



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TRABAJO FINAL DE GRADO

EFFECTOS DEL RESVERATROL EN LA SALUD OCULAR

María José Ballesteros Caldés

DIRECTOR/A: Margarita Morillo Cazorla y Pere Garriga i Solé

DEPARTAMENTO: Ingeniería Química



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

El/s Sr./Srs. Margarita Morillo Cazorla i Pere Garriga i Solé, com a tutor/si director/s del treball,

CERTIFICA/CERTIFIQUEN

Que el Sr./Sra. María José Ballesteros Caldés ha realitzat sota la seva supervisió el treball "Efectos del resveratrol en la salud ocular" que es recull en aquesta memòria per optar al títol de grau en Òptica i Optometria.

I per a què consti, signo/em aquest certificat.

Sr/a MARGARITA MORILLO CAZORLA

Director/a del TFG

Sr/a PERE GARRIGA SOLÉ

Director/a del TFG

Terrassa, 12 de Juny de 2017

ÍNDICE

1. Polifenoles	11
2. Un polifenol con aplicaciones terapéuticas: resveratrol	12
3. Enfermedades oculares	13
3.1. DMAE	13
3.2 Glaucoma	14
3.3 Retinopatía diabética	14
3.4 Cataratas	17
4. Efecto del resveratrol en enfermedades oculares	18
4.1 Estudios <i>in vitro</i>	18
4.2 Estudios <i>in vivo</i>	19
4.2.1 En animales	19
4.2.2 En humanos	20
4.3. Metabolismo y biodisponibilidad	23
4.4 Mecanismo de acción	24
5. Alternativas químicas y de administración del resveratrol	25
5.1 Análogos metilados del resveratrol	25
5.2 Nuevos sistemas de liberación	26
6. Conclusiones	27
7. Abreviaturas	28
8. Bibliografía	29

RESUMEN CASTELLANO

El resveratrol (3, 5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) es un polifenol no flavonoide que está presente en varios alimentos como uvas, arándanos, cacahuetes, entre otros.

Mediante diversas investigaciones se ha demostrado que el resveratrol ejerce un papel anti-oxidante y anti inflamatorio, cardio-protector, quimioterapéutico y neuroprotector en varias enfermedades debido a sus mecanismos de acción. Este efecto ha suscitado el interés de la comunidad científica y se han realizado investigaciones tanto *in vitro* como *in vivo* en animales y seres humanos. A pesar de todas las investigaciones realizadas, no hay estudios concluyentes de cómo el resveratrol beneficia a las personas, cuáles son sus efectos adversos, qué interacciones presenta con otros medicamentos y qué determina la baja biodisponibilidad en seres humanos. Siendo esta última una de las limitaciones más importantes, se ha investigado diferentes alternativas para mejorar su absorción. Otra característica destacable del resveratrol es su rápido metabolismo, es absorbido rápidamente por las células epiteliales intestinales y hepatocitos, lo que dificulta la absorción y llegada a los tejidos y sangre.

En las investigaciones sobre las enfermedades oculares, la mayoría coincidían en que el resveratrol controla la progresión de las patologías, incluso llega a disminuir los signos y síntomas de estas enfermedades y evita su aparición.

RESUM CATALÀ

El resveratrol (3, 5,4'-trihidroxí-trans-estilbeno) és un polifenol no flavonoide que està present en diversos aliments com a raïms, nabius, cacauets, etc.

Mitjançant diverses recerques s'ha demostrat que el resveratrol exerceix un paper anti-oxidant i anti inflamatorio, cardio-protector, quimioterapèutic i neuroprotector en diverses malalties a causa dels seus molts mecanismes d'acció. Aquest efecte ha generat interès de la comunitat científica i s'han realitzat recerques in vitro com in vivo en animals i éssers humans. Malgrat totes les recerques realitzades, no hi ha estudis concloents de com el resveratrol beneficia a les persones, quins són els seus efectes adversos, quines interaccions presenta amb altres medicaments i què determina la baixa biodisponibilitat en éssers humans. Sent aquesta última una de les limitacions més importants, s'ha investigat diferents alternatives per millorar la seva absorció. Una altra característica destacable del resveratrol és el seu ràpid metabolisme, és absorbit ràpidament per les cèl·lules epitelials intestinals i hepatòcits, la qual cosa dificulta l'absorció i arribada als teixits i sang.

En les recerques sobre les malalties oculars, la majoria van concloure de manera positiva sobre l'efecte del resveratrol malgrat no ser afirmacions concloents. Coincidien que el resveratrol controla la progressió de les patologies, fins i tot ha arribat a disminuir els signes i símptomes d'aquestes malalties i evitar la seva aparició.

Summary

Resveratrol (3, 5, 4'-trihydroxy-trans-stilbene) is a non-flavonoid polyphenol that is present in various foods like grapes, blueberries, peanuts, among others. Resveratrol has been shown to play anti-oxidant, anti-inflammatory, cardio-protective, chemotherapeutic and neuroprotective role in several diseases due to its specific mechanisms of action in cells. This effect has generated renewed interest of the scientific community and a number of studies both *in vitro* and *in vivo* have been conducted in animals and in humans. In spite of all the studies conducted there is no conclusive statement of how resveratrol benefits individuals, which are its adverse effects, which are the interactions with other medications and what determines its low bioavailability in humans. The latter being one of the most important limitations for its use, different alternatives have been investigated for better absorption. Another characteristic of resveratrol is its fast metabolism, which impairs its absorption and arrival to the tissues and blood. In certain ocular diseases, several studies suggest that resveratrol may play an important role in preventing these pathologies from occurring, or at least in controlling and diminishing the signs and symptoms of these pathologies from occurring, or at least in controlling and diminishing the signs and symptoms of these pathologies.

Summary

Resveratrol (3, 4', 5-trihydroxy-trans-stilbene) is a vegetal polyphenol that consists of two aromatic rings connected by a styrene double bond. The presence of these double bond facilitates the existence of two isomers, *cis*-resveratrol and *trans*-resveratrol with this latter isomer being the preferred and more stable form and the more studied in the laboratory.

Polyphenols have a molecular structure characterized by one or more phenolic rings, which are classified according to the number and chemical structure of such rings.

Resveratrol is produced naturally by several plants in response to an injury or when being attacked by several pathogens. The food sources with higher resveratrol contents are the skin of grapes, blueberries, raspberries, mulberries and peanuts, among others. The predominant form found in food is *trans*-resveratrol.

Resveratrol has been reported to have antioxidant and anti-inflammatory properties and has been proposed as a potentially useful cardio protective, chemotherapeutic and neuro protective agent. In addition, anti-aging effects have been suggested for resveratrol.

