



## DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# Resveratrol: un polifenol de origen natural con gran potencial adyuvante en la radioterapia de cabeza y cuello

L. Ortega Cabello\*

Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana- Unidad Xochimilco. México, D.F., México

Recepción: 22 de octubre de 2013; Aceptación: 3 de diciembre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de cabeza y cuello;  
Radioprotección;  
Radioterapia de cabeza y cuello;  
Radiosensibilización;  
Resveratrol.

**Resumen** El cáncer de cabeza y cuello representa un capítulo importante en la oncología, ya que además de su elevada letalidad, las consecuencias de su manejo y control dejan secuelas estéticas y funcionales muy importantes, llevando a un deterioro significativo de la calidad de vida de los afectados, el cual impide una vida social y laboralmente activa. Aunque entre 60-65% de los pacientes puede curarse con cirugía y/o radioterapia, dichos tratamientos ocasionan diversos efectos secundarios. Las complicaciones bucales de la radioterapia usada para el tratamiento del cáncer se centran principalmente sobre las glándulas salivales, la mucosa bucal, los músculos masticatorios y el hueso. Conforme han surgido avances tecnológicos en cuanto a la radioterapia de cabeza y cuello, surgen nuevos conceptos como radiosensibilización del tejido tumoral y radioprotección de los tejidos sanos. Este último aspecto integra diferentes ideas, aunque con todas poseen un mismo fin: disminuir los efectos secundarios producidos por la inclusión de tejidos sanos en los volúmenes de tratamiento radioterapéutico. El uso de fitoquímicos en la radioprotección ha recibido mayor atención en la última década debido a una amplia variedad de estos compuestos, incluyendo flavonoides, carotenoides y compuestos organosulfurados, los que además de ser antioxidantes, previenen el daño causado por radicales libres provenientes de la radiación. Uno de los compuestos bioactivos derivados de plantas es el trans-3,5,4'-trihidroxiestilbeno, conocido mejor como resveratrol (RSV), el cual se encuentra en varias plantas, incluyendo uvas, bayas y cacahuates. En el presente trabajo se describen las características del RSV y su potencial uso como anti-iniciador, antipromotor y antiprogresor del cáncer.

### KEYWORDS

Head and neck cancer; Head and neck radiotherapy; Radioprotection;

**Resveratrol: A naturally occurring polyphenol with great potential adjuvant in radiotherapy of head and neck**

**Abstract** Head and neck cancer represent an important chapter in oncology. Besides its high rate of mortality, effects from treatment and control produce very important esthetic and

\*Autor para correspondencia: Departamento de Sistemas Biológicos. Jaime Torres Bodet 84-16, Colonia Santa María la Ribera, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06400, México D. F., México. Correo electrónico: orcalu.qfb@gmail.com

Radiosensitization;  
Resveratrol.

functional consequences, leading to a significant decrease in quality of life of those affected, impairing their social and active lifestyle. Despite the fact that 60-65% of these patients can be cured with surgery and/or radiotherapy, they can also present side effects depending on the type of treatment. Oral complications from radiotherapy for treating cancer are located mainly on the salivary glands, oral mucosa, masticatory muscles and bone. As technological advances emerge with the purpose of reducing damage to healthy tissues originated during head and neck radiotherapy, new concepts arise such as radiosensitization of tumor tissue and radioprotection of healthy tissues. The latter aspect encompasses distinct ideas that share the same purpose: decrease side effects of healthy tissues included in the radiotherapeutic treatment. The use of phytochemicals on radioprotection has drawn increased attention over the last decade due to the wide variety of these compounds such as flavonoids, carotenoids and organosulfurates. Besides their antioxidant capacity, these substances may prevent cellular damage caused by radiation-induced free radicals generation. One of the best studied plant derivatives is trans-3,5,4'-trihydroxystilbene; better known as resveratrol (RSV), which is found in several plants, including grapes, berries and peanuts. This review describes the action of RSV as anti-initiating, antipromoting and antiprogessor of cancer.

## Introducción

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) comprende al conjunto de neoplasias que se localizan en los senos paranasales, cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe o parte posterior de la garganta, hipofaringe, laringe, cavidad bucal, labios y glándulas salivales<sup>1,2</sup>.

