

Hanna Frankenstein¹,

Jakub Robak¹,

prof. dr hab. Urszula Lewan-
dowska²,

dr n. med. Katarzyna Owczar-
ek²✉

¹Student Wydziału Lekarskiego, Uniwersytet
Medyczny w Łodzi

²Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Che-
mii, Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycz-
nego w Łodzi

https://doi.org/10.18388/pb.2021_499

✉ autor korespondujący: katarzyna.owczarek@
umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: sirtuiny, resweratrol, sta-
rzenie, cukrzyca, nowotwory, choroby układu
krążenia

Wykaz skrótów: CRC – rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*); CVD – choroby układu krążenia (ang. *cardiovascular diseases*); FOXO – czynniki transkrypcyjne z rodziny forkhead (ang. *forkhead box transcription factors*); PD – choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*); PGC-1 α – koaktywator receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów 1 α (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha*); PPAR γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów γ (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*); ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species*); SIRT – sirtuina (ang. *sirtuin*)

STRESZCZENIE

Nowotwory, cukrzyca typu 2, choroby sercowo-naczyniowe czy neurologiczne to zaburzenia powszechnie klasyfikowane jako choroby, które mają znaczący wpływ na długość i jakość życia człowieka. Ważną rolę w ich patogenezie i powikłaniach odgrywiają sirtuiny. Liczne badania wskazują, że modulacja ekspresji tych białek może spowalniać procesy starzenia i obumierania komórek, przeciwdziałać stanom zapalnym, a także regulować procesy metaboliczne, a w konsekwencji modyfikować postęp choroby. Jedną z najlepiej poznanych sirtuin jest sirtuina 1, której najsilniejszym naturalnym aktywatorem jest resweratrol. Opracowanie alternatywnych terapii z udziałem naturalnych związków takich jak resweratrol jest wysoce pożądane ze względu na znacznie mniejszą toksyczność, a co za tym idzie również mniejszą ilość skutków ubocznych w porównaniu z terapiami konwencjonalnymi. Niniejszy przegląd podsumowuje zatem możliwe korzyści płynące z zastosowania resweratrolu jako agonisty sirtuiny 1 w profilaktyce i leczeniu chorób człowieka w oparciu o wyniki dotychczas przeprowadzonych badań.

WPROWADZENIE

Sirtuiny (ang. *silent information regulator*, SIRT) są rodziną wysoce konserwatywnych białek enzymatycznych (NAD⁺ zależnych deacetylaz lizyny), które występują we wszystkich organizmach, od bakterii po rośliny i zwierzęta [1]. Ich nazwa pochodzi od białka *Sir2* (ang. *silent information regulator 2*), odkrytego w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae*, zaangażowanego w wyciszenie transkrypcji genów. Główną funkcją sirtuin jest katalizowanie reakcji NAD⁺ zależnej deacetylacji i mono-ADP-rybozylo transferacji [2]. Ponadto dowiedziono, że sirtuiny mogą modyfikować zarówno białka histonowe jak i niehistonowe. Sprawia to, że odgrywają znaczącą rolę w regulacji wielu istotnych procesów komórkowych, takich jak metabolizm glukozy i lipidów, cykl komórkowy, stres oksydacyjny, stan zapalny oraz mechanizmy naprawcze DNA [3].

W organizmach ssaków odkryto do tej pory siedem sirtuin (SIRT1-SIRT7), które na podstawie analizy filogenetycznej zostały przydzielone do czterech klas (I-IV) [4]. SIRT1, SIRT2 i SIRT3 zostały przyporządkowane do klasy I, w której występuje również drożdżowe białko *Sir2*. Do klasy II zaliczona została SIRT4, zaś do klasy III SIRT5. Z kolei SIRT6 oraz SIRT7 przynależą do klasy IV. Białka te mają różnorodną lokalizację w obrębie komórki, mogą występować w jądrze komórkowym, cytoplazmie oraz mitochondriach [5]. Charakterystycznym miejscem występowania SIRT1, SIRT6 i SIRT7 jest jądro komórkowe, aczkolwiek SIRT1 można znaleźć również w cytoplazmie. SIRT2 w zależności od fazy cyklu komórkowego obecna jest zarówno w cytoplazmie jak i w jądrze komórkowym. Typową lokalizacją dla SIRT3, SIRT4 oraz SIRT5 jest natomiast mitochondrium. Ludzkie sirtuiny są zróżnicowane także pod kątem ich aktywności enzymatycznej [6]. Wszystkie posiadają aktywność deacetylazy, zaś SIRT2, SIRT4 oraz SIRT6 dodatkowo wykazują właściwości ADP-rybozylotransferazy. Demirystylacja jest charakterystyczna dla SIRT2 i SIRT6. SIRT5 poza deacetylacją może katalizować reakcje demalonylacji, desukcynyacji i deglutarylacji, a SIRT4 lipoamidacji.

Najlepiej dotychczas poznaną i opisaną ludzką sirtuiną jest SIRT1, która wykazuje największe podobieństwo do drożdżowego białka *Sir2* zarówno w aktywności enzymatycznej, jak i sekwencji nukleotydów [4]. SIRT1 deacetyluje wiele istotnych białek komórkowych, włącznie z histonami i czynnikami transkrypcyjnymi. Przykładami białek, których aktywność regulowana jest przez SIRT1 są m.in.: czynnik transkrypcyjny z rodziny forkhead O1 (ang. *forkhead transcription factor O1*, FOXO1) i forkhead O3a (ang. *forkhead transcription factor O3a*, FOXO3a), czynnik jądrowy κ B (ang. *nuclear factor κ B*, NF- κ B), receptor gamma aktywowany przez proliferator peroksysomalny (PPAR γ ; ang. *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) oraz koaktywator receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (PGC-1 α ; ang. *peroxisome proliferator-activated*

receptor-gamma coactivator-1 alpha) [7]. Poprzez szlak NF- κ B SIRT1 wpływa także na regulację ekspresji genów, takich jak inhibitor białka apoptozy (ang. *apoptosis protein inhibitor*, IAP), antyapoptotycznego białka Bcl-2 oraz receptora czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor receptor*, TNFR) [8]. Dostępne dane literaturowe wskazują, że dzięki regulacji aktywności szeregu białek SIRT1 ma istotny wpływ na gospodarkę glukozowo-lipidową [9]. Dowiedziono, że poprzez interakcję z kinazą białkową aktywowaną mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) SIRT1 wpływa na wydzielanie insuliny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. *insulin growth factor 1*, IGF-1). Dodatkowo SIRT1 pobudza glukoneogenezę przez aktywację czynnika transkrypcyjnego FOXO1 oraz PGC-1 α , hamując jednocześnie proces glikolizy w wyniku deacetylacji enzymu fosfogliceromutazy-1 (ang. *phosphoglycerate mutase 1*, PGAM-1). Ponadto wykazano, iż SIRT1 podczas ograniczonej dostępności substancji odżywczych do organizmu hamuje działanie PPAR γ [10]. Poprzez oddziaływanie z tym czynnikiem hamuje adipogenezę oraz wychwytywanie lipidów z krwi do komórek tkanki tłuszczowej.

W literaturze udokumentowana została także istotna rola SIRT1 w regulacji procesu autofagii, którego zaburzenia towarzyszą wielu chorobom [11]. Udowodniono, że SIRT1 odpowiada za deacetylację kluczowych dla tego procesu białek ATG5 oraz ATG7 (ang. *autophagy protein 5 and 7*), a także białka łańcucha lekkiego 3B (ang. *light chain 3B*, LC3B). Wykazano jednocześnie, że SIRT1 poza aktywacją cząstek promujących autofagię, może hamować transkrypcję genów z nią związanych, poprzez deacetylację lizyny w pozycji 16 histonu 4 (H4K16) [11]. Właściwość ta sprawia, że SIRT1 zmniejsza nasilenie procesu autofagii w komórce nie doprowadzając równocześnie do apoptozy.