The physiological mechanisms of action of resveratrol are complex and involve different pathways that modulate the activity of different enzymes and interfere with signaling mechanisms and different cellular processes. This wide range of effects is largely due to the physicochemical features of resveratrol that allow it to have a relevant role in a number of different cellular oxidation-reduction reactions.

In the normal and pathological physiology of the eye, it is particularly important the potential beneficial role of resveratrol in maintaining ocular health and in offsetting the deleterious effects of eye diseases.

Some of the more prevalent eye diseases where resveratrol could have a potential beneficial effect are:

- Glaucoma. It is characterized by a progressive loss of ganglion cells of the retina and changes in the neuroretinal nervous tissue of the optic nerve, along with a reduction in the visual field. The most important tests to detect this pathology are: perimetry, pachymetry and tonometry where normal valued range between 10-21mmHg
- Age-related macular degeneration. In this condition, the macula is the most affected region of the retina. There are two main types of this degenerative disease can, the "wet" and "dry" forms with the latter being the form with a worst diagnosis and prognosis due to its quick progression.
- Diabetic retinopathy. It is a microangiopathy affecting above all the retinal vascularization due to poor metabolic control of blood glucose. It generates a progressive degeneration of the cells of the pigment epithelium of the retina which leads to a loss of vision. Most people with

type I diabetes suffer from this disease and a lower percentage of patients with type II diabetes are also affected by this eye disease. It is classified according to its level of development. .

- Cataract. It refers to the opacity of the lens. It can be caused by different agents, including exposure to radiation, but the most common cause is old age found in senile cataract. No preventive treatment has yet been found, so surgery is performed to remove the lens. This leaves an aphasic eye that is functionally compensated by means of inserting an intraocular artificial lens.

Several studies dealing with the effects of resveratrol on ocular diseases have been reported both *in vitro* and *in vivo*. In the case of the *in vivo* studies the vast majority has been conducted in laboratory animals and only a few have been conducted in humans. Furthermore, the scarce studies reported in humans involve a very limited set of patients so there is a concern with regard to the scientific robustness of the conclusions derived from such studies.

In vitro studies are performed in a test tube or outside a living organism with a living tissue (*ex-vivo*).

The effect of resveratrol on glaucoma was analyzed with different animal cells such as pig and rat cells. Luna et al. (2009) investigated, in pig cells, the effect of oxidative stress on trabecular mesh markers. This study was conducted by administering 25µM resveratrol every 3 days for 15 days to the animals. The study concluded that resveratrol has an antiapoptotic and antioxidant effect that would prevent damage of the trabecular meshwork

Another *in vitro* research study was carried out by Anekonda et al. (2008) in which they set out to investigate autoimmune diabetic retinopathy, and the effects of resveratrol against apoptosis induced by retinal pigment epithelial antibodies. The conclusion of this research was that resveratrol may act to prevent apoptosis induced by oxidative stress by protecting cells from the pigment epithelium of the retina.

In vivo studies have recently have been published due to the increased interest in dissecting the biological effects of resveratrol. As a previously indicated, most of the *in vivo* studies have been conducted on laboratory animals.

Kubota et al (2010) worked with mice, and they investigated the effect of resveratrol as a protector against retinal light-induced degeneration. The main result obtained was that resveratrol appeared to attenuate the degenerative effect caused by light exposure. Based on this result, the authors proposed that resveratrol treatment could be a novel therapeutic approach to light-induced retinal degeneration.

Prihan et al (2015) also investigated the protection of retinal ganglion cells in glaucoma disease. The authors worked with riluzole and resveratrol and they were able to show a neuroprotective effect but the exact mechanism by which riluzole and resveratrol exerted this effect could not be demonstrated.

Another study on the neuroprotective effect of resveratrol was done by Lindsey et

al (2015). In this study, the long-term effect of resveratrol on the loss of dendrites from retinal ganglion cells was analyzed. This study confirmed the neuroprotective effect of resveratrol

The studies of glaucoma were focused on how to decrease intraocular pressure. In this regard, Razali et al (2015) used rats as the basis of their research to which SIOH was given to generate ocular hypertension. Rats were treated with resveratrol for 21 days, a period of time long enough to assert the hypotensive effects of resveratrol.

The diabetic retinopathy was also investigated, one of these studies was conducted by Soufi et al (2012). In their study, the authors sought to ascertain the effect of resveratrol on oxidative stress, nuclear factor activity and rate of apoptosis in rats with diabetic retinopathy. The results obtained concerning the effect of resveratrol involved, in part, a loss of weight in diabetic rats and decreased insulin amount.

Cataract has been the least investigated eye disease with respect to resveratrol effects. Hong-Min Want et al (2014) wanted to find out how resveratrol affects crystalline cells in diabetic rats, and the conclusion was that there was less opacification in the animal groups treated with resveratrol.

The human investigations have been scarce to date. One of such works is based on three octogenarians with AMD that was recently published. In this study, the authors wanted to investigate the functional enhancement of the degenerated retina using resveratrol. The conclusion of the research is that resveratrol has an ability to protect stem cells from the retina thus helping to renew tissues when there is tissue damage.

In humans, resveratrol is well absorbed when taken orally, but its bioavailability is low because of its rapid metabolism, which results in very low levels of resveratrol in both tissues and blood.

It is also photosensitive, easily oxidized so that different formulations are being investigated to stabilize and protect resveratrol from degradation by improving its bioavailability and facilitating sustained release at specific locations. The bioavailability of the compound is also age and gender-dependent.

To improve the compound bioavailability, a micronized resveratrol formulation was designed (SRT501) that is believed to increase the area of intestinal absorption. To increase solubility, cyclodextrin were used to allow controlled release of the desired compounds. In the specific study with cyclodextrins and resveratrol, it was concluded that this system increased the bioavailability of resveratrol and its anti-oxidant effect.

The precise mechanism of action of resveratrol on ocular cell types remains largely undeciphered. To determine a mechanism of action we must know whether its effect on cells is mediated by receptors on the ocular surface or through intercellular targets. The mechanism of action of resveratrol involves different molecular targets, in which its activity results in several complementary actions of different biochemical pathways.

The steps of the mechanism of action of resveratrol, in which antibodies cause death of retinal cells, may involve the following stages:

1. Antibodies enter the cell by endocytosis
2. This induces an increase in intracellular calcium levels
3. . It also triggers mitochondria-mediated apoptotic cell death
4. Resveratrol blocks the inflow of intracellular Ca and the entrance of "BAX" from the cytoplasm to the mitochondria
5. This prevents the activation of caspase-3 and cell death

The chemical alternatives and different resveratrol administration methods include the use of methylated analogues of resveratrol that show biological activities similar to those of resveratrol but with a greater bioavailability because they are transported more easily to the interior of the cells and are more resistant to degradation. Chemical derivatives of resveratrol, like pterostilbenes, have been generated which increase the effective resveratrol concentration in cells and result in greater bioavailability and subsequent stronger effects.

