



ANTIOXIDANTES Y ARTERIOSCLEROSIS

Miguel Ángel Lasunción
Servicio de Bioquímica-Investigación
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, Km. 9, 28034 Madrid.
FAX: 91-336 9016
correo electrónico: miguel.a.lasuncion@hrc.es

Es conocida la relación inversa entre consumo de vino e incidencia de enfermedad cardiovascular. Estos estudios epidemiológicos de carácter ecológico, donde se comparan poblaciones, también muestran una relación inversa entre el contenido en antioxidantes de la dieta y la cardiopatía isquémica. Pero el caso es que los estudios de intervención con suplementos vitamínicos no son concluyentes sobre su beneficio en la prevención de estas enfermedades. Es lógico, por tanto, pensar que los efectos de la dieta no son atribuibles a ningún componente en singular, sino al balance entre los distintos elementos de la misma y su interacción con otros factores ambientales y el substrato genético de cada individuo. Centrándonos en la dieta, es conocida la repercusión del contenido energético total, de la cantidad de colesterol y de la proporción de los distintos ácidos grasos sobre la colesterolemia. El contenido en antioxidantes no parece incidir significativamente en esa variable plasmática pero sí en la propensión de los lípidos sanguíneos a oxidarse. Por lo tanto, dado el papel de la peroxidación lipídica en el desarrollo de la aterosclerosis, el estudio del efecto de los antioxidantes de la dieta sobre esos aspectos está plenamente justificado.

La uva y sus derivados (mosto y vino) contienen altas proporciones de antioxidantes del tipo de los flavonoides. Hoy en día, está perfectamente demostrado que estos compuestos son absorbidos a través del intestino y aparecen en nuestro medio interno. Los flavonoles, p. e. la quercetina, son potentes antioxidantes que protegen de la peroxidación a los lípidos presentes en la sangre y en las membranas celulares; así mismo, estos compuestos son capaces de reducir a las otras vitaminas antioxidantes (vitaminas E y C), regenerándolas, de manera que contribuyen a mantener activa la defensa antioxidante. El estudio de las acciones de estos antioxidantes, por consiguiente, está demandando mucha atención por parte de los científicos.

Los fenómenos de oxidación por radicales libres está en la base de numerosas enfermedades y procesos, como la arteriosclerosis, el cáncer y el envejecimiento, aunque todos ellos pueden considerarse como fenómenos multifactoriales. Centrándonos en la aterosclerosis, el factor que más directamente incide en su progresión es la hipercolesterolemia, en concreto, el aumento de la concentración plasmática de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son las transportadoras mayoritarias del colesterol en sangre. La concentración en plasma de colesterol-LDL viene determinada fundamentalmente por la actividad del receptor LDL, que permite la captación de estas lipoproteínas por las células. Cuando se consume mucho colesterol en la dieta, o mucha grasa saturada, resulta que la actividad de este receptor disminuye, aumentando la concentración de colesterol-LDL en plasma. En la hipercolesterolemia familiar, enfermedad congénita con elevado riesgo cardiovascular, la causa son los defectos en el receptor LDL, que menoscaban su actividad. Independientemente de las causas, el aumento de la concentración de LDL en plasma favorece la extravasación de estas lipoproteínas hacia la íntima de la