Zaobserwowano także związek pomiędzy dietą, a ilością sirtuin w tkankach. Stwierdzono, iż poziom tych białek rośnie, jeśli dobowa ilość kalorii zostanie ograniczona o 20-30%, przy zachowaniu właściwego odżywiania, co z kolei korzystnie oddziałuje na zahamowanie procesów starzenia [12]. Ponadto udowodniono, że zwiększone stężenie sirtuin dzięki restrykcji kalorycznej ma pozytywny wpływ na przebieg chorób neurodegeneracyjnych [13]. Zmniejsza się wówczas nasilenie objawów i spowalnia postęp takich schorzeń jak choroba Alzheimera, Parkinsona oraz stwardnienie rozsiane.

Ważnymi czynnikami modulującymi poziom ekspresji sirtuin w komórkach są roślinne polifenole [14]. Związki te są wtórnymi metabolitami chroniącymi rośliny przed stresem, powodowanym przez promieniowanie ultrafioletowe (UV), patogeny, czy mechaniczne uszkodzenia tkanek [15]. Aktywatorami SIRT1 pochodzenia naturalnego są przede wszystkim należący do stiblenów resweratrol, ale również piceatannol oraz flawonoidy takie jak fisetyna, kwercetyna czy kempferol [16].

Długotrwałe spożywanie tych związków zapobiega między innymi powstawaniu chorób układu krążenia, neurodegeneracyjnych, nowotworów, osteoporozy czy cukrzycy [15,17]. Dodatkowo polifenole wykazują działanie prewencyjne w leczeniu astmy oraz chronią skórę przed szkodli-

wym promieniowaniem UV [15]. Ich prozdrowotne właściwości wynikają z ich struktury molekularnej, a dokładniej z obecności jednego lub więcej pierścienia fenolowego w cząsteczce, który jest podstawowym monomerem odpowiedzialnym za ochronę komórek przed stresem oksydacyjnym [17]. Na podstawie liczby pierścieni fenolowych oraz ich wzajemnego położenia w cząsteczce, polifenole zostały podzielone na cztery główne klasy: kwasy fenolowe, flawonoidy, stilbeny i lignany [15]. Grupy fenolowe mogą przyjmować elektrony, tworząc stosunkowo stabilne rodniki fenoksyłowe, mające zdolność do hamowania łańcuchowych reakcji utleniania zachodzących w komórce [15]. Polifenole są również uważane za chelatory metali, takich jak glin, żelazo (III), czy miedź (I), które odgrywają ważną rolę w metabolizmie tlenu i tworzeniu wolnych rodników [15,18].

Spośród dotąd poznanych polifenoli właśnie resweratrol jest jednym z najsilniejszych aktywatorów SIRT1. Liczne badania potwierdzają korzystny wpływ tego związku w przebiegu zaburzeń metabolicznych, jak również jego przeciwnowotworowe oraz kardio-, hepato- i neuroprotektoryjne działanie [14,19].

Resweratrol (trans-3,5,4'-trihydroksystilben) powodując zmiany konformacyjne w cząsteczce SIRT1, indukując acetylację substratu i NAD, w konsekwencji przyczynia się do wzrostu jej aktywności enzymatycznej [20].

Polifenol ten występuje w postaci dwóch izomerów - cis i trans. Pomimo, że obie konformacje występują w naturze i mają zbliżone działanie biologiczne, to forma trans- resweratrolu jest bardziej stabilna i może ulegać przekształceniu w formę -cis pod wpływem ekspozycji na światło UV [21]. Obecność resweratrolu została potwierdzona w ponad 70 różnych roślinach, głównie w skórce i pestkach winogron, czerwonym winie, ale również w jagodach, orzeszkach ziemnych czy korzeniach rdestowca japońskiego [22]. Jego pozytywne działanie udokumentowane zostało w licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Wykazano, że ma właściwości przeciwzapalne, polegające na obniżaniu aktywności NF- κ B oraz hamowaniu ekspresji prozapalnych cytokin takich jak czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- α) oraz interleukin [21,23,24]. Z kolei działanie przeciwnowotworowe resweratrolu polega na hamowaniu ekspresji cyklooksygenaz 1 i 2 (ang. *cyclooxygenase-1 and -2*, COX-1 i COX-2) oraz zmniejszeniu *in vivo* ekspresji dekarboksylazy ornitynowej (ang. *ornithine decarboxylase*, ODC). Zarówno COX-2 jak i ODC promują angiogenezę, zatem spadek ich aktywności ogranicza rozwój naczyń odżywiających nowotwór, ostatecznie powodując jego niedożywienie i osłabienie wzrostu [25]. Resweratrol jest również zaangażowany w przemiany związane z hamowaniem cyklu komórkowego i proliferacji oraz apoptozą komórek nowotworowych [26]. Ponadto może modulować procesy starzenia organizmu wywołując zmiany w sygnalizacji komórkowej [24]. Zdolności antyoksydacyjne resweratrolu przyczyniają się do neutralizowania reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) oraz azotu (ang. *reactive nitrogen species*, RNS). Tym samym obniżeniu ulega poziom stresu oksydacyjnego, co wpływa na poprawę funkcjonowanie organizmu [27,28].

Do działań prozdrowotnych resweratrolu należy także zapobieganie oraz wspomaganie leczenia chorób neurodegeneracyjnych i układu krążenia [28]. Resweratrol jest więc czynnikiem funkcjonalnie plejotropowym i dodatkowo obiecującym związkiem ze względu na swoją niską toksyczność [29]. Jednak jego zastosowanie *in vivo* jest ograniczone ze względu na niską rozpuszczalność i biodostępność. Chociaż nadal nie jest do końca jasne w jaki sposób resweratrol pełni swoją funkcję biologiczną, jego wpływ na aktywację SIRT1 został uznany za ważny mechanizm poprawy funkcji komórkowych, co może zapewnić nową strategię terapii wielu chorób.