Another chemical alternative, to improve oral absorption and bioavailability, is the new release system in which resveratrol is mixed together with polysorbate and glycerol dioleate, resulting in a 10-fold higher plasma concentration of resveratrol. Nanometric colloidal carriers have been studied for sustained and more efficient release. Ca-pectin and Zn-pectin systems have also been investigated for specific release of large amounts of resveratrol in the intestinal tract.

In summary, resveratrol has a wide range of effects on physiologically important tissues. In particular, it appears to have antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective roles as seen in laboratory animals and the few research studies involving human patients. The results of animal studies are encouraging on the positive effect of resveratrol on eye diseases but human studies are not yet enough (quantitatively and qualitatively) to allow any reliable conclusion to be derived. These studies are also hampered by the inherent low bioavailability and rapid metabolism of resveratrol. In spite of the great potential of resveratrol to maintain ocular health and treat ocular disorders, further detailed studies are needed, particularly clinical studies with humans, to scientifically validate its physiological effects.

1. Polifenoles

Los polifenoles presentan una estructura molecular caracterizada por la presencia de uno o varios anillos fenólicos (Tabla 1). Estos compuestos se encuentran principalmente en plantas.

Se pueden clasificar según el número de anillos fenólicos que poseen y de los elementos estructurales que presentan estos anillos. Los más importante son: ácidos fenólicos, estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides.

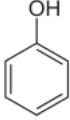
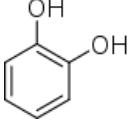
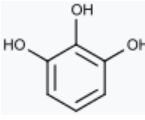
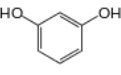
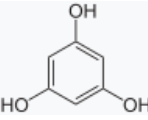

					
Fenol	Pirocatecol	Pirogalol	Resorcinol	Floroglucinol	Hidroquinona
Ejemplos: ligninas derivadas de ácido cumárico,	Ejemplos: catequina quercetina y ésteres de hidroxitiros ol	Ejemplos: taninos, miricetina, ligninas derivadas de alcohol	Ejemplos resveratrol	Ejemplos: flavonoides	Ejemplos: arbutina

Tabla 1 Distribución de los tipos de polifenoles según el tipo y número de subcomponentes fenólicos. Arranz F. Saura-Calixto, S. Shaha, y P. Kroon (2009) High Contents of Nonextractable Polyphenols in Fruits Suggest That Polyphenol Contents of Plant Foods Have Been Underestimated".

Journal of Agricultural and Food Chemistry

Los grupos fenólicos son el grupo más extenso de sustancias no energéticas presenten en los alimentos. Estos son capaces de modular la actividad mediante diferentes enzimas para interferir en mecanismos de señalización y en distintos procesos celulares, esto se debe en parte por sus características fisicoquímicas que permiten actuar en distintas reacciones metabólicas celulares de óxido-reducción. (Quiñones M., et al (2012))

2. Un polifenol con aplicaciones terapéuticas: resveratrol

El resveratrol (3,4',5 trihidroxi-*trans*-estilbeno, (nombre IUPAC, 5-[(E)-2-(4-hidroxifenil)etenil]benceno-1,3-diol)) es un derivado del fenol natural, y una fitoalexina. Consta de dos anillos aromáticos conectados a través de un enlace C=C, por lo que nos encontramos con dos formas distintas, una modo -cis y otra modo *trans*-resveratrol (Figura 1). (Langcake, P., et al (1977))

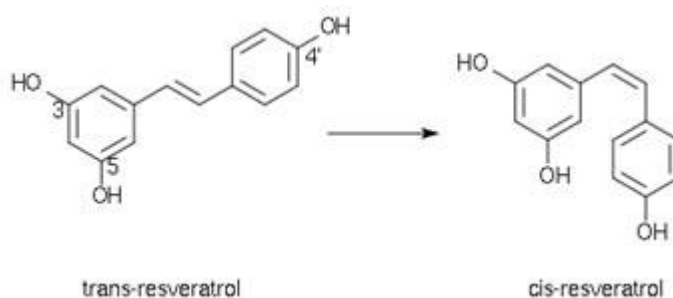


Figura 1 Configuraciones *cis* y *trans* del resveratrol- Cottart C.H., et al (2010), Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res*.

La forma predominante que encontramos en los alimentos es el *trans*-resveratrol, a pesar de que muchos vinos contienen una cantidad importante de la forma *cis*-. (Guerrero R.F., et al (2009)) En la tabla 1 se muestra el contenido en resveratrol de algunas bebidas y alimentos. (Baur, J.A., et al (2006))

Fuente	Concentración del <i>trans</i> -resveratrol
Vino tinto	0,1-14,3 µg/mL
Vino blanco	<0,1-2,1 µg/mL
Zumo de arándanos	~0,2 µg/mL
Uvas	0,16-3,54 µg/g
Arándanos azules	Hasta ~0,032 µg/g
Arándanos	Hasta ~0,016 µg/g
Cacahuetes	0,02-1,92 µg/g
Cacahuetes cocidos	5,1 µg/g
100% Crema de cacahuete	0,65 µg/g (media)
<i>Polygonum cuspidatum herb</i> (Suplemento)	1 /g

Tabla 2 Concentración estimada de *trans*-resveratrol en diferentes fuentes.- Baur, J.A.; Sinclair, D.A. (2006) Therapeutic potential of resveratrol: The *in vivo* evidence. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 5, 493-506

3. Enfermedades oculares

3.1. DMAE

La DMAE es una de las principales causas de ceguera en personas mayores de 65 años de edad, y se detectan más casos en mujeres que en hombres. Afecta a la mácula que está localizada en el centro de la retina que nos permite ver los pequeños detalles.