El cáncer bucal y el de orofaringe constituyen el décimo tipo de cáncer más común a nivel mundial, pero la séptima causa de muerte por neoplasias. Se han registrado las mayores tasas de incidencia de CCC en la India, Australia, Francia, Brasil y África del Sur<sup>3</sup>. En Europa y América del Norte aproximadamente 75% de estos cánceres se atribuyen al tabaquismo y al consumo del alcohol<sup>4</sup>, y los pacientes que lidian con este tipo de cáncer son principalmente personas de bajos recursos económicos<sup>2</sup>. A pesar de la relativa rareza de las neoplasias de cabeza y cuello, éstas representan un capítulo importante en la oncología, ya que además de su elevada letalidad, las consecuencias de su manejo y control dejan notables secuelas estéticas y funcionales, ocasionando un deterioro significativo de la calidad de vida de los afectados lo que impide una vida social y laboralmente activa<sup>5</sup>.

El consumo de polifenoles provenientes de varias plantas y frutas se ha relacionado con actividades quimiopreventivas, tal como ocurre con el resveratrol (RSV), el cual es un compuesto presente en el vino, relacionado con la paradoja francesa, que consiste en la disminución de enfermedades cardiovasculares asociado al consumo de vino tinto en la población francesa<sup>6</sup>; asimismo, aunado a ésta actividad quimiopreventiva se ha reportado su potencial uso en diversos tipos de cánceres.

## Radioterapia de Cabeza y Cuello

Se estima que aproximadamente entre 60-65% de los pacientes con neoplasias malignas de cabeza y cuello puede curarse con cirugía y/o radioterapia, pero el pronóstico de cada paciente depende del sitio en el que se encuentra el tumor y su extensión. En el caso de los pacientes con enfermedad avanzada, es común que requieran quimio y radioterapia concomitantes<sup>7</sup>. El objetivo primario de la radioterapia es incrementar el daño al ADN en células tumorales, evitando

su reproducción y favoreciendo la muerte celular; sin embargo, al mismo tiempo intervienen otros mecanismos de acción como la alteración de la homeostasis celular por modificación de las vías de transducción, del estado óxido-reducción (redox) y propiciando la apoptosis<sup>8</sup>.

La dosis de radiación necesaria para el tratamiento del cáncer se basa en la localización, tipo de sensibilidad del tumor y la tolerancia de los tejidos adyacentes, siendo éste último el factor más limitante al momento de decidir la dosis. Dependiendo de la fase y localización del tumor primario y ganglios linfáticos afectados, la cavidad bucal, glándulas salivales y la mandíbula de la mayoría de los pacientes pueden estar localizadas en los campos de radiación. Los tejidos con tasa de proliferación rápida muestran reacciones agudas a la radioterapia (efectos tempranos), mientras que en tejidos con tasas de proliferación más lentas, el daño se vuelve evidente en meses o hasta años posteriores a la radioterapia (efectos tardíos).

En el paciente adulto, las complicaciones de la radioterapia para el tratamiento del CCC confluyen en producir efectos secundarios sobre las glándulas salivales, la mucosa bucal, los músculos masticatorios y el hueso<sup>9</sup>. Esto es debido a que se generan especies reactivas de oxígeno (ROS), como peróxido de hidrógeno, hidroxilos y superóxidos, siendo éstas moléculas altamente reactivas con electrones libres que son generados en procesos fisiológicos como el metabolismo aeróbico o en la inflamación<sup>10</sup>. A nivel de las glándulas salivales ocurre un reemplazo tisular de parénquima sano por fibras de tejido conectivo, originando así la hiposalivación, mientras que en boca se incrementa el riesgo de infecciones bucales tales como candidiasis y caries dental; por su parte, la mucositis surge debido a que la velocidad de muerte celular excede a la capacidad proliferativa del tejido superficial, originándose un eritema que progresa a etapas ulcerativas, y en el caso del hueso, los cambios ocurren por la disminución de irrigación sanguínea con la consecuente hipoxia que permite que una infección progrese a la necrosis del hueso, produciendo osteorradionecrosis<sup>11</sup>.

