la extensión de la salud, así como la extensión de la duración de la vida. A pesar de que los antioxidantes pueden no servir como medicamentos, son muy prometedores e indirectamente brindan pistas en el uso futuro para combatir enfermedades relacionadas con la edad.

Mecanismo biológico del envejecimiento

El RES ha generado un intenso interés científico y público, principalmente debido a su capacidad ampliamente reportada para prevenir el cáncer, retrasar el envejecimiento y aliviar enfermedades metabólicas (Meng *et al.*, 2023). El envejecimiento es causado por factores estresantes celulares endógenos y exógenos, que reducen la capacidad innata de recuperación celular. El envejecimiento es causado por cambios en la información genética, la estructura cromosómica y la homeostasis de las proteínas. Por ejemplo, inestabilidad genómica, el acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, detección en la desregulación de nutrientes, senescencia celular, agotamiento de cé-

lulas madre, disfunción mitocondrial, alteraciones en la comunicación intracelular, que aumentan durante el envejecimiento de las células, tejidos y la acumulación del daño en la célula puede acelerar aún más el proceso de envejecimiento (Pyo *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021).

La senescencia celular ocurre en respuesta a muchos desencadenantes diferentes, incluido el daño al ADN, la disfunción de los telómeros. En los fenotipos de envejecimiento, las ERO's muestran efectos bifásicos complejos, la activación de oncogenes y el estrés de los orgánulos, y se ha relacionado con procesos como la supresión tumoral, la reparación de tejidos, la embriogénesis y el envejecimiento del organismo. Este proceso puede verse como la degeneración progresiva de los tejidos, que resultan en una disminución de la funcionalidad del organismo completo, conforme avanza la edad (Neves y Sousa-Victor, 2020). La compleja interconexión entre los fenotipos y procesos de envejecimiento, el desarrollo de estrategias óptimas contra el envejecimiento ha resultado difícil. Los resultados recientes de estudios fitoquímicos sugieren un enfoque potencial para ralentizar el proceso de envejecimiento en los animales y reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, lo que puede mejorar la vida útil y la salud (Pyo *et al.*, 2020; Di Micco *et al.*, 2021).

Un modelo para estudiar las principales consecuencias del envejecimiento es el daño en la retina asociado a el glaucoma. El modelo animal pez cebra se ha utilizado ampliamente para probar el efecto de diferentes sustancias antiinflamatorias y antienvjecimiento en el metabolismo de la retina. Los estudios demuestran que concentraciones de 50 mg/L de RES, aumentaron la expresión del gen SIRT1, sirtuinas mitocondriales y genes mitocondriales (OPA1 y Fis1) en la retina, con influencia en retrasar la senescencia (Sheng *et al.*, 2019).

Otro estudio en el que se administró RES apoya la idea de que la disfunción mitocondrial y el aumento de la actividad de Akt/mTOR son los principales actores en la neuropatía retiniana relacionada con la edad en el pez cebra, demuestran una tendencia hacia fragmentación mitocondrial en el envejecimiento de la retina. Es importante destacar que el RES (20mg/L durante 1 a 10 días), ayudó a la recuperación de la mayoría de los cambios relacionados con el envejecimiento de los peces. Además, promovió la función mitocondrial, regulando al alza Ampk/Sirt1/Pgc1 α y regulando a la baja la actividad de la vía Akt/mTOR en las retinas de pez cebra, lo que sugiere que puede ser capaz de prevenir la oculopatía relacionada con la edad (Wang *et al.*, 2019).

Los trabajos que abordan el uso de RES en el envejecimiento de las retinas en el pez cebra, postulan que la alta demanda de nutrición y energía activará el mTOR, que promueve la fisión mitocondrial para aumentar la producción de ATP y suprime la fusión para compensar la disminución de la función mitocondrial. El aumento del consumo de O₂ y la inflamación conducen a la acumulación de exceso de ERO's y un aumento de la oxidación para dañar el ADNmt (Wang *et al.*, 2019).