Dividimos la DMAE en dos grupos, la DMAE “húmeda” o “exudativa” y la forma “seca” o “atrófica” (Figura 2). La forma seca se caracteriza por la degeneración del epitelio pigmentario macular, coriocapilaris y células fotorreceptoras. Se ve un cúmulo de drusas (lipofuscina) en las fases iniciales que pueden variar de tamaño y número, este proceso puede progresar a la DMAE seca avanzada donde se ve un aumento de número y tamaño de las drusas, junto con un deterioro de las células sensibles a la luz y el tejido circundante de la mácula. También se produce una neovascularización coroidea (CNV), estos vasos expulsan líquido y sangre deteriorando la percepción de las formas dañando el epitelio pigmentario de la retina (RPE). (Maryam M., et al (2013))

La diferencia más característica de la DMAE seca y húmeda es que esta última no se divide en fases, puede progresar rápidamente y dañar la mácula causando una pérdida de visión central, si no se trata puede llegar a causar un tejido cicatrizante y una pérdida irreversible de la visión. (The science of AMD)



Figura 1 Fondo de ojo con DMAE húmeda a la izquierda y DMAE seca a la derecha. Centro oftalmológico Barraquer

3.2 Glaucoma

Entendemos como glaucoma una pérdida progresiva de células ganglionares de la retina (RGC) y cambios característicos en el tejido nervioso neuroretiniano del nervio óptico (NO) junto con una disminución del campo visual (CV). Esta retinopatía constituye una de las principales enfermedades de ceguera irreversible en todo el mundo.

El método de estudio del glaucoma se basa en diversas pruebas, para poder clasificar al paciente de sospechoso o no, se realiza la tonometría y la paquimetría la cual nos dará una visión objetiva de la presión intraocular (PIO) cuyos valores de normalidad son entre 10-21mmHg. Además es importante la historia familiar para un diagnóstico precoz.

Las pruebas para mantener un control una vez diagnosticado glaucoma son: campimetría visual y tomografía de coherencia ocular (TCO). En la campimetría se observa una disminución del campo visual comenzando desde el cuadrante superior nasal, en forma de arco (Figura 3).

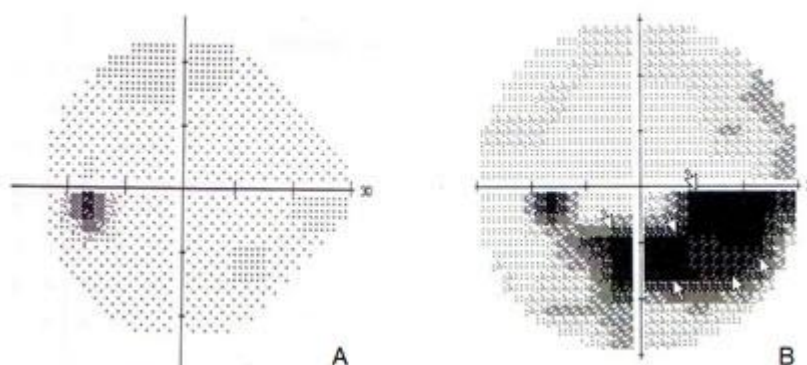


Figura 2 Campo visual normal (A) y campo visual alterado por glaucoma (B). [Tomado de Marta J. (2014) Patologías frecuentes, Superficie ocular y glaucoma SOCV]

Los métodos para tratar la enfermedad son las gotas hipotensoras oculares, la trabeculoplastia con láser y la cirugía. (Charles W. McMonnies (2016))

3.3 Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una microangiopatía que afecta a la vascularización retinal debido a un mal control metabólico de glucosa en sangre que genera una respuesta inflamatoria, la isquemia, y una progresiva degeneración de las células del RPE que conlleva a una pérdida de visión.

La RD es la principal causa de ceguera en personas de edad avanzada. Es una enfermedad que en sus primeras etapas es asintomática, lo que significa que al principio de la enfermedad no tienen síntomas visuales hasta que progresa a fases más severas cuando el daño es mayor.

La RD está asociada a la diabetes, nos encontramos que el 100% de personas diagnosticadas con diabetes tipo 1 se ven afectadas por RD y el 60% de aquellas personas con diabetes tipo 2 adquieren RD.

Afortunadamente, si se diagnostica y se trata a tiempo la RD se puede reducir el riesgo de ceguera

Podemos dividir en 5 niveles la RD según la afectación:

- Sin retinopatía aparente: no se observan en el examen oftalmológico signos aparentes.
- Retinopatía no proliferante leve: se encuentran solo microaneurismas retinianos, estos son dilataciones de la pared de los capilares, que se presentan como puntos rojos muy delimitados.
- Retinopatía diabética no proliferante moderada: se observan hemorragias retinianas en número inferior a 20, además de exudados duros o lipídicos y blandos o algodonosos, los exudados son depósitos lipídicos intrarretinianos profundos de color amarillento brillante y bien definido. Pueden aparecer formando un anillo en torno a un foco de microangiopatía diabética con microaneurismas. Los exudados blandos o algodonosos son engrosamientos isquémicos de la capa de fibras nerviosas, de forma más redondeada de bordes más difusos y color blanco, tapan los vasos retinianos. También se observa que el trayecto venoso parece sinuoso y en ocasiones bifurcado (Figura 4).



Figura 3 Fondo de ojo de una RD no proliferante moderada con micro aneurismas, micro hemorragias y exudados. Aliseda D, Berástegui L (2008) An. Sist. Sanit. Navar. Vol. 31, Suplemento 3

- Retinopatía diabética no proliferante severa: mediante el examen de fondo de ojo se observan los siguientes signos: hemorragias intrarretinianas severas en número superior a 20, dilataciones venosas, anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA) bien definidas en un cuadrante, IRMA son vasos finos tortuosos anormales (Figura 5). El riesgo de progresión a RD proliferante es del 50,2% en un año.



Figura 4 Fondo de ojo de una RD severa con micros hemorragias en los cuatro cuadrantes, exudados y micro aneurismas. D. Aliseda, L. Berástegui (2008) An. Sist. Sanit. Navar. Vol. 31, Suplemento 3

- Retinopatía diabética proliferante: afecta a toda neovascularización retiniana o papilar bien definido y/o hemorragia vítrea o prerretiniana extensa, neovascularización papilar y proliferación fibrovascular (Figura 6). (Aliseda D. et al (2008))

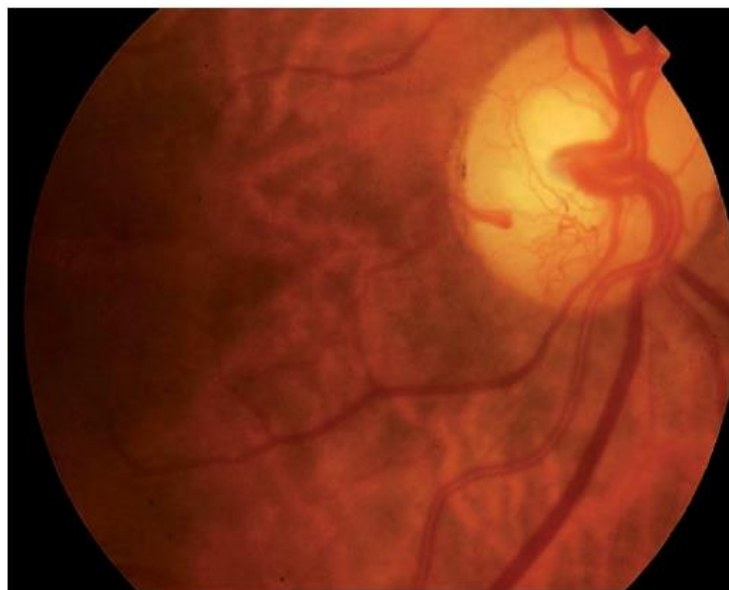


Figura 5 Fondo de ojo de una RD proliferante donde hay neovasos papilares. D. Aliseda, L. Berástegui (2008) An. Sist. Sanit. Navar. Vol. 31, Suplemento 3