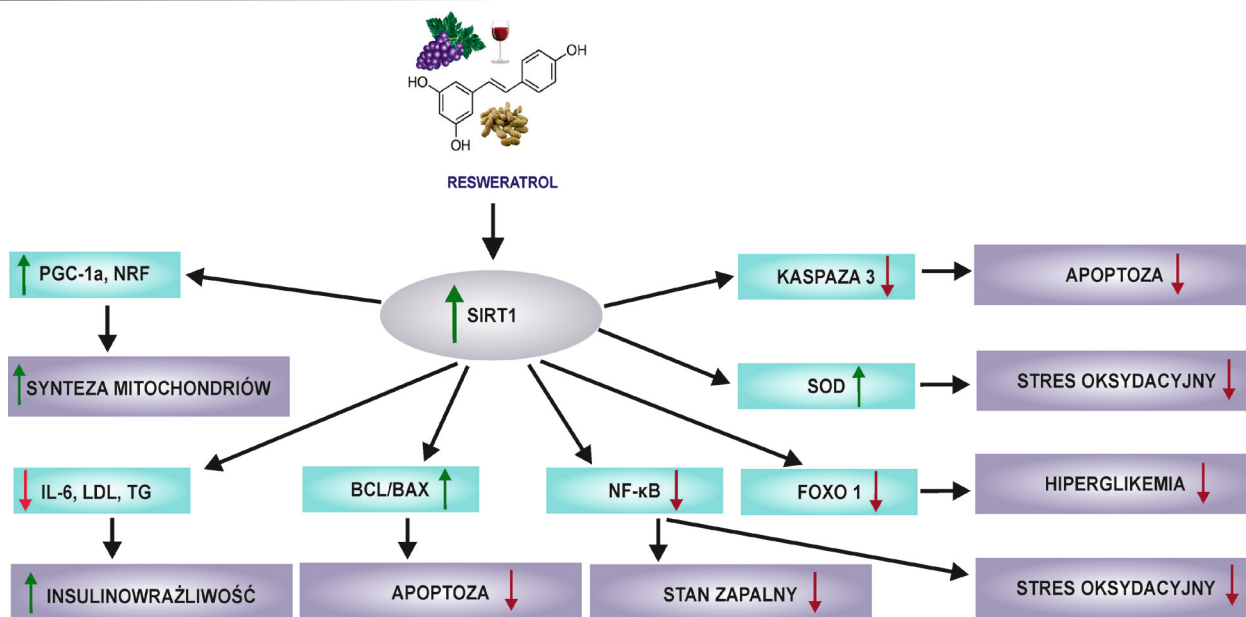
RESWERATROL JAKO AKTYWATOR SIRTUINY 1

W CHOROBYCH UKŁADU KRĄŻENIA

Choroby układu krążenia (ang. *cardiovascular diseases*, CVD) są główną przyczyną zgonów na świecie i obejmują takie schorzenia jak choroba wieńcowa, choroba tętnic obwodowych, reumatyczna choroba serca, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, czy też stany nagłe – zawał serca lub udar mózgu [30]. Większości chorób z tej grupy możemy zapobiegać ograniczając czynniki ryzyka takie jak palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, niezdrowa dieta, otyłość oraz brak aktywności fizycznej [30]. Szacuje się, że w wyniku CVD w 2019 roku zmarło 17,9 miliona osób, co stanowi 32% wszystkich zgonów na świecie [30].

Udowodniono, że jedną z przyczyn nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz cukrzycy typu 2 jest insulinooporność [31]. Zatem poprawa wrażliwości na insulinę może przyczynić się do ograniczenia zachorowalności i progresji CVD [31]. Zaobserwowano, że osoby regularnie przyjmujące pokarmy bogate w resweratrol cechuje niższe stężenie glukozy we krwi i mniejsza częstość występowania cukrzycy [32]. W komórkach ludzkich monocytów traktowanych ekstraktem z czerwonego wina zawierającym resweratrol zauważono zwiększoną ekspresję *SIRT1* na poziomie

mRNA, co było powiązane ze wzrostem wrażliwości tych komórek na insulinę [31]. Z kolei badania *in vivo* przeprowadzone z udziałem szczurów w modelu z wywołaną cukrzycą typu 2 potwierdziły wyniki uzyskane *in vitro*. Resweratrol aktywował i zwiększał stężenie NAD⁺ zależnej SIRT1, co opóźniło rozwój cukrzycy u zwierząt poprzez zmniejszanie insulinooporności [33]. Przedstawiony efekt został osiągnięty dzięki aktywności SIRT1, która odgrywała rolę w regulacji czynnika transkrypcyjnego FOXO1 oraz FOXO3a. Z danych dostępnych w literaturze wiadomo, że rozwój cukrzycy może prowadzić do spadku aktywności i ekspresji SIRT1, a następnie nasilonej acetytacji i aktywacji FOXO1. To z kolei powoduje wzrost stężenia glukozy we krwi i może ostatecznie pogłębiać insulinooporność [34]. Resweratrol poprzez stymulację SIRT1 obniżał ekspresję mRNA *FOXO1* oraz hamował jego aktywność, blokując defosforylację w tkance tłuszczowej szczurów z wywołaną cukrzycą typu 2. Dodatkowo zauważono wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (ang. *superoxide dismutase*, SOD) w surowicy, w wyniku czego zmniejszeniu uległ poziom stresu oksydacyjnego odpowiedzialnego za rozwój powikłań cukrzycy, takich jak choroba wieńcowa czy kardiomiopatia przerostowa [35,36]. Wpływ resweratrolu na powikłania sercowe związane z cukrzycą ocenili w swojej pracy również Bagul i współpracownicy [37]. Autorzy wykazali, że aktywacja SIRT1 po zastosowaniu resweratrolu prowadzi do deacetytacji zarówno NFκB-p65, jak i histonu 3, łagodząc w ten sposób przerost serca, nieprawidłowości elektrokardiograficzne i stres oksydacyjny w sercu szczurów z wywołaną podawaniem fruktozy cukrzycą. Z kolei badania przeprowadzone przez Fanga i współpracowników potwierdziły, że leczenie resweratrolem wywiera efekt antyoksydacyjny na kardiomiocyty [35]. Resweratrol poprzez SIRT1 indukował ekspresję czynników biogenezy mitochondrialnej- receptora PGC-1α oraz jądrowego czynnika oddechowego (ang. *nuclear respiratory factor*, NRF). Jednocześnie odnotowano spadek stężenia markerów prohipertroficznych – przedsionkowego peptydu natyretycz-



Rycina 1. Wpływ resweratrolu na aktywację SIRT1 w chorobach układu krążenia.

nego oraz peptydu natiuretycznego typu B, co hamowało progresję zmian przerostowych kardiomiocytów. Prozdrowotny efekt resweratrolu został zniesiony po dodaniu inhibitora SIRT1, co wskazuje na ich wzajemne oddziaływanie. Potwierdzono także, że obniżony poziom ekspresji SIRT1 w krążących monocytach jest skorelowany z insulinoopornością u ludzi, a także ze stanem przedcukrzycowym [38]. W 12 osobowej grupie ochotników przyjmujących kapsułki resweratrolu w dawce dobowej 19,2 mg przez 8 tygodni zaobserwowano znacznie podwyższoną wrażliwość na insulinę, co potwierdziło zdolność resweratrolu do regulacji poziomu glukozy i insuliny. Dodatkowo w surowicy badanych osób oznaczono spadek poziomu interleukiny 6 (ang. *interleukin 6*, IL-6), trójglicerydów oraz cholesterolu o niskiej gęstości [31]. Ochronne oddziaływanie resweratrol – SIRT1 polegające na zmniejszaniu kardiotoxyczności wywołanej doksorubicyną (ang. *doxorubicin*, DOX) zauważono u myszy [39]. DOX jest ważnym lekiem wykorzystywanym w chemioterapii. Do najpoważniejszych powikłań jej stosowania zaliczamy nieodwracalną kardiomiopatię i niewydolność serca [40]. Efektem działania resweratrolu podawanego równocześnie z czynnikiem wzrostu fibroblastów 1 (ang. *fibroblast growth factor 1*, FGF1) w opisywanym badaniu była aktywacja jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (ang. *nuclear factor erythroid 2 related factor 2*, Nrf2) oraz SIRT1. Wykazano również pozytywną pętlę sprzężenia zwrotnego pomiędzy aktywnością Nrf2 i SIRT1. Wynika z tego, że resweratrol pobudzając ekspresję Nrf2 może dodatkowo potęgować ekspresję SIRT1, co w znaczący sposób zwiększa deacetylację białek p53 oraz FOXO1. Proces ten ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu stresowi komórkowemu. Ponadto pod wpływem resweratrolu obniżeniu uległ poziom kaspazy-3 oraz zwiększył się stosunek białek BCL-2/BAX (ang. *Bcl-2 associated X protein*, BAX), co świadczy o zahamowaniu apoptozy kardiomiocytów [39].

Kardioprotekcyjny efekt resweratrolu w oddziaływaniu z SIRT1 (Ryc. 1) opiera się więc głównie na korelacji pomiędzy zwiększaniem insulinooporności, a utrzymaniem stałego poziomu glukozy we krwi, co prowadzi do ochrony przed progresją CVD, szczególnie w cukrzycy. Co więcej, resweratrol może potencjalnie znaleźć zastosowanie również jako dodatkowy środek wspomagający serce podczas chemioterapii, obniżając poziom apoptozy kardiomiocytów, jednak wymaga to dalszych badań.