pared arterial. Allí las LDL interactúan con los glicosaminoglicanos de la matriz y quedan retenidas. Siendo limitados los antioxidantes que llevan las LDL, éstas pueden llegar a oxidarse por influencia de los radicales libres que se generan en ese entorno, lo que conduce a la modificación de los ácidos grasos inicialmente y, posteriormente, de las LDL - la apolipoproteína B-100. Estas LDL modificadas por oxidación desencadenan una respuesta inmunológica local de carácter inflamatorio y la migración y proliferación de células musculares lisas. Atraídos por señales específicas, los monocitos de la sangre acuden a esa zona, transformándose en macrófagos y poniendo en marcha mecanismos de defensa. Uno de ellos es la captación específica y selectiva de las LDL modificadas, que efectivamente conduce a la eliminación de esas lipoproteínas del entorno pero que conlleva la acumulación de colesterol en el citoplasma de esos macrófagos. Estas células con apariencia espumosa pueden quedar retenidas en esa zona y llegar a morir, produciendo el depósito de colesterol característico de la placa de ateroma. Cuando la lesión avanza puede llegar a producirse la denominada activación de la placa, por alteración de la función del endotelio o por la rotura del mismo, produciéndose la secreción de numerosos factores que atraen a las plaquetas y favorecen la trombogénesis. Todo ello puede conducir a la oclusión de la luz arterial produciendo el consiguiente infarto. Por lo tanto, un aspecto central en el desarrollo de la lesión aterosclerótica es la respuesta inmunológica, en la cual participan como ejecutores tanto monocitos/macrófagos como linfocitos. Se ha demostrado que los linfocitos T allí presentes, proliferan y segregan diversas citocinas (IL-2 e IFN γ , principalmente). Como es obvio, la proliferación de los linfocitos, independientemente de si es de tipo monoclonal como policlonal, es fundamental para la potenciación de la respuesta inmune. Por lo tanto, el control de la proliferación de los linfocitos puede repercutir en el devenir de la lesión aterosclerótica.

En nuestro laboratorio estamos interesados en determinar el papel del colesterol y de los antioxidantes en la proliferación de los linfocitos. Hemos observado que el colesterol, aparte de ser un componente esencial de la membrana plasmática, actúa como un regulador de la proliferación celular. Esta acción parece estar mediada por la activación de la proteína quinasa Cdk1, enzima que controla la progresión del ciclo celular a partir de la fase G2. Así, las células privadas de colesterol se detienen en G2 y dejan de proliferar, mientras que la reposición del colesterol restablece el proceso. Los derivados oxidados del colesterol, p.e. el 25-hidroxicolesterol, son potentes inhibidores de la proliferación celular, hecho que se atribuye a su acción inhibidora de la HMG-CoA reductasa debido a que sus efectos se revierten al suministrar mevalonato y colesterol conjuntamente a la célula. De hecho, las estatinas (fármacos que inhiben competitivamente dicha enzima y que se emplean para combatir la hipercolesterolemia) también pueden llegar a inhibir la proliferación celular cuando se emplean a dosis elevadas. Por último, las LDL oxidadas inhiben la proliferación y su efecto es contrarrestado por el mevalonato, lo que sugiere de nuevo la mediación de la HMG-CoA reductasa. Lo más sorprendente es que, tanto el efecto de las LDL oxidadas como el del 25-hidroxicolesterol, son contrarrestados en parte por los antioxidantes, especialmente por la quercetina. Esto indica que parte de los efectos atribuidos al 25-hidroxicolesterol corresponden, de hecho, a algún derivado oxidado del mismo, o bien que la quercetina actúa posteriormente en la cadena de eventos, favoreciendo directamente la proliferación celular.

Las repercusiones de la alteración de la proliferación de los linfocitos en la fisiopatología de la arteriosclerosis están por determinar pero el conocimiento de los mecanismos básicos ayudará a aclarar el papel de los antioxidantes en esta enfermedad.



COMPONENTES CARDIOPROTECTORES DEL VINO.

Pedro Mario Fernández San Juan
Jefe de Sección de Componentes y Aditivos
Centro Nacional de Alimentación
Instituto de Salud Carlos III

Actualmente sabemos que las virtudes de la dieta mediterránea provienen de las propiedades de cada uno de sus ingredientes, pero cada uno de ellos no asume por sí sólo el concepto de dieta mediterránea. El efecto combinado sobre el multiequilibrio bioquímico en los mecanismos fisiológicos es un factor fundamental en la bondad de esta dieta. Una dieta rica en frutas, vegetales, carbohidratos complejos y ácidos grasos monoinsaturados, y baja en grasas saturadas, colesterol y azúcares simples, es importante en la reducción de enfermedades crónicas. Hasta hace poco tiempo el consumo de alcohol no se consideraba como una parte importante de la dieta, pero en el caso de nuestra cultura el alcohol y específicamente el vino, es un componente esencial de la dieta mediterránea y puede ser parcialmente responsable de las bajas tasas de enfermedades cardiovasculares que existen en las poblaciones mediterráneas.