La manera en cómo la diabetes afecta a la retina es mediante el incremento de las especies de oxígeno reactivo (*reactive oxygen species*, ROS) y el sistema de defensa antioxidante se ve comprometido. Este aumento crea una anomalía en el metabolismo, también pueden producir ROS. Una exposición mantenida a ROS daña las mitocondrias y compromete el sistema de transporte de electrones (ETC) por lo que el ADN mitocondrial (ADNmt) se daña, esto crea un círculo vicioso en el que ROS continúa propagándose. (Renu A. et al (2015))

3.4 Cataratas

La catarata es la opacidad del cristalino, es la enfermedad ocular de mayor prevalencia en el mundo en personas de entre 65-75 años, con una tendencia a aumentar en la próxima década. No se ha encontrado ningún tratamiento preventivo para la afectación, lo que se realiza es una cirugía ocular.

En la cirugía se sustituye el cristalino por una lente intraocular (LIO). La LIO puede ser mono focal, que permite una visión correcta de lejos sin necesidad de una graduación posterior, pero que de cerca necesita una adición para poder ver. También están las LIO progresivas con las que el paciente no necesita ningún tipo de corrección posterior. (Miguel O. Mokey Castellanos et al (1999))

La catarata puede desarrollarse por diversos motivos: ancianidad, diabetes, distrofia miotónica, dermatitis atópica, cuadros secundarios a una intoxicación medicamentosa, procesos traumáticos, alteraciones del desarrollo, etc.

La catarata se divide en diferentes tipos según:

- Su etiología
 - a. Alteraciones del desarrollo: hay una alteración del crecimiento de las fibras lenticulares, disminuyendo la transparencia del cristalino.
 - b. Adquiridas: puede ser debido a muchas causas como traumas, alteraciones metabólicas, tóxicas, etc.
- Localización de la opacidad
 - a. Catarata subcapsular: anterior, debajo de la capsula del cristalino.
 - b. Catarata nuclear: localizada en el núcleo del cristalino, asociado a miopía.
 - c. Catarata cortical: opacidad periférica del cristalino.
 - d. Catarata en "árbol de Navidad": los depósitos se localizan en la corteza profunda, núcleo de cristalino.
- Grado de madurez:
 - a. Catarata inmadura: opacidad dispersa, hay zonas transparentes.
 - b. Catarata en evolución: formación inicial pero no afecta totalmente al cristalino.
 - c. Catarata hipermadura: se produce por una deshidratación del cristalino, formando arrugas en la capsula.
 - d. Catarata Morgagniana: secundaria al hundimiento de la corteza.
- Según la edad de aparición:

- a. Congénita: presente en recién nacidos, generado por una mutación genética autosómica dominante.
- b. Infantil: secundaria a infecciones como la rubeola.
- c. Juvenil: se presenta mediante lesiones oculares o uveítis.
- d. Presenil
- e. Senil: es la más frecuente, presente en la mayoría de personas de más de 50 años.
- Enfermedades sistémicas:
 - a. Diabetes: lesión bilateral y secundarias a la sobrehidratación.
 - b. Dermatitis atópica: presencia de lesión subcapsular posterior o anterior.
 - c. Distrofia miotónica: hay gránulos policromáticos estrellados.
 - d. Neurofibromatosis tipo II: genera catarata subcapsular posterior o anterior.
- Cataratas secundarias: son como resultado de lesiones oculares previas como la uveítis anterior crónica, glaucoma de ángulo cerrado congestivo agudo, miopía alta.
- Cataratas tóxicas: generada por corticoides sistémicos genera la opacificación en la región subcapsular posterior. (Rodríguez Poma W.R. et al (2012))

4. Efecto del resveratrol en enfermedades oculares

4.1 Estudios *in vitro*

Este tipo de estudios se refieren experimentos en tubo de ensayo o fuera de un organismo vivo

Además Luna et al. (2009) investigaron los efectos del resveratrol sobre células TM porcinas primarias confluentes, añadiendo 25µM de resveratrol en DMSO cada 3 días durante 15 días. Las células se sometieron a estrés oxidativo crónico (40% de O₂). Los autores encontraron que el resveratrol disminuía eficazmente la producción de ROS intracelular junto con marcadores inflamatorios, además de una disminución de la expresión de la galactosidasa celular asociada a senescencia, que nos encontramos comúnmente inducida por estrés crónico. El estudio concluyó que el resveratrol puede tener un efecto anti-apoptótico y anti-oxidante significativo que prevendría los daños en la malla trabecular.

Anekonda T.S. et al (2008) en sus investigaciones sobre las retinopatías autoinmunes, querían averiguar los efectos del resveratrol contra la apoptosis inducida por los anticuerpos de las RPG. Trabajaron con un cultivo de células retinales añadiendo 40µM de resveratrol en presencia de anticuerpos anti-recoverina (Rec-1), anti-enolasa (Enol-1) e inmunoglobulinas purificadas normales.

Cuando las células fueron expuestas a los anticuerpos sobrevivieron un 30-55% más de células tratadas con resveratrol que las no tratadas.

Según estos autores, el efecto del resveratrol en la retina es de prevención de la apoptosis inducida por el estrés oxidativo y por el yodato sódico, el resveratrol protege las células del RPE de la apoptosis inducida por los anticuerpos autoinmunes.

4.2 Estudios *in vivo*

4.2.1 En animales

En las últimas décadas la investigación realizada *in vivo* en animales ha crecido exponencialmente y los resultados han ayudado a aumentar el conocimiento acerca de la acción del resveratrol.

Kubota et al. (2010) trabajaron con ratones a los que administraron 50mg/kg de resveratrol durante 5 días. Estudiaron el efecto del resveratrol como protector de las células del RPE contra la degeneración de la retina producida por la luz, mediante la inversión de la activación de la proteína activante de la retina-1 (AP-1) y la inhibición de la sirtuina-1 desacetilasa dependiente de NAD (SIRT1). La proteína AP-1 regula la proliferación celular y la apoptosis, y la SIRT1 contribuye a la regulación celular.