## Radioprotección y radiosensibilización

Conforme han surgido avances tecnológicos con el objeto de reducir el daño a los tejidos sanos originados durante la

radioterapia de cabeza y cuello, surgen nuevos conceptos como radiosensibilización del tejido tumoral y radioprotección de los tejidos sanos, integrando este último varios conceptos distintos, aunque con un mismo fin: disminuir los efectos secundarios producidos por la inclusión de tejidos sanos en los volúmenes de tratamiento radioterapéutico<sup>12</sup>. Para que un radioprotector sea útil en la radioterapia, debe tener idealmente varias características que se relacionen con la habilidad de un agente para mejorar la ventana terapéutica, tales como selectividad, facilidad de administración, toxicidad mínima, vida útil larga, fácil almacenamiento, amplia disponibilidad y bajo costo<sup>13,14</sup>.

Dependiendo del momento en el que se administre el radioprotector, éste puede clasificarse en alguna de tres categorías:

1. Radioprotectores químicos, que son aquellos agentes que se administran previamente o al mismo tiempo que ocurre la radioterapia, previo al daño del ADN por los radicales hidroxilo que se generan.
2. Radioprotectores mitigadores, aquellos que son administrados después de la radioterapia, pero antes de que el tejido normal manifieste síntomas de toxicidad debidos a los procesos de mutación y muerte celular.
3. Radioprotectores de tratamiento, empleados cuando se trata de aminorar la toxicidad una vez presente en el tejido sano<sup>13</sup>.

Al mismo tiempo un radioprotector debe tener la capacidad de capturar radicales libres, reduciendo así el daño oxidativo para poder facilitar la reparación del ADN así como de la célula y de los órganos afectados, y también ejercer actividad inmunomoduladora<sup>14</sup>. Sin embargo, un gran número de tumores tienen muy poca respuesta o esta es incluso nula, por lo que se trata de incrementar la dosis de fármacos citotóxicos y radioterapia, generando de ésta forma resistencia. Una estrategia ideal sería identificar agentes anticancerígenos que provoquen el proceso de muerte celular en células cancerosas<sup>15</sup>.

Los radiosensibilizadores, definidos como fármacos que incrementan la sensibilidad a la radiación de las células en la ausencia de citotoxicidad significativa<sup>16</sup>, pueden clasificarse en 4 categorías:

1. Sensibilizadores de células hipóxicas afines a electrones y a componentes específicos de la membrana.
2. Análogos de precursores de ADN incorporados en el ADN o en otra molécula.
3. Compuestos tóxicos activados por radiación.
4. Factores que modifican procesos reguladores de la célula como inhibidores de la reparación, así como protectores naturales en conjunción con otros compuestos e hipertermia<sup>17</sup>.

Existen formas especiales de radiosensibilizadores que funcionan también como fotosensibilizadores, los que son compuestos químicos excitados por luz visible o la frecuencia del infrarrojo cercano, los cuales generan un singlete de oxígeno que provoca la destrucción de las células tumorales<sup>18</sup>. La explotación exitosa de radioprotectores y radiosensibilizadores depende del efecto selectivo en células sanas y células tumorales respectivamente<sup>17</sup>.

## Fitoquímicos como posibles adyuvantes

Los fitoquímicos son definidos como componentes presentes en frutas, vegetales y granos, entre otros, con actividad biológica, los cuales han sido relacionados con la reducción del riesgo de padecer enfermedades crónicas<sup>19</sup>. El uso de fitoquímicos en la radioprotección ha recibido gran atención en la última década<sup>20</sup> debido a que una amplia variedad de fitoquímicos, incluyendo flavonoides, carotenoides y compuestos organosulfurados, así como polifenoles, además de ser antioxidantes, previenen el daño causado por radicales libres provenientes de la radiación. Dichas sustancias son capaces de inducir la apoptosis en células cancerosas, por lo que pueden tener un uso potencial como adyuvantes potenciales en la terapia contra el cáncer, protegiendo a las células normales de los efectos agudos y tardíos de los radicales producidos durante el tratamiento<sup>8</sup>. En particular, aquellas plantas cuyo efecto radioprotector ha sido demostrado, contienen una gama de compuestos incluyendo antioxidantes, inmuoestimulantes, estimuladores de la proliferación celular, agentes anti-inflamatorios y antimicrobianos.