W CHOROBAH NEURODEGENERACYJNYCH

Leczenie chorób neurodegeneracyjnych polega przede wszystkim na kontroli stresu oksydacyjnego, poprawie funkcji mitochondriów oraz zmniejszeniu ekspresji prozapalnych cytokin [41,42]. Zaobserwowano, że resweratrol skutecznie przeciwdziała stresowi oksydacyjnemu wywołanemu przez substancje powodujące uszkodzenia neuronów takie jak: nadtlenuk wodoru czy 6-hydroksydopaminę (ang. *6-hydroxydopamine*, 6-OHDA) [41]. Ochronne działanie resweratrolu zależne od ekspresji SIRT1 zostało potwierdzone w modelu z wykorzystaniem ludzkiej linii komórkowej neuroblastomy (SK-N-BE), przy czym odpowiedź antyoksydacyjna resweratrolu pełniła również funkcję neuroochronną, co może prowadzić do zmniejszenia ryzyka cho-

rób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera oraz choroba Parkinsona [43,44].

Choroba Alzheimera jest pierwszą co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną związaną z demencją na świecie [45]. W badaniach *in vivo* udowodniono, że efekty neuroprotektoryjne resweratrolu mogą być związane z zahamowaniem spadku zdolności poznawczych [46]. Wykazano, że leczenie resweratrolu w dawce początkowej 500 mg/dobę i końcowej 2000 mg/dobę pacjentów z łagodną i umiarkowaną chorobą Alzheimera, przez 52 tygodnie zapobiegło związanemu z wiekiem pogorszeniu się zdolności poznawczych [47]. Dodatkowo zidentyfikowano powiązanie pomiędzy chorobami metabolicznymi, a ryzykiem wystąpienia spontanicznej postaci choroby Alzheimera. Do czynników ryzyka tej choroby zaliczamy m.in. cukrzycę, otyłość oraz insulinooporność, ze względu na wytwarzane w tych stanach wzmożone ilości cytokin prozapalnych, które przyczyniają się do rozwoju amyloidogennych peptydów beta-amyloidu A β [44,48,49]. W patogenezie choroby Alzheimera jednym ze szlaków, na które działają amyloidy A β jest aktywacja białek apoptotycznych przez ROS. Aktywowane białka takie jak p53, mogą nasilać apoptozę poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej mitogenem JNK (ang. *c-Jun N terminal kinase*, JNK) [44]. Wiadomo, że SIRT1, której ekspresję indukuje resweratrol, może obniżać stopień neurodegeneracji zapobiegając aktywacji białka p53. Ponadto, regulując ROS zapobiega uwalnianiu prozapalnych cytokin [50]. Potwierdzono to między innymi w badaniu z wykorzystaniem myszy transgenicznym z wywołaną chorobą Alzheimera [51]. Poziom białka p53 w hipokampie zwierząt znacząco spadł, a tym samym zapobiegł utracie neuronów, co sugeruje, że to właśnie działanie resweratrolu mogło wpłynąć na wzrost ich przeżywalności [51]. Z kolei w badaniu *in vivo* z udziałem szczurów z wywołaną chorobą Alzheimera i cukrzycą zwiększona przez resweratrol aktywność SIRT1 doprowadziła do wzrostu stężenia antyoksydantów SOD i glutationu (ang. *glutathione*, GSH) oraz obniżenia cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β oraz IL-16, co spowodowało zahamowanie postępującego upośledzenia pamięci u tych zwierząt [49]. Szlakiem sygnałowym również zaangażowanym w neuroprotekcję w chorobie Alzheimera jest kinaza białkowa aktywowana przez AMP, główny regulator metabolizmu odgrywający rolę w modulacji homeostazy energetycznej. Udowodniono, że MAPK bierze udział w aktywacji PGC-1, który jest głównym induktorem biogenezy mitochondrialnej przez SIRT1, chroniąc tym samym komórki przed stresem oksydacyjnym. Ponadto wykazano, że sam resweratrol może bezpośrednio zwiększać ekspresję i aktywować PGC-1, dzięki czemu odgrywa podwójną rolę w ochronie neuronów [44,52].

Równie powszechną, drugą co do częstości występowania chorobą neurodegeneracyjną, jest choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD) [53]. Z klinicznego punktu widzenia charakteryzuje się przede wszystkim akinezą, drżeniem i sztywnością mięśni. U wielu chorych występują dodatkowe objawy pozaruchowe, w tym zaburzenia funkcji autonomicznych i pogorszenie funkcji poznawczych. Na poziomie komórkowym u podstawy choroby można zaobserwować utratę neuronów dopaminergicznych w istocie szarej oraz obecność ciałek Lewy'ego zbudowanych

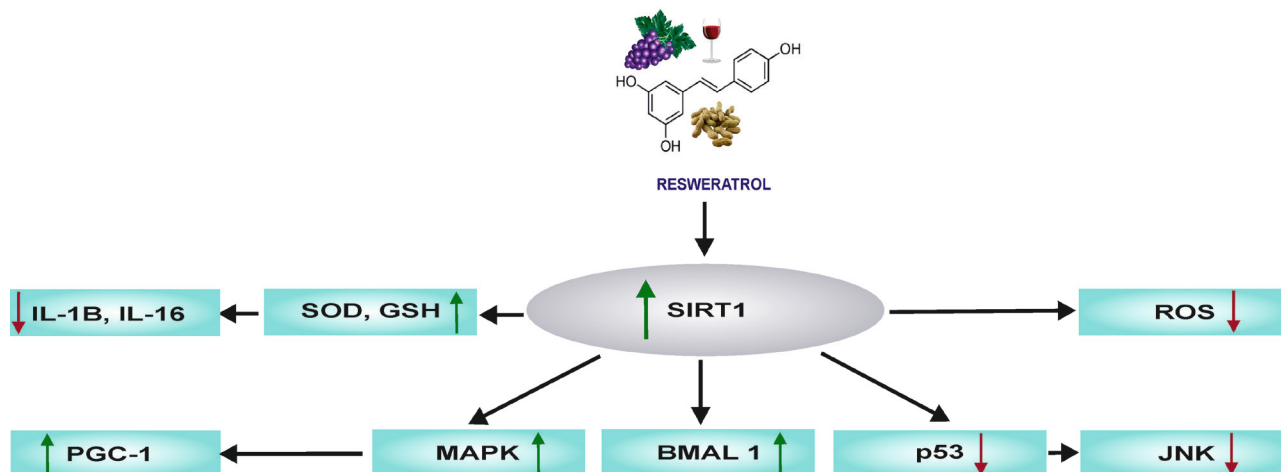
głównie z alfa-synukleiny, białek szoku cieplnego oraz ubikwityny [54–56]. Jedną z przyczyn powstawania i ewolucji tej choroby są uszkodzenia oksydacyjne oraz wynikająca z tego dysfunkcja mitochondriów. Ostatecznie dochodzi do uwolnienia cytochromu *c* z mitochondriów i uruchomienia apoptozy komórki, co jest obserwowane w śmierci neuronów dopaminergicznych. Resweratrol ma zdolność zwiększania mitofagii poprzez oddziaływanie na wiele ścieżek, w tym MAPK/ERK (kinazę regulowaną sygnałem zewnątrzkomórkowym, ang. *extracellular signal-regulated kinase*) oraz SIRT1, dzięki czemu potencjalnie wykazuje efekt w zapobieganiu chorobie Parkinsona [41]. Zmienność genetyczna w PD wyzwała rozwój dysfunkcji autofagii i prowadzi do akumulacji nieprawidłowo sfaldowanych białek [57]. Neuroprotektoryny efekt resweratrolu opierający się na aktywacji ścieżki MAPK/SIRT1, został potwierdzony w badaniach *in vitro* przywracając prawidłową autofagię mitochondriów w dopaminergicznej neuronalnej linii komórkowej SH-SY5Y [58]. Dodatkowo autofagia nasilała degradację transgenu alfa-synukleiny i hamowała jego agregację, co spowalniało tworzenie ciałek Lewy'ego [58,59]. W innym badaniu zwrócono uwagę na zaburzenie rytmu okołodobowego w modelu zwierzęcym z wywołaną chorobą Parkinsona. Produkcja i oczyszczanie organizmu z ROS są pod kontrolą cykli dobowych, dlatego u pacjentów z PD często występują zaburzenia rytmu okołodobowego. Badania przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* wskazują, że szlak SIRT1-BMAL1 (ang. *brain and muscle ARNT-like protein 1*) może mieć wpływ na aktywność antyoksydacyjną podczas dysfunkcji rytmu okołodobowego. SIRT1 odgrywa ważną rolę w deacetylacji białka BMAL1. Podczas badania resweratrol, jako agonista SIRT1, odwrócił indukowany przez 6-OHDA wzrost poziomu acetylowanego białka BMAL1, co wzmocniło ekspresję genów zegarowych i antyoksydacyjnych. Zatem środki wzmacniające ekspresję SIRT1 mogą regulować molekularny zegar okołodobowy i w wyniku dalszych badań być potencjalną składową terapii spowalniającej postęp choroby Parkinsona [60]. Neuroprotektoryny działanie resweratrolu jako agonisty SIRT1 przedstawia rycina 2.