Se obtuvo que el efecto del resveratrol en ratones con exposición a la luz produjera una supresión significativa de los parámetros patológicos inducidos por la luz. Por lo que los autores sugirieron la utilización del resveratrol como un agente terapéutico para prevenir la degeneración de la retina relacionada con daños leves.

También es importante la neuroprotección de las células ganglionares de la retina (*retinal ganglion cells*, RGCs) en el glaucoma. Prihan et al. (2015) investigaron los efectos la administración de riluzol y resveratrol, solos o en combinación, en ratas con glaucoma.. El estudio concluyó que tanto el riluzol como el resveratrol tienen un efecto neuroprotector significativo en las RGCs en modelos experimentales de glaucoma, con una mayor eficacia si se usan a la vez, ya que encontraron una mayor supervivencia de RGCs. Además se aclaró que es más eficaz en tratamiento del glaucoma en fase temprana que el tratamiento tardío. Sin embargo, no se demostró el mecanismo exacto por el cual el riluzol y el resveratrol tienen efecto neuroprotector.

Otro estudio sobre la neuroprotección del resveratrol fue el de Lindsey et al. (2015), quienes investigaron el efecto de la suplementación con resveratrol a largo plazo sobre la pérdida de dendritas del RGCs después de la lesión del nervio óptico (NO). Tras tres semanas de la trituración del NO, los ratones que recibieron el tratamiento contenían una supresión de la proteína inmunoglobulina (BiP), un aumento de la proteína homóloga C (CHOP) y la reducción en la X-box nuclear de unión a la proteína-1 (XBP-1). Este estudio reafirma el mecanismo neuroprotector del resveratrol en las dendritas del RGC.

Varios estudios se basaron en la medida de la hipertensión ocular generada por esteroides (*steroid-induced ocular hypertension*, SIOH), en los que se observó un aumento de la deposición extracelular en la malla trabecular. Esto sería debido a una mayor resistencia en las vías de salida del humor acuoso. Uno de estos estudios fue el de Razali et al. (2015), donde se trataron a ratas con SIOH con un tratamiento tópico de *trans*-resveratrol, se les administró el resveratrol durante 21 días, tiempo que fue suficiente para poder afirmar los efectos hipotensivos oculares del resveratrol en ratas con hipertensión ocular. La primera conclusión fue que la PIO disminuía considerablemente en ratas con SIOH debido a la activación de los receptores de adenosina A1, que conduce a una mayor actividad de la metaloproteinasa de la matriz (MMP), lo que da una acción agonista en los receptores de adenosina A1.

En un estudio con ratas sobre la diabetes, Soufi et al (2012) investigaron la efectividad del resveratrol sobre el estrés oxidativo, la actividad del factor nuclear y la tasa de apoptosis en la retinopatía diabética. A dos grupos de ratas les indujeron diabetes mediante inyección de estreptozotocina. Disponían para el estudio de 4 grupos de ratas: a) control normal, b) control diabético, c) ratas normales tratadas con resveratrol y d) ratas diabéticas tratadas con resveratrol.

La cantidad de resveratrol administrada de manera oral era de 5mg /kg. Los resultados que obtuvieron fueron una pérdida de peso en las ratas diabéticas, siendo menor en las que eran tratadas con resveratrol, hiperglucemia en los grupos con diabetes pero de manera inferior en los grupos tratados con resveratrol, la concentración de insulina de los dos grupos con diabetes fue significativamente menor que la del grupo control normal.

En otra investigación relacionada con las cataratas, Hong-Min Wang et al (2014) quisieron descubrir como afectaba el resveratrol las células del cristalino en ratas diabéticas. Trabajaron con 85 ratas, que dividieron en 4 grupos: (A) grupo control, (B) grupo con catarata diabética, (C) grupo de ratas con cataratas tratadas con 100 mg/kg de resveratrol y (D) ratas tratadas con 20 mg/kg de resveratrol. Como resultado se observó una opacificación menor en los grupos (C) y (D). Esto indicaría que la progresión de la catarata en ratas diabéticas se puede controlar con el resveratrol eficazmente y su efecto está relacionado con la dosis.

4.2.2 En humanos

A pesar del gran número de estudios preclínicos realizados en animales, sobre todo en roedores, las investigaciones y los estudios sobre los potenciales beneficios del resveratrol en seres humanos son escasos.

En un estudio basado en tres octogenarios con DMAE, Richer et al. (2014) investigaron la mejora de la estructura y la función de la retina utilizando como suplemento nutricional. Longevinex, este suplemento contiene 100mg micronizado/micro encapsulado de *trans*-resveratrol y se administró 1 cápsula al día.

Se observó a corto plazo un anti-VEGF, una mejora de la estructura de la retina, de la RPE, un mejor flujo sanguíneo coroideo además de una amplia gama de

beneficios para la salud ocular, visual y sistémica. En la DMAE, se pudo observar una renovación mitocondrial y un EPR más brillante y plano. Las mejoras visuales también fueron importantes: mayor agudeza visual, mejor sensibilidad al contraste y una recuperación acelerada del resplandor foto-estrés.

Otro efecto del resveratrol es la capacidad de proteger las células madre de la retina, lo que produce una mayor renovación de los tejidos cuando hay daños tisulares. (Richer et al. (2014))

<i>In vitro</i>	Animal	Enfermedad	Degeneración de la retina producida por la luz		Retinopatía autoinmune	Glaucoma
		Cantidad de RES	50 mg / kg		40µM	25µM
		Animal	Ratones		-	Cerdo
		Resultado	El RES previene la degeneración de la retina		El resveratrol tiene un efecto protector sobre las RPE de la apoptosis inducida por anticuerpos autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> RES puede tener un efecto anti-apoptótico y antioxidativo Previene las alteraciones de la malla trabecular
<i>In vivo</i>	Animal	Enfermedad	Retinopatía diabética	Glaucoma	Glaucoma	Glaucoma
		Cantidad de RES	5mg /kg	Tratamiento tópico	7mg/kg	10 mg/kg
		Animal	Ratas	Ratas	Ratas	Ratas
		Resultado	<ul style="list-style-type: none"> Control de peso Control glucémico Control insulina 	Disminución de la PIO	Efecto protector sobre las dendritas del RGC.	El riluzol y el resveratrol tienen un efecto neuroprotector sobre las RGC
	Humanos	Enfermedad	DMAE			
		Cantidad de RES	100 mg micronizado/microencapsulado			
		Resultados	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora en la estructura de la retina - Mejora en la visión 			

Tabla 3 Resumen de los efectos del resveratrol en diferentes enfermedades.