Es cierto que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las primeras causas de mortalidad de los países industrializados. La etiología de estos procesos es plurifactorial, es decir, los factores de riesgo son muchos, el sexo, la edad, el estrés, el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad, los hábitos alimentarios y por supuesto los factores genéticos. En este sentido, han sido numerosos los estudios epidemiológicos realizados, así por ejemplo los estudios MONICA (Monitoring Trends of Cardiovascular Disease) realizados en diferentes países, sobre núcleos de población importantes y largos períodos de control, que revelaron una diferencia sustancial en cuanto a una mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares entre las poblaciones de los países nórdicos respecto a los del sur (cuena mediterránea).

En 1992, un equipo de investigadores franceses, dirigidos por el doctor Serge Renaud, realizó un estudio que ofreció un resultado ciertamente paradójico, un país como Francia, a pesar de tener una dieta con alto contenido en grasas saturadas y de tener un índice de riesgo igual a otros países, presentaba sin embargo, una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, la clave parecía estar en el consumo habitual y moderado de vino, este estudio y sus conclusiones es lo que se conoce como "la paradoja francesa".

El vino es una bebida de composición compleja que se obtiene del zumo de la uva exprimido y fermentado, que contiene más de 250 sustancias diferentes lo que le proporciona una variabilidad notable. Entre los componentes del vino se encuentran alcoholes, compuestos carbonílicos, ésteres, derivados nitrogenados, compuestos fenólicos y otros productos orgánicos e inorgánicos. Parece que el efecto cardioprotector del vino, no depende de un único compuesto sino del conjunto de sus componentes. Las uvas y los vinos contienen compuestos polifenólicos (anillos bencénicos con grupos hidroxílicos incorporados), que se producen de forma natural y que determinan la pigmentación o color del vino, y a la vez contribuyen a sus aromas y sabores característicos. En la siguiente tabla están



reflejados los componentes antioxidantes característicos del vino, señalando que la mayoría de los estudios e investigaciones se han realizado sobre los flavonoides y el resveratrol.

COMPONENTES ANTIOXIDANTES DEL VINO (POLIFENOLES)

- Ácidos fenólicos (ácido gálico)
- Ácidos cinámicos (ácido caféico)
- Derivados de la tirosina (tirosol)
- Estilbenos (resveratrol)
- Flavonoides:
 - * flavonas (apigenina)
 - * flavonoles (miricetina, quercetina)
 - * flavanoles (catequina)
 - * antocianidinas (malvidina)
- Taninos condensados (procianidinas)