En el caso de las enfermedades renales la mayoría de los medicamentos son de origen sintético. Por lo que actualmente, el RES se ha convertido en un potencial agente antienvjecimiento. Este compuesto ejerce sus efectos antienvjecimiento en el riñón del pez cebra interviniendo en diversas

patologías y sistemas de señalización múltiple, entre ellos media la AMPK α -SIRT1-Vía PPAR γ , factor nuclear- κ B y el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, aún no están completamente detallados los mecanismos a nivel molecular (Ran *et al.*, 2017; Uddin *et al.*, 2021).

Otro informe realizado en peces cebra, demostraron que 27 hidroxicoolesterol (27HC), indujo senescencia y envejecimiento de las células neurales en la médula espinal neural. El 27HC indujo la acetilación de STAT3 (su activación desencadena cambios relacionados con el envejecimiento, la inflamación y el ciclo celular que conduce a la senescencia de las células neuronales y al envejecimiento del organismo), a través de SIRT1 (una proteína desacetilasa de clase III, desempeña potencialmente un papel en la diabetes, la inflamación y la neurodegeneración) y la disminución inducida por 27HC en SIRT1 se asoció con la metilación mediada por las ERO's. Estos mismos autores reportaron que el uso del RES atenuó la senescencia inducida por 27HC al inhibir señalización de STAT3 a través de SIRT1 en células neuronales del pez cebra. Afirmando que, el RES mejoró la senescencia inducida por el 27HC en células neurales y aparato locomotor de pez cebra afectado (Liu *et al.*, 2021).

Estos resultados son similares a los obtenidos en otro modelo animal el pez (*Nothobranchius guentheri*), que muestra que el RES podría aumentar la expresión de SIRT1 y reducir el fenotipo secretor asociado a la senescencia a través de la vía SIRT1 / NF- κ B en el intestino del pez *Nothobranchius guentheri*. El RES también ha demostrado beneficios en enfermedades neurodegenerativas, que son un grupo de trastornos crónicos y progresivos caracterizados por la pérdida gradual de neuronas en varias áreas del sistema nervioso central (SNC) (Liu *et al.*, 2018).

Otro estudio *in vivo* en el pez *Nothobranchius guentheri* mostró que la suplementación (200 μ g/g de alimento durante 16 semanas) de RES extendió la vida útil de este pez anual. Sin embargo, no tuvo ningún efecto sobre su tamaño corporal. Los peces suplementados con RES conservaron mejores actividades cognitivas y locomotoras que el grupo control. Además, el RES retrasó los marcadores histológicos relacionados con el envejecimiento, incluida la expresión de la actividad de la β -galactosidasa asociada a la senescencia y la formación de lipofuscina (Zhou *et al.*, 2021).

Actividad antiinflamatoria del resveratrol

La respuesta inflamatoria se inicia con la detección de señales moleculares de origen exógeno y endógeno. Es un proceso de múltiples etapas que involucra múltiples tipos de células, así como señales mediadoras. La inflamación es una respuesta adaptativa, que puede ser desencadenada por varias señales de peligro, como la invasión de microorganismos o lesiones tisulares. Se han descrito dos inductores a) exógenos son microbios (patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), factores de virulencia y de origen no microbiano (alérgenos, irritantes, cuerpos extraños y compuestos tóxicos) y b) endógenos se producen como señales contra el estrés o el daño (derivados de células, de tejidos, de plasma o de se-

ñales de la matriz extracelular y en condiciones normales localizado intracelular o integrado a la matriz extracelular (Herold y Mrowka, 2019).

Las moléculas de señalización exógenas y endógenas se conocen como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), respectivamente. Tanto los PAMPs como los DAMPs son reconocidos por varios receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR). La activación de PRR induce cascadas de señalización intracelular, como quinasas y factores de transcripción. Las vías de señalización mencionadas anteriormente pueden promover la producción de una variedad de mediadores inflamatorios como las citocinas (interleucina (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral- α (TNF α),) para el desarrollo de la inflamación (Meng *et al.*, 2021).