Dicha actividad puede ser mediada a través de muchos mecanismos, tales como la captura de radicales libres, mejora en el estado antioxidante y potencial anti-peroxidación lipídica, la que es conferida a la presencia de una variedad de grupos hidroxilo fenólicos presentes en la estructura de anillo. Asimismo, los polifenoles pueden regular el mRNA de enzimas antioxidantes como la catalasa, glutatión transferasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, contrarrestando el estrés oxidativo inducido por la radiación ionizante<sup>20, 21</sup>.

Se cree que también existen compuestos que exhiben actividad radiosensibilizadora que trabajan a diferentes niveles de las fases celulares, y uno de los objetivos sugeridos con los radiosensibilizadores colocados antes de que ocurra la irradiación consiste en sincronizar dichos compuestos con las fases sensitivas del ciclo celular. Así mismo, la presencia de dichos compuestos durante la radioterapia amplifica los efectos de ésta última por acción multifactorial<sup>15</sup>, para lo cual se han propuesto los siguientes mecanismos:

- Mejoría en la generación de ROS y especies reactivas de nitrógeno.
- Eliminación selectiva de antioxidantes y enzimas antioxidantes presentes en las células tumorales.
- Incremento de la peroxidación lipídica por la eliminación de glutatión.
- Daño al ADN de células tumorales, por la formación de aductos de ADN, inhibiendo su reparación y síntesis.
- Inducción del paro al ciclo celular.
- Inducción de la apoptosis
- Depuración de la proteín-quinasa C, entre otras<sup>22</sup>.

Esta interpretación mecanicista, a la luz del papel bien estudiado de los polifenoles de capturar los radicales libres, podría resolver el dilema sobre si los antioxidantes son capaces de proveer el alivio necesario a las células normales por encima de las células cancerosas. Al mismo tiempo, ésta hipótesis podría ser relevante para el efecto radiosensibilizador exhibido por algunos antioxidantes como agentes antitumorales que generan ROS<sup>23</sup>.

## Resveratrol

Uno de los compuestos bioactivos derivados de plantas más investigado es el trans-3,5,4'-trihidroxiestilbeno, conocido mejor como RSV, el cual se aisló por primera vez del elébore por Takaoka en 1940<sup>24</sup>; se encuentra de manera natural en frutos secos (cacahuates, nueces), frutas (uvas, fresas, moras, arándanos) y leguminosas<sup>25-28</sup>. Este compuesto se sintetiza en las fuentes mencionadas en respuesta a agresiones externas como la radiación ultravioleta y la infección por hongos, entre otros<sup>29-31</sup>. Este polifenol suprime la activación de diversos factores que regulan la expresión de varios genes involucrados en la inflamación, citoprotección y carcinogénesis<sup>32,33</sup>. Además, suprime diversas proteínas, algunas de las cuales participan en las distintas fases del ciclo celular<sup>34</sup>.

La estructura base del RSV consiste en dos anillos fenólicos enlazados por un doble enlace estireno<sup>32</sup>, en donde el grupo 4' del hidroxilo del RSV se reporta que es más reactivo que los grupos 3 y 5-hidroxilos por sus efectos de resonancia y, en conjunción con la estructura trans-olefina del esqueleto parenteral del estilbeno son los determinantes más importantes de su bioactividad, siendo la posición de los sustituyentes hidroxilo de importancia en su mecanismo de acción para inhibir la producción de ROS<sup>35,36</sup>.

Investigaciones previas señalan que el RSV puede actuar como anti-iniciador, antipromotor y antiprogresor del cáncer. A nivel de la iniciación, las capacidades antioxidantes ejercen un papel importante en ésta fase, mientras que la inducción de la apoptosis, disminución de expresión de proteínas antiapoptóticas y la disminución de vías de activación están involucradas en los efectos antipromoción. La antiprogresión del tumor incluye supresión de vías de señalización que involucren factores de crecimiento, del crecimiento celular del cáncer y la inhibición de la angiogénesis. Al mismo tiempo, puede actuar como radiosensibilizador bloqueando vías que provoquen la resistencia a la radiación<sup>37</sup>.