La mayoría de los componentes del vino provienen de la uva y del proceso fermentativo, y de estos componentes interesan especialmente los polifenoles, un gran grupo de compuestos presentes en la naturaleza cuya estructura química los hace ser potentes antioxidantes, pues donan hidrógeno o electrones y atrapan radicales libres, deteniendo el proceso oxidativo. Estudios realizados *in vitro* en laboratorio, bajo condiciones controladas, en un símil de lo que ocurriría naturalmente han mostrado que la capacidad antioxidante de los polifenoles naturales existentes en el vino es incluso superior a las vitaminas E y C. Los compuestos polifenólicos del vino provienen principalmente de la piel u hollejo de la uva y de las pipas (pepitas), pues su concentración es muy baja en la pulpa. La concentración y variedad de polifenoles en el vino depende de numerosos factores: la variedad de uva, el tipo de vino, el clima y el terreno, una cosecha temprana o tardía, los diferentes procedimientos de prensado de la uva, el tiempo de fermentación del mosto con la piel y las pipas, etc. Los flavonoles quercetina y miricetina están en el tejido epidérmico del grano de uva y cuanto mayor sea la cantidad de hollejo que se utiliza en la vinificación, tanto mayor será la concentración de flavonoles en el vino. Por lo tanto, un contacto más prolongado del orujo con el mosto favorece la extracción de los compuestos polifenólicos responsables de la capacidad antioxidante del vino. Los flavonoides son unos compuestos antioxidantes lipofílicos cuya concentración es significativa en los vinos tintos y poco apreciable en los vinos blancos.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son partículas pequeñísimas formadas por lípidos, colesterol y proteínas cuya función es transportar colesterol y lípidos en la sangre hasta el tejido adiposo y muscular y en general a todas las células del organismo. Las LDL, sin embargo, pueden oxidarse, lo que altera su funcionamiento normal. Esto ocurre por acción de los radicales libres, en un fenómeno en cadena que puede afectar a las moléculas de colesterol y ácidos grasos que componen cada LDL. La aterosclerosis es una lesión inflamatoria crónica de la pared vascular de las arterias y el agente inflamatorio causal son las LDL oxidadas. Numerosos estudios han confirmado que debido a sus propiedades antioxidantes los polifenoles presentes en el vino pueden luchar contra las modificaciones oxidativas de las LDL y así reducir el desarrollo del proceso aterosclerótico.

El resveratrol es un componente natural que se encuentra en la piel de las uvas y que además de su poder antioxidante, según un trabajo publicado en la revista Science y realizado en ratones con cáncer de piel, parece inhibir eventos relacionados con los tres estadios mayores de carcinogénesis, iniciación del tumor, promoción y progresión, comportándose como un agente quimiopreventivo de la proliferación celular oncológica.



El estudio de los componentes antioxidantes del vino (polifenoles y resveratrol) es una de las líneas de investigación más actuales y sugerentes. Por esta razón, estamos desarrollando en nuestro laboratorio una línea de trabajo encaminada a conocer la influencia de la variedad de uva, el tipo de vino, el año, la zona geográfica y el proceso de vinificación sobre el contenido de polifenoles y resveratrol en los vinos.

BIBLIOGRAFIA

- Renaud S. and De Lorgeril M., 1992. Wine, alcohol, platelets and the French Paradox, for coronary heart disease. *Lancet*, 339, 1523-1526.
- Teissedre P.L., Frankel E.N., Waterhouse A.L., Peleg H., German J.B., 1996. Inhibition in vitro human LDL oxidation by phenolic antioxidants from grapes and wines. *J. Sc. Food Agric.* 70, 55-61.
- Vinson J.A., and Hontz B.A., 1995. Phenol Antioxidants Index: Comparative antioxidant effectiveness of red and white wines. *J. Agric. Food Chem.*, 43, 401-403.
- Kinsella J.E., Frankel E., German B., and Kanner J., 1993. Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods. *Food Technology*, April 1993, 85-89.
- Frankel E.N., Waterhouse A.L., and Teissedre P.L., 1995. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human Low Density Lipoproteins. *J. Agric. Food Chem.* 43, 890-894.
- Jang M, Cai L, Udeani G.O., Slowing K.V., Thomas C.F., Beecher C.W., Fong H.H., Pezzuto J.M., 1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, Vol. 275, 218-220.
- Lamuela-Raventós R.M., Romero-Pérez A.I., Waterhouse A.L., and De la Torre-Boronat M:C., 1995. Direct HPLC analysis of cis- and trans-resveratrol and piceid isomers in Spanish red *Vitis vinifera* wines. *J. Agric. Food Chem.* 43, 281-283.
- Hirvonen T., Pietinen P., Virtanen M., Ovaskainen M-L., Hakkinen S., Albanes D., and Virtamo J., 2001. Intake of flavonols and flavones and risk of coronary heart disease in male smokers. *Epidemiology*, Vol. 12, nº 1, 62-67.