El uso de 500 mg de RES/Kg de alimento en los peces *Fabius maximus*, mejoró significativamente los niveles de ARNm de la citocina antiinflamatoria factor de crecimiento transformante β e inhibió la expresión de las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral α (tnf- α), interleucina-1 β (il-1 β) e interleucina-8. (il-8) (Tan *et al.*, 2019).

En esta misma especie *Fabius maximus* se explora el uso de soya como fuente proteica y RES 500 mg/kg de alimento como suplemento para estudiar el efecto en la inflamación intestinal de los peces. Los resultados indican que el resveratrol podría atenuar el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria inducida por la harina de soya en los peces. Los resultados obtenidos fueron que el resveratrol mejoró significativamente los niveles de ARNm del factor de crecimiento transformador de citoquinas antiinflamatorias- β e inhibió la expresión de citoquinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (il-1 β) e interleucina-8 (il-8).

Este estudio muestra que el resveratrol es un compuesto con propiedades antiinflamatorias eficaz para los peces carnívoros alimentados con fuentes de proteínas vegetales (Tan *et al.*, 2019).

Efecto antiinflamatorio del resveratrol en la diabetes

La diabetes provoca un cambio en el metabolismo sistémico de la glucosa que conduce a anomalías funcionales y estructurales. El efecto multifactorial es la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la hipertensión, la dislipidemia y la inflamación que dañan el endotelio, resulta en daño microvascular y macrovasculopatía. Los mecanismos involucrados incluyen la disminución del transporte de glucosa, oxidación de carbohidratos, mayor utilización de ácidos grasos libres (AGL), disminución del transporte de calcio del sarcolema y un cambio en las proteínas reguladoras (van de Venter *et al.*, 2021).

En cuanto a procesos metabólicos realizados sobre diabetes tipo 2 en peces cebra se ha indicado que tratamiento con 30 μ mol/L de RES podría mejorar el rendimiento mediado por el metabolismo al reducir la glucosa en sangre, aumentar la absorción de alimentos en el tejido intestinal y reducir la

expresión de genes de inflamación. El mecanismo de control de la glucosa en sangre es probablemente a través del efecto del RES sobre los canales de potasio dependientes de ATP en las mitocondrias de las células β pancreáticas y la reducción de su hiperpolarización a través de la reducción de ATP; dado que aumentar la relación ATP/ADP es esencial para la secreción de insulina. Además, reduce la secreción de insulina tras un aumento de la sensibilidad a la insulina en los tejidos (Faal *et al.*, 2022).

Órganos inflamados

Se sabe que el islote pancreático que alberga las células β productoras de insulina, sufre alteraciones relacionadas con la edad. Sin embargo, solo se han identificado un puñado de señales asociadas con el envejecimiento. Al comparar las células β del pez cebra joven y viejo, se ha identificado que los islotes envejecidos exhiben signos de inflamación crónica. Estos incluyen el reclutamiento de macrófagos que expresan FNT α y la activación de la señalización de NF-kB en las células β (Janjuha *et al.*, 2018).

Un mecanismo parecido al reclutamiento de macrófagos es el que realizaron para determinar las propiedades anti-inflamatorias del RES en el pez cebra en las heridas de la aleta caudal. Sin embargo, los resultados mostraron que el reclutamiento de neutrófilos inducido por heridas en el pez cebra no se vio afectado por el RES, pero la actividad enzimática de la mieloperoxidasa (Mpx) en el pez cebra sí lo fue significativamente cuando se administró el RES de una manera dependiente de la dosis. Estos resultados proporcionan evidencia *in vivo* de los efectos del RES sobre la inflamación inducida por heridas están mediados significativamente a través de la supresión de Mpx (Liao *et al.*, 2011).

En la última década se ha informado que el RES exhibe actividad antiinflamatoria a través de la regulación a la baja de las respuestas inflamatorias, pero el mecanismo molecular aún no se comprende completamente.