Estudios recientes sugieren que el uso de RSV en combinación con fármacos, radiación ionizante o citocinas, puede resultar especialmente adecuado para la sensibilización e inducción de la apoptosis. Al mismo tiempo, un pretratamiento con RSV previo a la radiación ionizante radiosensibiliza líneas celulares tumorales, dependiendo de la dosis, alterando tanto la progresión del ciclo celular de la fase S, como al bloquear la división celular y la respuesta citotóxica a la radiación ionizante, lo que explicaría la habilidad recientemente atribuida de mejorar la apoptosis inducida por radiación a altas concentraciones de RSV<sup>38</sup>.

En el caso del CCC, varias investigaciones han sugerido que RSV puede suprimir la proliferación de distintos tipos de CCC, así como del cáncer de tiroides por el incremento celular de p53 con la fosforilación del residuo de serina de dicha proteína y del mRNA de c-fos, c-Jun, y p21<sup>Cip1/WAF1</sup> (31). En otra investigación realizada por Elattar et al<sup>39,40</sup>, se reportó que RSV inhibió el crecimiento celular y la síntesis de ADN del carcinoma escamoso oral humano SCC-25. Además, combinando 50 µM de RSV con 10, 25 o 50 µM de quercetina resulta en un incremento gradual y significativo de los efectos inhibitorios de ambos compuestos. También se ha demostrado que el RSV impidió de manera irreversible el crecimiento celular del epitelio gingival por inhibición de la síntesis del ADN<sup>32</sup>.

## Conclusiones

La investigación de fitoquímicos es una de las áreas de exploración en terapéutica médica, ya que sus múltiples metabolitos con varias actividades biológicas pueden ayudarnos a prevenir y contrarrestar enfermedades que hoy en día son consideradas problemas de salud pública de gran relevancia, tales como el cáncer, la diabetes y enfermedades cardíacas, entre otras. En lo que concierne al CCC y a su tratamiento con radioterapia, la radioprotección y la radiosensibilización de células sanas y cancerosas respectivamente pueden ser buenas estrategias para incrementar la efectividad de la radioterapia de cabeza y cuello contemplando la posibilidad de no afectar la calidad de vida del paciente. A este respecto, el RSV es una molécula que puede servir como adyuvante no solo en ésta enfermedad, sino también en la prevención de otros tipos de cánceres, así como en enfermedades cardíacas y neurológicas, por mencionar solo algunas, ya que en el caso del CCC no solo estaría cumpliendo su papel de radioprotector debido a su actividad antioxidante, sino también un efecto anticancerígeno al ser una molécula selectiva contra células cancerosas activando diversas vías de señalización que propicien la apoptosis de este tipo de células.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este estudio.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por otorgar la beca No. 228763 para la realización de este trabajo.

Al Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada del Edificio N de la UAM-Xochimilco por el préstamo de sus instalaciones para realizar la investigación.

## Referencias

1. Del Barco E., Cruz JJ. Cáncer de cabeza y cuello. Hospital Universitario de Salamanca. 2007. <http://www.ttccgrupo.org/LinkClick.aspx?fileticket=NregfGeEg1g%3D&tabid=77&language=es-ES>
2. Davies L, Welch HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:451-7.
3. Mehanna H, Paleri V, West CML, Nutting C. Head and neck cancer part 1: epidemiology, presentation and prevention. *BMJ* 2010;341:663-6.
4. Gaudet MM, Olshan AF, Chuang S, Berthiller J, Zhang Z, Lissowska J. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol.* 2010;39:1091-102.
5. Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. *Cancerología* 2007;2:9-17.

6. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11:217-25.
7. Licitra L, Locati LD, Bossi P. Head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 4:S267-73.
8. Borek C. Free radicals: the pros and cons of antioxidants. *J Nut.* 2004;134:32075-32095.
9. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14:199-212.
10. Renschle MF. The emerging role of reactive oxygen species in cancer therapy. *Eur J Cancer* 2004;40:1934-40.
11. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: part 1. *Aust Dent J.* 2001;46:88-94.
12. Esco R, Valencia J, Polo S. Radioterapia y citoprotección. Estado actual. *Oncología* 2004;27:420-6.
13. Citrin D, Cotrim AP, Hyodo F, Baum BJ, Krishna MC, Mitchell JB. Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury. *Oncologist* 2010;15:360-71.
14. Upadhyay SN, Dwarakanath BS, Ravindranath T, Mathew TL. Chemical radioprotectors. *Defen Sci J.* 2005;55:403-25.
15. Ghirdani S, Bhosle SM, Thulsidas SA, Mishra KP. Potential of radiosensitizing agents in cancer chemo-radiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2005;1:129-31.
16. McGinn CJ, Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitizing nucleosides. *J Nat Cancer Inst.* 1996;88:1193-203.
17. Advisory Group Meeting. Modification of radiosensitivity of biological systems. *IAEA Bulletin.* 1975;18:32-3.
18. Efferth T, Langguth P. Transport processes of radiopharmaceuticals and modulators. *Radiat Oncol.* 2011;6: 59-68.
19. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr.* 2004;134:34795-855.
20. Paul P, Unnikrishnan MK, Nagappa AN. Phytochemicals as radioprotective agents-a review. *Indian J Nat Prod Res.* 2011;2:137-50.
21. Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, et al. Radioprotection by plant products: present status and future prospects. *Phytother Res.* 2005;19:1-22.
22. Arora R. Herbal radiomodulators. Applications in medicine, homeland defence and space. *CAB International* 2008. pp. 16.
23. Hazra B, Ghosh S, Kumar A, Pandey BN. The prospective role of plant products in radiotherapy of cancer: a current overview. *Front Pharmacol.* 2012;2:94-106
24. Li F, Gong Q, Dong H, Shi J. Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des.* 2012;18:27-33.
25. Dulak J. Nutraceuticals as antiangiogenic agents: hopes and reality. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56: 51-69.
26. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean MEJ, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J Agric Food Chem.* 2002;50:3337-40.
27. McMurtrey KD. Resveratrol in wine. *Wine Nutritional and Therapeutic Benefits.* 1997;661:44-55.
28. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. The world of resveratrol. *Adv Exp Med Biol.* 2001;492:159-82.
29. Rodríguez DA. Utilización de señales fluorescentes para el análisis y caracterización de vinos. Mejora de la sensibilidad y selectividad mediante derivatización fotoquímica. [tesis]. Universidad de Extremadura 2008. Departamento de Química Analítica. España.
30. Chen RS, Wu PL, Chiou RY. Peanuts roots as a source of resveratrol. *J Agric Food Chem.* 2002;50:1665-7.
31. Schubert R, Fischer R, Hain R, Schreier PH, Bahnweg G, Ernst D, et al. An ozone responsive region of the grapevine resveratrol synthase promoter differs from the basal pathogen responsive sequence. *Plant Mol Biol.* 1997;34: 417-26.
32. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004;24:2783-840.
33. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-Kappa B, activator protein-1 and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol.* 2000;164: 6509-19.
34. Yu L, Sun ZJ, Wu SL, Pan CE. Effect of resveratrol on cell cycle proteins in murine transplantable liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2341-3.
35. Zhang WJ, Björn LO. The effect of ultraviolet radiation on the accumulation of medicinal compounds in plants. *Fitoterapia* 2009;80(4): 207-218.
36. Pirola L, Fröjido S. Resveratrol: one molecule, many targets. *Life* 2008;60:323-32.
37. Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7:2-7.
38. Delmas D, Lançon A, Colin D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer. *Curr Drug Targets* 2006;7:1-7.
39. Elattar TM, Virji AS. The effect of red wine and its components on growth and proliferation of human oral squamous carcinoma cells. *Anticancer Res.* 1999;19:5407-14.
40. Elattar TM, Virji AS. Modulating effect of resveratrol and quercetin on oral cancer cell growth and proliferation. *Anticancer Drugs* 1999;10:187-93.