W NOWOTWORACH

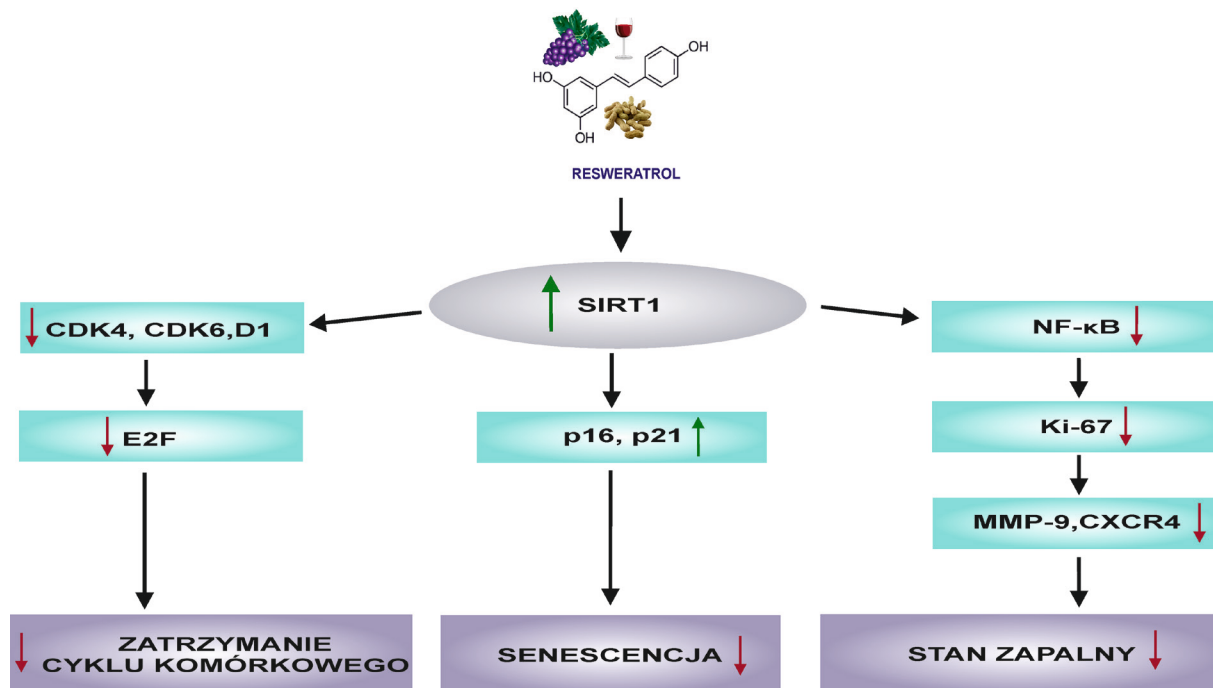
Charakterystyczną cechą komórek nowotworowych jest ich zdolność do unikania apoptozy. Zatem możliwość przy-

wrócenia śmiertelności tych komórek może być skutecznym mechanizmem działania przeciwnowotworowego [29]. W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem ludzkiej linii komórek nowotworowych HTC116 wykazano, że resweratrol hamował proliferację, inwazję oraz przerzuty komórek raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), który jest jednym z najbardziej opornych na leczenie guzów litych [61]. Pod wpływem działania resweratrolu obniżeniu uległa ekspresja czynnika NF- κ B, jak również markera proliferacji Ki-67. Zahamowanie ekspresji NF- κ B przyczyniło się do zmniejszenia poziomu czynników promujących nowotwory – metaloproteinazy-9 i receptora chemokinowego CXCR4 [61]. Można zatem sądzić, że spadek ekspresji NF- κ B w odpowiedzi na zwiększoną przez resweratrol ekspresję SIRT1, zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia jelita grubego, które jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia CRC [62].

Dowiedziano, że zmiany morfologiczne komórek nowotworowych związane są ze stopniem ułożliwienia i rozrostem guzów [63]. Sugeruje to, że międzykomórkowe połączenia adhezyjne mogą mieć wpływ na agregację i stabilizację komórek nowotworowych przyczyniając się do powstawania przerzutów [63,64]. Procesom tym może przeciwdziałać resweratrol, hamując migrację oraz proliferację komórek nowotworowych w sposób zależny od SIRT1. Osłabia to powstawanie zmian ultrastrukturalnych o przerzutowym charakterze poprzez zmianę jakości i zwiększenie ilości połączeń międzykomórkowych [61]. Pozytywny wpływ resweratrolu w hamowaniu rozwoju raka żołądka wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo* [65]. Resweratrol blokował proliferację oraz obniżał ekspresję czynnika Ki-67 w ludzkich komórkach nowotworowych żołądka linii AGS, BGC-823 i SGC-7901. Stwierdzono również, że resweratrol, jako agonista SIRT1, indukował zatrzymanie fazy G1 cyklu komórkowego, obniżając jednocześnie ekspresję cykliny D1 oraz kinazy zależnej od cyklin 4 i 6, które odpowiadają za przejście przez fazę G1 oraz uwolnienie czynników transkrypcyjnych E2F. Resweratrol spowodował także wzrost aktywności białek p21 i p16, jako efekt pośredniego działania SIRT1 na regulację ekspresji tych genów. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych z udziałem myszy zastosowanie resweratrolu w dawce 40 mg/kg masy ciała potwierdziło wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* [65]. Zaobserwowana



Rycina 2. Wpływ resweratrolu na aktywację SIRT1 w chorobach neurodegeneracyjnych.



Rycina 3. Wpływ resweratrolu na aktywację SIRT1 w chorobach nowotworowych.

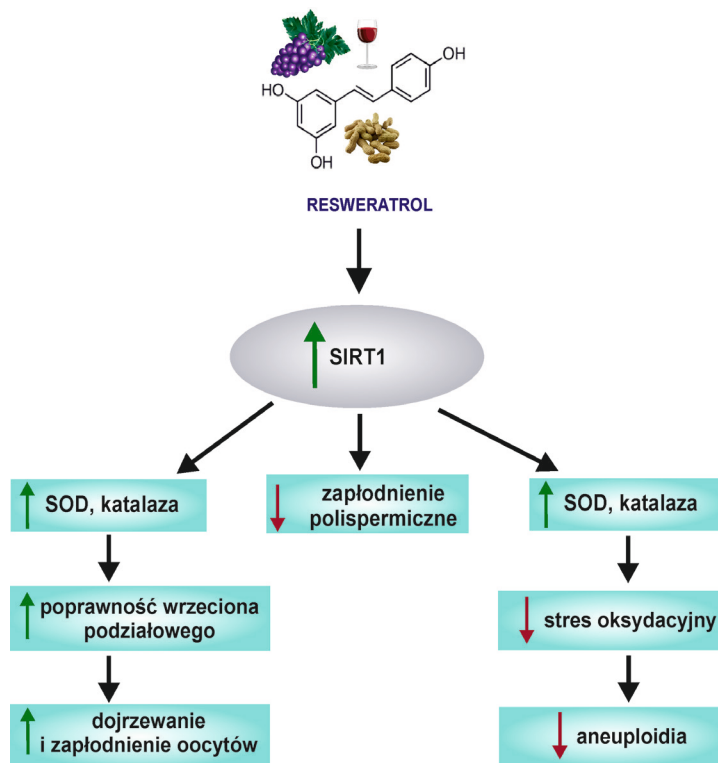
została indukcja senescencji oraz zmiany w ekspresji regulatorów zaangażowanych w cykl komórkowy i szlaki starzenia. Natomiast zahamowanie ekspresji SIRT1 odwróciło opisane powyżej efekty działania resweratrolu zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Jako że senescencja jest ważną barierą przeciwdziałającą inicjacji i rozwojowi nowotworów, podwójna rola resweratrolu w starzeniu komórkowym, czyli opóźnianie starzenia w normalnych tkankach i przyspieszanie starzenia w nowotworach, czyni go idealnym kandydatem do dalszych badań.