CONCLUSIÓN

Los estudios recuperados para la elaboración de este trabajo muestran que el RES tiene un enorme potencial en la prevención y el tratamiento como antioxidante, antiinflamatorio y antienvjecimiento. El RES posee propiedades para ampliar la vida y sobre todo de protección contra una serie de enfermedades asociadas con la edad, como enfermedades degenerativas (diabetes, osteoporosis, heridas, retina, glaucoma y enfermedades renales por daños minerales). Es recomendable, estudiar los efectos antagónicos y sinérgicos del RES con otros compuestos naturales para la planeación estratégica de los nuevos tratamientos antioxidantes, antiinflamatorios y antienvjecimiento. Se requiere aun de mucha investigación para determinar la farmacocinética y la farmacodinamia ya que el consumo excesivo de RES provoca daños renales.

Actualmente se le ha dado mucha importancia a la microbiota intestinal en el mantenimiento de la salud, por lo que proponemos que es importante estudiar el efecto antioxidante, antiinflamatorio y antienvjecimiento del RES en la regulación de la microbiota intestinal, con el objetivo de incrementar la esperanza de vida humana y animal.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Mamary, M. A and Moussa, Z. (2021). “Antioxidant Activity: The Presence and Impact of Hydroxyl Groups in Small”, *Molecules of Natural and Synthetic Origin*. 1-28. 10.5772/intechopen.95616.
- Bononi, I. Tedeschi, P. Mantovani, V. Maietti, A. Mazzoni, E. Pancaldi, C.; Brandolini, V. Tognon, M. (2022). Antioxidant Activity of Resveratrol Diastereomeric Forms Assayed in Fluorescent-Engineered Human Keratinocytes. *Antioxidants* 2022, 11, 196. <https://doi.org/10.3390/antiox11020196>
- Chaplin, A., Carpené, C., Mercader, J. (2018). “Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota”, *Nutrients*. 3;10(11):1-29.
- Chen, X., Li, H., Zhang, B., Deng, Z. (2021). The synergistic and antagonistic antioxidant interactions of dietary phytochemical combinations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 62(20): 1-20.
- Cuciniello, R., Di Meo, F., Filosa, S., Crispi, S., Bergamo, P. (2023). “The Antioxidant Effect of Dietary Bioactives Arises from the Interplay between the Physiology of the Host and the Gut Microbiota: Involvement of Short-Chain Fatty Acids”, *Antioxidants* 12:1-22.
- Di Micco, R., Krizhanovsky, V., Baker, D., diFagagna, F.A. (2021). “Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities”. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 22:75–95.
- Drabińska, N., Jarocka-Cyrta, E. (2022). “Crosstalk between Resveratrol and Gut Barrier: A Review”, *Int. J. Mol. Sci*, 23:1-16.
- Duan, Y., Xiong, D., Wang, Y., Li, H., Dong, H., Zhang, J. (2021). Toxic effects of ammonia and thermal stress on the intestinal microbiota and transcriptomic and metabolomic responses of *Litopenaeus vannamei*. *Sci Total Environ* 754:141867
- Faal, M., Manouchehri, H., Changizi, R. Bootorabi, F., Khorramizadeh, M.R. (2022). “Assessment of resveratrol on diabetes of zebrafish (Danio rerio)”, *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21:823–833
- Giordo, R., Nasrallah, G.K., Al-Jamal, O., Paliogiannis, P., and Pintus, G. (2020). “Resveratrol Inhibits Oxidative Stress and Prevents Mitochondrial Damage Induced by Zinc Oxide Nanoparticles in Zebrafish (Danio rerio)”, *Int. J. Mol. Sci*, 3838 1-17.