4.3. Metabolismo y biodisponibilidad

La definición de biodisponibilidad hace referencia a “la proporción de nutrientes que se digieren, se absorben y se metabolizan a través de las rutas metabólicas habituales de asimilación” (Quiñones M. et al (2012))

En los seres humanos el *trans*-resveratrol se absorbe bien (~75%), sobre todo transepitelial (~1%) cuando se adquiere de forma oral. Su biodisponibilidad es relativamente baja debido a su rápido metabolismo en el intestino y en el hígado obteniendo unos niveles muy bajos tanto intracelularmente como en plasma, lo que resulta una complicación a la hora de que alcance unas concentraciones eficaces en sangre y en los tejidos. (Goldberg D.M., et al (2003))

Además es fotosensible, se oxida fácilmente y presenta características farmacocinéticas desfavorables. Por todo ello, se están realizando estudios con el objetivo de obtener formulaciones que estabilicen y protejan al resveratrol de la degradación, y mejore tanto su solubilidad como biodisponibilidad. Es particularmente interesante lograr una liberación sostenida y poder transportarlo a localizaciones específicas. (Walle, T. et al (2011))

La biodisponibilidad del resveratrol también depende de la edad y del género. (Nunes, T. et al 2009)

Las investigaciones sobre la absorción del resveratrol, Goldberg D.M., et al (2003) comprobaron la absorción de tres constituyentes: resveratrol, catequina y quercetina administrados de forma oral a 12 sujetos sanos durante 4 semanas mediante vino blanco, zumo de uva y zumo de verduras. Las concentraciones de cada polifenol eran: resveratrol 25 mg/70kg, catequina 25 mg/70 kg y quercetina 10 mg /70 kg.

Como resultados obtuvieron que la absorción del resveratrol fue la más eficiente según la concentración sérica máxima y la excreción urinaria de 24h (16-17% de la dosis consumida), la catequina fue la más pobre de excreción de 24-h de orina 1,2% -3,0% de la dosis consumida y la quercetina la intermedia con una excreción de 24 h de orina de 2,9% -7,0% de la dosis consumida.

Howell L.M, et al (2011) tenían como propósito de su estudio evaluar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de la formulación de resveratrol micronizado (SRT501).

Se realizó una prueba administrando a seis individuos 5g de resveratrol micronizado y tres recibieron placebo durante 14 días a pacientes con cáncer de colon rectal y metástasis hepáticas, llegaron a la conclusión de que su consumo durante 14 días puede ser bien tolerado en pacientes con colon rectal, el Cmax para SRT501 fue 3,6 veces superior a la reportada para dosis equivalentes al resveratrol no micronizado y se obtuvo concentraciones medibles (0.22-12.4 µM) de resveratrol en el tejido del tracto gastrointestinal.

Esta formulación micronizada junto con polifenoles dirigidos por enzimas, tales como citocromo P450 (CYP), UDP Glucuronosiltransferasa (UGT) y sulfotransferasa (SULT) se utilizó para aumentar la biodisponibilidad del

transresveratrol libre. Además descartaron la administración oral para evitar el metabolismo gastrointestinal y hepático. (Amri A. et al (2012))

Para aumentar la solubilidad se realizaron investigaciones sobre el resveratrol con ciclodextrinas. Las ciclodextrinas permiten una mayor solubilidad de los fármacos hidrofóbicos formando polímeros que se usan para el control de la liberación de diferentes sustancias.

La ciclodextrina se transforma en varias mezclas amórficas de diferentes isómeros, lo que ayuda a aumentar la biodisponibilidad de sustancias poco solubles, como el resveratrol. En un estudio donde se utilizó la β -ciclodextrina y el resveratrol, se descubrió cómo el efecto antioxidante era mayor en la formulación que contenía β ciclodextrina. (Teng Ma, et al (2014))

4.4 Mecanismo de acción

Para poder determinar el mecanismo de acción del resveratrol debemos saber si su efecto en las células es mediado por receptores de la superficie celular o a través de dianas intercelulares.

El resveratrol presenta varios mecanismos de acción que implican la interacción con diferentes dianas moleculares como cicloxigenasas, reductasas ribonucleótidas y DNA polimerasas. Por lo que se refiere a su actividad, ésta se explica como un resultado de varias acciones complementarias en diferentes rutas bioquímicas. (Teng Ma, et al (2014))

Al ser el resveratrol un compuesto hidrófobo se absorbe fácilmente por las células epiteliales intestinales y hepatocitos.

Se ha demostrado que el resveratrol se absorbe rápidamente, tanto en estudios con humanos *in vivo* como en estudios de cultivos celulares *in vitro*, y que se conjuga para formar resveratrol glucoronido y sulfato de resveratrol.

La figura 7 muestra como los ⁽¹⁾ anticuerpos entran en la célula por endocitosis e ⁽²⁾ induce el aumento de los niveles de calcio intracelular, que a su vez, desencadena la mitocondria mediada por la muerte celular apoptótica. ⁽³⁾ El resveratrol bloquea la afluencia de calcio intracelular y la entrada de "BAX" desde el citoplasma a las mitocondrias, que ⁽⁴⁾ posteriormente previene la activación de caspasa-3 y la muerte celular. (Thimmappa S. Anekonda et al (2008))

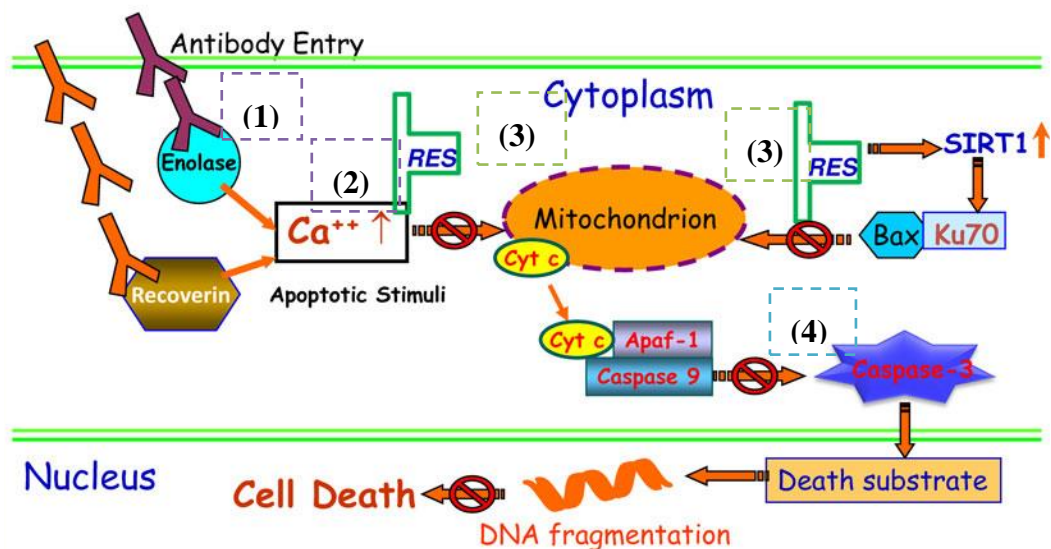


Figura 6 Mecanismo de acción del resveratrol donde los anticuerpos causan la muerte de las células retinianas. Shiraga S. et al (2002) Mechanism of cancer associated retinopathy (CAR) syndrome: anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway.