Innym ważnym mechanizmem przeciwnowotworowego działania układu resweratrol – SIRT1 jest indukcja i zwiększenie poziomu autofagii [66]. Badania *in vitro* przeprowadzone na komórkach A549 i H1299 niedrobnokomórkowego raka płuc wykazały, że resweratrol stymulował ekspresję SIRT1, przy jednoczesnym zahamowaniu proliferacji oraz indukcji apoptozy w testowanych komórkach. Dodatkowo resweratrol, działając jako aktywator SIRT1, wywołał znaczący wzrost autofagii przez zahamowanie ścieżki sygnałowej Akt/mTOR i aktywację p38-MAPK [67]. Zatem aktywacja ścieżki Akt/mTOR lub inhibicja p38-MAPK może ograniczać wywołaną przez resweratrol ochronną autofagię, co z kolei przyczynia się do wzmocnienia przeciwnowotworowego efektu resweratrolu w komórkach raka płuc. Ten potencjalny mechanizm zależności pomiędzy apoptozą a autofagią nie został jednak w pełni wyjaśniony i również wymaga dalszych badań. Przeciwnowotworowe działanie resweratrolu poprzez aktywację SIRT1 podsumowuje rycina 3.

W UKŁADZIE ROZRODCZYM

W ostatnim czasie szeroko badanym zagadnieniem jest suplementacja resweratrolu jako terapia antyoksydacyjna w celu poprawy jakości oocytów [68]. Nie ma wątpliwości,

że oocyt ssaka wykazuje niższą jakość i kompetencje rozwojowe wraz z postępującym wiekiem matki. Zwiększa to szansę na poronienie z takich powodów jak aneuploidia, stres oksydacyjny i zaburzenia funkcji mitochondriów w komórkach ziarnistych [68]. Sirtuiny są ważnym aktywatorem formowania płytek metafazowych. Zahamowanie ich aktywności w zdrowym świńskim oocyście doprowadziło do powstania nieprawidłowych wrzecion podziałowych i błędnego ułożenia chromosomów w badaniu *in vitro* [69]. Niestety nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących samej SIRT1 i jej wpływu na płytkę metafazową, więc uzyskane wyniki wymagają dalszej analizy. Istnieją jednak podejrzenia, że stres oksydacyjny związany ze starzeniem w znacznym stopniu zaburza formowanie płytki metafazowej, natomiast szlak sygnalizacyjny SIRT1 może być odpowiedzialny za przywrócenie prawidłowego ułożenia chromosomów i morfologię wrzeciona w stanie indukowanego stresu oksydacyjnego, zmniejszając tym samym częstość aneuploidii. Powyższe przypuszczenia potwierdzone zostały w badaniu Zhanga i współpracowników z wykorzystaniem mysich oocytów [70]. Odwrócenie zaburzeń podziału może następować dzięki indukcji SIRT1, która stymuluje ekspresję katalazy i manganowej SOD [68]. W innym badaniu *in vitro* z udziałem mysich oocytów udowodniono obniżenie poziomu SIRT1 w starszych, mniej funkcjonalnych oocytach, w porównaniu ze świeżymi formami [71]. Zaproponowano także, że SIRT1 oprócz bezpośredniej funkcji antyoksydacyjnej może wpływać na zmiany epigenetyczne. Acetylacja i metylacja histonów w oocytach w wieku poowulacyjnym mogą mieć długotrwały efekt, a nawet oddziaływać na rozwój myszy po urodzeniu. Temat ten nie jest dokładnie zbadany i wymaga potwierdzenia [71]. Kolejne badanie *in vitro* wykazało, że suplementacja resweratrolu zwiększyła ekspresję białka SIRT1 i zawartość ATP w oocytach bydła, co skutkowało poprawą wyników



Rycina 4. Wpływ resweratrolu na aktywację SIRT1 w układzie rozrodczym.

zapłodnienia oraz wzmacniało mechanizmy odpowiedzialne za blokowanie zapłodnienia polispermicznego [72]. Liu i współpracownicy zaobserwowali natomiast, że zastosowanie podłoża zawierającego resweratrol w stężeniu 1 μM istotnie poprawiło dojrzewanie i zapłodnienie oocytów oraz tworzenie blastocyst w mysich oocytach [73]. Następowало to poprzez poprawę funkcji mitochondriów, morfologii wrzeciona i wyrównania chromosomów oraz wzrostu regulacji SIRT1, SOD i katalazy. Ponadto istnieją doniesienia, że resweratrol może poprawiać dojrzewanie i jakość oocytów pochodzących od starzejących się ludzi poprzez uzupełnienie mitochondriów, zmniejszenie nieprawidłowej morfologii wrzeciona i rozmieszczenia chromosomów. Jednak jest to temat do dalszych badań ze względu na różnice w mechanizmach molekularnych między oocytami ludzkimi i mysimi [73]. Zestawienie korzystnego wpływu resweratrolu jako aktywatora SIRT1 w układzie rozrodczym przedstawiono na rycinie 4.

PODSUMOWANIE

Dowody korzystnego działania resweratrolu jako aktywatora SIRT1 dla profilaktyki i leczenia chorób człowieka pochodzą głównie z badań *in vitro* lub na zwierzętach. Badania z udziałem człowieka oceniające długoterminowy wpływ resweratrolu są jeszcze niestety nieliczne lub niespójne, a ich ograniczenia wynikają przede wszystkim z kwestii biodostępności i metabolizmu tego związku. Jednak fakt, że naturalne polifenole takie jak resweratrol są wprowadzane do organizmu wraz z pożywieniem, podkreśla znaczenie interwencji dietetycznej w celu skorygowania predyspozycji i jakości życia ludzi z różnymi zaburzeniami. Przedstawione w tej pracy rezultaty badań podstawo-

wych są cenne ze względu na identyfikację celów związanych z korzystnym działaniem diety bogatej w resweratrol na modulację ekspresji SIRT1. Należy jednak pamiętać, że pomimo iż wykazano korzystne działanie resweratrolu w wielu opisywanych w tej pracy przypadkach, należy dokładnie przeanalizować jego pleiotropowe działanie, aby zrozumieć, czy uzyskany efekt jest zawsze wynikiem bezpośredniego działania resweratrolu na aktywację SIRT1 i jakie stężenie/dawka będzie najodpowiedniejsze. Określenie dokładnych mechanizmów działania resweratrolu może przyczynić się do opracowania nowych, prozdrowotnych strategii, jak również do wykorzystania tego związku w terapii wielu chorób.