- Gu, T., Wang, N., Wu, T., Ge, G., 3 and Chen, L. (2021) “Antioxidative Stress Mechanisms behind Resveratrol: A Multidimensional Analysis”, *Journal of Food Quality*, 2021:1-12.
- Herold, K. and Mrowka, R. (2019). “Inflammation – dysregulated inflammatory response and strategies for treatment”, *Acta Physiologica*, 226(3):1-4.
- Hu, J., Zhang, B., Du, L., Chen, J., and Lu, Q. (2017). “Resveratrol ameliorates cadmium induced renal oxidative damage and inflammation”, *Int J Clin Exp Med* 10(5):7563-7572.
- Janjuha, S., Singh, S.P., Tsakmaki, A., Mousavy Gharavy, S.N., Murawala, P., Konantz, J., Birke, S., Hodson, D.J., Rutter, G.A., Bewick, G.A., Ninov, N. (2018). “Age-related islet inflammation marks the proliferative decline of pancreatic beta-cells in zebrafish”, *eLife*, 7:1-24.
- Jia, R., Li, Y., Cao, L., Du, J., Zheng, T., Qian, H., Gu, Z., Jeney, G., Xu, P., Yin, G. (2019). Antioxidative, anti-inflammatory and hepatoprotective effects of resveratrol on oxidative stress-induced liver damage in tilapia (*Oreochromis niloticus*), *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 215: 56-66,
- Kari, Z.A. TéllezIsaías, G. Irwan, M.K. Wee, W. Anamul, K.M. Cheadoloh, R. Seong, W. L. (2024). Resveratrol impacts on aquatic animals: a review, *Fish Physiol Biochem*, 50:307–318.
- Lamas, J., Morais, P., Arranz, J.A., Sanmartín, M.L., Orallo, F., Leiro, J. (2009). Resveratrol promotes an inhibitory effect on the turbot scuticociliate parasite *Philasterides dicentrarchi* by mechanisms related to cellular detoxification. *Vet Parasitol.* 12;161(3-4):307-15.
- Li, Z., Zhang, Z., Ren, Y. *et al.* (2021). “Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies”, *Biogerontology*, 22:165–187.
- Liao, Y.F., Chiou, M.C., Tsai, J.N., Wen, C.C., Wang, Y.H., Cheng, C.C., and Chen, Y.H. (2011). “Resveratrol treatment attenuates the wound-induced inflammation in zebrafish larvae through the suppression of myeloperoxidase expression,” *Journal of Food and Drug Analysis*, 19(2):167–173.
- Liu, T., Ma, L., Zheng, Z., Li, F., Liu, S., Xie, Y., and Li, G. (2017). Resveratrol inhibits age-dependent spontaneous tumorigenesis by SIRT1-mediated post-translational modulations in the annual fish *Nothobranchius guentheri*. *Oncotarget.* 15;8(33):55422-55434
- Liu, S., Zheng, Z., Ji, S., Liu, T., Hou, Y., *et al.* (2018) Resveratrol reduces senescence-associated secretory phenotype by SIRT1/NF- κ B pathway in gut of the annual fish *Nothobranchius guentheri*. *Fish and Shellfish Immunol* 80:473-479.
- Liu, J., Jiao, K., Zhou, Q., Yang, J., Yang, K., Hu, C., Zhou, M., Li, Z. (2021). “Resveratrol Alleviates 27-Hydroxycholesterol-Induced Senescence in Nerve Cells and Affects Zebrafish Locomotor Behavior via Activation of SIRT1-Mediated STAT3 Signaling”, *Oxid Med Cell Longev*, 21;1-17.
- Liu, S., Zheng, Z., Ji, S., Liu, T., Li, S., Li, G. (2018). “Resveratrol reduces senescence associated secretory phenotype by SIRT1/NF- κ B pathway in gut of the annual fish *Nothobranchius guentheri*,” *Fish & Shellfish Immunology*, 80: 473–479.

- Meng X., Zhou J., Zhao C. N., Gan R. Y., Li H. B. (2020). Health benefits and molecular mechanisms of resveratrol: a narrative review. *Food*, 9:1-27.
- Meng, T., Xiao, D., Muhammed, A., Deng, J., Chen, L., He, J. (2021). “Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol”, *Molecules*, 26(229):1.15.
- Meng, Q., Li, J., Wang, C. and Shan, A. (2023). “Biological function of resveratrol and its application in animal production: a review”. *J Animal Sci Biotechnol*, 14(25): 1-23.
- Neves, J and Sousa-Victor, P. (2020). “Regulation of inflammation as an anti-aging”, *The FEBS Journal*, 287:43–52.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 8416763: 1-13.
- Poudel, S., Martins, G., Cancela, M.L., Gavaia, P.J. (2022). “Regular Supplementation with Antioxidants Rescues Doxorubicin-Induced Bone Deformities and Mineralization Delay in Zebrafish”, *Nutrients*, 14:1-18.
- Pyo, S., Yun, S., Yoon, Y. E., Choi, J.-W., and Lee, S.-J. (2020). “Mechanisms of aging and the preventive effects of resveratrol on age-related diseases,” *Molecules*, 25 (20):1-17.
- Ran, G., Ying, L., Li, L., Yan, Q., Yi, W., Ying, C., Wu, H., Ye, X. (2017). “Resveratrol ameliorates diet-induced dysregulation of lipid metabolism in Zebrafish (*Danio rerio*)”, *PLoS ONE*, 12(7):1-15.
- Sheng, W., Lu, Y., Mei, F., Wang, N., Liu, Z.Z., Han, Y.Y., Wang, H.T., Zou, S., Xu, H., Zhang, X. (2018). “Effect of Resveratrol on Sirtuins, OPA1, and Fis1 Expression in Adult Zebrafish Retina”, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 4;59(11):4542-4551.
- Tan, C., Zhou, H., Wang, X., Mai, K., & He, G. (2019). Resveratrol attenuates oxidative stress and inflammatory response in turbot fed with soybean meal based diet. *Fish & Shellfish Immunology*, 91, 130–135.
- Tavener, S.K., and Panickar, K.S. (2020). Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol and Related Polyphenols Contribute to their Potential Beneficial Effects in Aging. *J Food Sci Nutr* 6: 079:1-11.
- Tian, J., Han, G., Li, Y., Zhao, L., & Wang, G. (2021). Effects of resveratrol on growth, antioxidative status and immune response of snakehead fish (*Channa argus*). *Aquaculture Nutrition*, 27, 1472–1481.
- Uddin, M.J., Farjana, M., Moni, A., Hossain, K.S., Hannan, M.A., Ha, H. (2021). “Prospective Pharmacological Potential of Resveratrol in Delaying Kidney Aging”, *Int. J. Mol. Sci*, 22:1-28.
- van de Venter, M., Didloff, J., Reddy, S., Swanepoel, B., Govender, S., Dambuza, N.S., Williams, S., Koekemoer, T.C., Venables, L. (2021). “Wild-Type Zebrafish (*Danio rerio*) Larvae as a Vertebrate Model for Diabetes and Comorbidities: A Review”, *Animals*, 11(54): 1-21.
- Wang, N., Luo, Z., Jin, M., Sheng, W., Wang, H.T., Long, X., Wu, Y., Hu, P., Xu, H., Zhang, X. (2019). “Exploration of age-related mitochondrial dysfunction and the anti-aging effects of resveratrol in zebrafish retina”, *Aging (Albany NY)*, 19;11(10):3117-3137.

- Wang, Y., Hong, C., Wu, Z., Li, S., Xia, Y., Liang, Y., He, X., Xiao, X., Tang, W. (2022). "Resveratrol in Intestinal Health and Disease: Focusing on Intestinal Barrier", *Front Nutr.* 16(9):1-13.
- Wang, Q., Yu, Q. and Wu, M. (2022). Antioxidant and neuroprotective actions of resveratrol in cerebrovascular diseases. *Front. Pharmacol.* 13:948889. doi: 10.3389/fphar.2022.948889
- Zhou, D.D., Luo, M., Huang, S.Y., Saimaiti, A., Shang, A., Gan, R.Y., Li, H.B. (2021). "Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases", *Oxid Med Cell Longev*, 11:1-15.