PIŚMIENNICTWO

- Alqarni MH, Foudah AI, Muharram MM, Labrou NE (2021) The pleiotropic function of human sirtuins as modulators of metabolic pathways and viral infections. *Cells* 10: 460
- Teixeira CSS, Cerqueira NMFS, Gomes P, Sousa SF (2020) A molecular perspective on sirtuin activity. *Int J Mol Sci* 21(22): 8609
- Chen HH, Zhang YX, Lv JL, Liu YY, Guo JY, Zhao L, Nan YX, Wu QJ, Zhao YH (2023) Role of sirtuins in metabolic disease-related renal injury. *Biomed Pharmacother* 161: 114417
- Zhao L, Cao J, Hu K, He X, Yun D, Tong T, Han L (2020) Sirtuins and their biological relevance in aging and age-related diseases. *Aging Dis* 11(4): 927-45
- Bae EJ, Park BH (2023) Multiple Roles of Sirtuin 6 in Adipose Tissue Inflammation. *Diabetes Metab J* 47(2): 164-72
- Osborne B, Bentley NL, Montgomery MK, Turner N (2016) The role of mitochondrial sirtuins in health and disease. *Free Radic Biol Med* 100: 164-74
- Shahgaldi S, Kahmini FR (2021) A comprehensive review of Sirtuins: With a major focus on redox homeostasis and metabolism. *Life Sci* 282: 1-13

8. Ren Z, He H, Zuo Z, Xu Z, Wei Z, Deng J (2019) The role of different SIRT1-mediated signaling pathways in toxic injury. *Cell Mol Biol Lett* 24: 36
9. Ye X, Li M, Hou T, Gao T, Zhu W-G, Yang Y (2017) Sirtuins in Glucose and Lipid Metabolism. *Oncotarget* 8(1): 1845-59
10. Frydzińska Z, Owczarek A, Winiarska K (2019) Sirtuiny i ich rola w regulacji metabolizmu. *Postępy Biochem* 65: 31-40
11. Baeken MW (2023) Sirtuins and their influence on autophagy. *J Cell Biochem*.
12. Donmez G, Outeiro TF (2013) SIRT1 and SIRT2: Emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med* 5(3): 344-52
13. De Carvalho T (2022) Calorie restriction or dietary restriction: How far they can protect the brain against neurodegenerative diseases? *Neural Regen Res* 17(8): 1640-44
14. Alcáin FJ, Villalba JM (2009) Sirtuin activators. *Expert Opin Ther Pat* 19(4): 403-13
15. Pandey KB, Rizivi SI (2009) Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev* 2(5): 270-78
16. McCubrey JA, Lertpiriyapong K, Steelman LS, Abrams SL, Yang LV, Murata RM, Rosalen PL, Scalisi A, Neri LM, Cocco L, Ratti S, Martelli AM, Laidler P, Dulińska-Litewka J, Rakus D, Gizak A, Lombardi P, Nicoletti F, Candido S, Libra M, Montalto G, Cervello M (2017) Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging (Albany NY)* 9(6): 1477-536
17. Dini I, Grumetto L (2022) Recent Advances in Natural Polyphenol Research. *Molecules* 27(24): 8777
18. Belščak-Cvitanović A, Durgo K, Huđek A, Bačun-Družina V, Komes D (2018) Overview of polyphenols and their properties, W: Galanakis C (red) *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications*. Woodhead Publishing, str. 3-44
19. BinMowyna MN, AlFaris NA (2021) Kaempferol suppresses acetaminophen-induced liver damage by upregulation/activation of SIRT1. *Pharm Biol* 59(1): 146-56
20. Buhmann C, Shayan P, Popper B, Goel A, Shakibaei M (2016) Sirt1 is required for resveratrol-mediated chemopreventive effects in colorectal cancer cells. *Nutrients* 8(3): 145
21. Camont L, Cottart CH, Rhayem Y, Nivet-Antoine V, Djelidi R, Collin F, Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot D (2009) Simple spectrophotometric assessment of the trans-/cis-resveratrol ratio in aqueous solutions. *Anal Chim Acta* 634(1): 121-8
22. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P (2016) Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: Epidemiological evidence. *Maturitas* 94: 13-9
23. Radnai B, Tucsek Z, Bogнар Z, Antus C, Mark L, Berente Z, Gallyas F Jr, Sumegi B, Veres B (2009) Ferulaldehyde, a water-soluble degradation product of polyphenols, inhibits the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in mice. *J Nutr* 139(2): 291-7
24. Cucciolla V, Borriello A, Oliva A, Galletti P, Zappia V, Della Ragione F (2007) Resveratrol: From basic science to the clinic. *Cell Cycle* 6(20): 2495-510
25. Baur JA, Sinclair DA (2006) Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 5(6): 493-506
26. Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A (2015) Resveratrol: A Sirtuin Activator and The Fountain of Youth. *The Indones Biomed J* 7(1): 1-14
27. Li H, Xia N, Daiber A, Förstermann U (2016) Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 174(12): 1633-46
28. Truong VL, Jun M, Jeong WS (2018) Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors* 44(1): 36-49
29. Moreira H, Szyjka A, Grzesik J (2022) Celastrol and Resveratrol Modulate SIRT Genes Expression and Exert Anticancer Activity in Colon Cancer Cells and Cancer Stem-Like Cells. *Cancers* 14(6): 1372
30. World Health Organization (2021) Cardiovascular diseases (CVDs)
31. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D (2020) Supplementation with red wine extract increases insulin sensitivity and peripheral blood mononuclear Sirt1 expression in nondiabetic humans. *Nutrients* 12: 3108
32. Luz PL, Coimbra S, Favarato D, Albuquerque C, Mochiduky RI, Rochitte CE, Hojaj E, Gonsalves CR, Laurindo FR (2014) Coronary artery plaque burden and calcium scores in healthy men adhering to long-term wine drinking or alcohol abstinence. *Braz J Med Biol Res* 47: 697-705
33. Stelter P, Ulrich HD (2003) Control of spontaneous and damage-induced mutagenesis by SUMO and ubiquitin conjugation. *Nature* 425(6954): 188-91
34. Dong XC, Copps KD, Guo S, Li Y, Kollipara R, DePinho RA, White MF (2008) Inactivation of Hepatic Foxo1 by Insulin Signaling Is Required for Adaptive Nutrient Homeostasis and Endocrine Growth Regulation. *Cell Metab* 8(1): 65-76
35. Fang WJ, Wang CJ, He Y, Zhou YL, Peng XD, Liu SK (2018) Resveratrol alleviates diabetic cardiomyopathy in rats by improving mitochondrial function through PGC-1 α deacetylation. *Acta Pharmacol Sin* 39: 59-73
36. Asadi S, Rahimi Z, Saidijam M, Shabab N, Goodarzi MT (2018) Effects of Resveratrol on FOXO1 and FOXO3a Genes Expression in Adipose Tissue, Serum Insulin, Insulin Resistance and Serum SOD Activity in Type 2 Diabetic Rats. *Int J Mol Cell Med* 7(3): 176-84
37. Bagul PK, Deepthi N, Sultana R, Banerjee SK (2015) Resveratrol ameliorates cardiac oxidative stress in diabetes through deacetylation of NF κ B-p65 and histone 3. *J Nutr Biochem* 26(11): 1298-307
38. de Kreutzenberg SV, Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, Semplicini A, Dalla Man C, Cobelli C, Fadini GP, Avogaro A (2010) Downregulation of the longevity-associated protein sirtuin 1 in insulin resistance and metabolic syndrome: Potential biochemical mechanisms. *Diabetes* 59(4): 1006-15
39. Lu G, Liu Q, Gao T, Li J, Zhang J, Chen O, Cao C, Mao M, Xiao M, Zhang X, Wang J, Guo Y, Tang Y, Gu J (2022) Resveratrol and FGF1 Synergistically Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity via Activation of SIRT1-NRF2 Pathway. *Nutrients* 14(19): 4017
40. Gergely S, Hegedűs C, Lakatos P, Kovács K, Gáspár R, Csont T, Virág L (2015) High throughput screening identifies a novel compound protecting cardiomyocytes from doxorubicin-induced damage. *Oxid Med Cell Longev* 2015: 178513
41. Kung HC, Lin KJ, Kung C Te, Lin TK (2021) Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroprotection of polyphenols with respect to resveratrol in parkinson's disease. *Biomedicines* 9(8): 918
42. Liu J, Mai P, Yang Z, Wang Z, Yang W, Wang Z (2023) Piceatannol Protects PC-12 Cells against Oxidative Damage and Mitochondrial Dysfunction by Inhibiting Autophagy via SIRT3 Pathway. *Nutrients* 15: 2973
43. Albani D, Polito L, Batelli S, De Mauro S, Fracasso C, Martelli G, Colombo L, Manzoni C, Salmona M, Caccia S, Negro A, Forloni G (2009) The SIRT1 activator resveratrol protects SK-N-BE cells from oxidative stress and against toxicity caused by α -synuclein or amyloid- β (1-42) peptide. *J Neurochem* 110: 1445-56
44. Yang AJT, Bagit A, MacPherson REK (2021) Resveratrol, metabolic dysregulation, and alzheimer's disease: Considerations for neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci* 22(9): 4628
45. World Health Organization (2023) Dementia
46. Cicero AFG, Ruscica M, Banach M (2019) Resveratrol and cognitive decline: A clinician perspective. *Arch Med Sci* 15(4): 936-43
47. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, Turner RS (2017) Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 14(1): 1
48. Ho L, Qin W, Pompl PN, Xiang Z, Wang J, Zhao Z, Peng Y, Cambareri G, Rocher A, Mobbs CV, Hof PR, Pasinetti GM (2004) Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *The FASEB J* 18(7): 902-4
49. Ma X, Sun Z, Han X, Li S, Jiang X, Chen S, Zhang J, Lu H (2020) Neuroprotective Effect of Resveratrol via Activation of Sirt1 Signaling in a Rat Model of Combined Diabetes and Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* 13: 1400

50. Ma T, Tan MS, Yu JT, Tan L (2014) Resveratrol as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2014: 350516
51. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, Delalle I, Baur JA, Sui G, Armour SM, Puigserver P, Sinclair DA, Tsai LH (2007) SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J* 26(13): 3169-79
52. Scarpulla RC (2011) Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochim Biophys Acta* 1813(7): 1269-78
53. Kalia L V., Lang AE (2015) Parkinson's disease. *The Lancet* 386(9996): 896-912
54. Blanchet J, Longpré F, Bureau G, Morissette M, DiPaolo T, Bronchti G, Martinoli MG (2008) Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(5): 1243-50
55. Li X, Feng Y, Wang XX, Truong D, Wu YC (2020) The critical role of SIRT1 in Parkinson's disease: Mechanism and therapeutic considerations. *Aging Dis* 11(6): 1608-1622
56. Brundin P, Li JY, Holton JL, Lindvall O, Revesz T (2008) Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci* 8: 741-5
57. Trist BG, Hare DJ, Double KL (2019) Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell* 18(6): e13031
58. Wu Y, Li X, Zhu JX, Xie W, Le W, Fan Z, Jankovic J, Pan T (2011) Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals* 19(3): 163-74
59. Lehtonen Š, Sonninen TM, Wojciechowski S, Goldsteins G, Koistinaho J (2019) Dysfunction of cellular proteostasis in Parkinson's disease. *Front Neurosci* 13: 457
60. Cai Y, Liu S, Sothorn RB, Xu S, Chan P (2010) Expression of clock genes *Per1* and *Bmal1* in total leukocytes in health and Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 17(4): 550-4
61. Buhrmann C, Shayan P, Popper B, Goel A, Shakibaei M (2016) Sirt1 is required for resveratrol-mediated chemopreventive effects in colorectal cancer cells. *Nutrients* 8(3): 145
62. Shukla Y, Singh R (2011) Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1215: 1-8
63. Ren J, Mamada J-I, Takeichi N, Fujikawa S, Kobayashi H (1990) Ultrastructural Differences in Junctional Intercellular Communication between Highly and Weakly Metastatic Clones Derived from Rat Mammary Carcinoma. *Cancer res* 50(2): 358-62
64. Nicolson GL, Dulski KM, Troskot JE (1988) Loss of Intercellular Junctional Communication Correlates with Metastatic Potential in Mammary Adenocarcinoma Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85: 463-76
65. Yang Q, Wang B, Zang W, Wang X, Liu Z, Li W, Jia J (2013) Resveratrol inhibits the growth of gastric cancer by inducing G1 phase arrest and senescence in a Sirt1-dependent manner. *PLoS ONE* 8(11):e70627
66. Rasheduzzaman M, Jeong JK, Park SY (2018) Resveratrol sensitizes lung cancer cell to TRAIL by p53 independent and suppression of Akt/NF-κB signaling. *Life Sci* 208: 208-20
67. Wang J, Li J, Cao N, Li Z, Han J, Li L (2018) Resveratrol, an activator of SIRT1, induces protective autophagy in non-small-cell lung cancer via inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK. *Onco Targets Ther* 11: 7777-86
68. Battaglia R, Caponnetto A, Caringella AM, Cortone A, Ferrara C, Smirni S, Iannitti R, Purrello M, D'Amato G, Fioretti B, Di Pietro C (2022) Resveratrol Treatment Induces Mito-miRNome Modification in Follicular Fluid from Aged Women with a Poor Prognosis for In Vitro Fertilization Cycles. *Antioxidants* 11(5):1019
69. Zhang L, Ma R, Hu J, Ding X, Xu Y (2015) Sirtuin inhibition adversely affects porcine oocyte meiosis. *PLoS ONE* 10(7):e0132941
70. Zhang M, Lu Y, Chen Y, Zhang Y, Xiong B (2020) Insufficiency of melatonin in follicular fluid is a reversible cause for advanced maternal age-related aneuploidy in oocytes. *Redox Biol* 28: 101327
71. Xing X, Zhang J, Wu T, Zhang J, Wang Y, Su J, Zhang Y (2021) SIRT1 reduces epigenetic and non-epigenetic changes to maintain the quality of postovulatory aged oocytes in mice. *Experimental Cell Research* 399(2): 112421
72. Takeo S, Sato D, Kimura K, Monji Y, Kuwayama T, Kawahara-Miki R, Iwata H (2014) Resveratrol Improves the Mitochondrial Function and Fertilization Outcome of Bovine Oocytes. *J Reprod Dev* 60(2): 92-9
73. Liu MJ, Sun AG, Zhao SG, Liu H, Ma SY, Li M, Huai YX, Zhao H, Liu HB (2018) Resveratrol improves in vitro maturation of oocytes in aged mice and humans. *Fertil Steril* 109(5): 900-7

Sirtuin 1 as a potential molecular target of resveratrol in selected diseases

Hanna Frankenstein¹, Jakub Robak¹, Urszula Lewandowska², Katarzyna Owczarek² ✉

¹Student of the Faculty of Medicine, Medical University of Lodz

²Department of Biochemistry, Medical University of Lodz

✉ corresponding author: katarzyna.owczarek@umed.lodz.pl

Key words: sirtuins, resveratrol, aging, diabetes, cancer, cardiovascular diseases

SUMMARY

Cancer, type 2 diabetes, cardiovascular and neurological diseases are disorders commonly classified as diseases that have a significant impact on the length and quality of human life. Sirtuins play an important role in their pathogenesis and complications. Numerous studies indicate that modulation of the expression of these proteins can slow down the processes of aging and cell death, prevent inflammation, and regulate metabolic processes, and consequently modify the progression of the disease. One of the best-known sirtuins is sirtuin 1, whose strongest natural activator is resveratrol. The development of alternative therapies involving natural compounds such as resveratrol is highly desirable due to the significantly lower number of side effects compared to conventional therapies. Therefore, this review summarizes the possible benefits of resveratrol as a sirtuin 1 activator in the prevention and treatment of human diseases based on the results of the studies conducted so far.