5. Alternativas químicas y de administración del resveratrol

5.1 Análogos metilados del resveratrol

Estos análogos poseen actividades biológicas similares al resveratrol, pero presentan una mayor biodisponibilidad debido a que son fácilmente transportados al interior de las células y son más resistentes a la degradación. (Teng Ma et al (2014))

Se ha demostrado que una exposición sistémica a pterostilbenos, derivado dimetilado del resveratrol, durante 14 días produce una elevación significativa de la concentración en comparación con una administración similar de resveratrol.

El pterostilbenos tiene un incremento de biodisponibilidad de hasta 7 veces superior al resveratrol.

Para mejorar la biodisponibilidad del resveratrol se ha investigado tres derivados de estilbeno, que reducen la modificación de la estructura del resveratrol para disminuir la glucuronidación que se produce en el metabolismo. Se tratan de derivados del resveratrol con sustituyentes hidroxilo, nitrógeno aromático y carboxilo. (Shraddha D. Rege et al (2014))

5.2 Nuevos sistemas de liberación

Amiot et al (2013) trabajaron con una forma galénica soluble de polvos naturales de resveratrol (40mg) disueltos en polisorbato 20 y un dioleato de glicerina-3-dioleato. Como resultado obtuvo una mejora significativa de la absorción oral del *trans*-resveratrol y la biodisponibilidad (+780%).

Si comparamos una dosis de resveratrol de 40mg con una dosis de esta mezcla produce una concentración en plasma de resveratrol 10 veces superior.

Das et al (2010) investigaron los sistemas formados por uniones Ca-pectina y Zn-pectina, podrían ser utilizados para conseguir una liberación específica al final del tracto gastrointestinal, mediante un encapsulamiento de una gran cantidad de resveratrol y una liberación retardada.

En otra investigación, Frozza et al (2010) estudiaron con ratas sanas, a estas se les distribuyó por vía intraperitoneal resveratrol en nano cápsulas de núcleo lipídico y se analizó el tamaño de la partícula, la polidispersidad y el potencial zeta. Obtuvieron que estas cápsulas aumentaron la concentración de *trans*-resveratrol en el tejido cerebral, hígado y el riñón.

6. Conclusiones

El resveratrol es un polifenol al que se atribuyen diferentes efectos beneficiosos para la salud: neuroprotector, anti-oxidante, anti-inflamatorio entre otros. En diversas investigaciones se ha observado que ejerce un papel importante para prevenir las patologías y para disminuir sus signos y síntomas, pero la mayoría de investigaciones están realizadas *in vitro* o en animales como ratas, conejos o cerdos, hay pocos estudios en humanos.

En el glaucoma el resveratrol disminuye la PIO y tiene un efecto anti-apoptótico de manera que previene los daños de la malla trabecular, en la RD el resveratrol protege las células del EPR previniendo también la apoptosis. En otra investigación realizada con ratas diabéticas, se observó que la administración de resveratrol disminuyó el peso de las ratas y disminuyó la insulina en sangre. En la DMAE el resveratrol ejerce un papel neuroprotector de las células ganglionares de la retina y en las cataratas disminuye la opacidad del cristalino.

Las investigaciones en humanos sobre la DMAE en octogenarios obtuvieron que el resveratrol proteja a las células madre de la retina ayudando a la renovación de los tejidos cuando hay daños tisulares.

A pesar de los numerosos resultados positivos, son necesarios más estudios en humanos ya que debería intentar mejorarse su biodisponibilidad y prevenir su rápido metabolismo. También sería interesante investigar su efecto combinándolo con otros medicamentos.

7. Abreviaturas

- DMAE: Degeneración macular asociada a la edad
- CNV: Neovascularización coroidea
- RPE: epitelio pigmentario de la retina
- RGC: células ganglionares de la retina
- NO: nervio óptico
- CV: campo visual
- PIO: presión intraocular
- OCT: tomografía de coherencia ocular
- RD: retinopatía diabética
- IRMA: anomalías microvasculares intrarretinianas
- RES: resveratrol
- ROS: especies de oxígeno reactivo
- ETC: sistema de transporte de electrones
- ADNmt: ADN mitocondrial
- LIO: lente intraocular
- VEGF: factores de crecimiento endotelial vascular
- AP-1: retina-1
- SIRT1: sirtuina-1 desacetilasa
- eFF2: factor de elongación eucariota 2
- α - β -gal: α -galactosidasa celular
- RGC: células ganglionares de la retina
- GSH: glutatión reducido
- MDA: malondialdehído
- SRT501: resveratrol micronizado
- UGT: Glucuronosiltransferasa
- SULT: sulfotransferasa

8. Bibliografía

- ❖ Aliseda D, Berástegui L (2008) Diabetic retinopathy *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2008 Vol. 31, Suplemento 3
- ❖ Amiot M.J, Romier B, Dao T.M, Fanciullino R, Ciccolini J, Burcelin R, Pechere L, Emond C, Savouret JF, Seree E. (2013). Optimization of trans-Resveratrol bioavailability for human therapy, *Biochimie*.
- ❖ Amri A., Chaumeil J.C., Sfar S., Charrueau C. (2012) Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J. Control. Release*, 158, 182–193.
- ❖ Anekonda, T.S., Adamus, G. (2008) Resveratrol prevents antibody-induced apoptotic death of retinal cells through upregulation of SIRT1 and ku70. *BMC Res.Notes*, 1, 122.
- ❖ Arranz F. Saura-Calixto, S. Shaha, y P. Kroon (2009) High Contents of Nonextractable Polyphenols in Fruits Suggest That Polyphenol Contents of Plant Foods Have Been Underestimated". *Journal of Agricultural and Food Chemistry*
- ❖ Baur, J.A.; Sinclair, D.A. (2006) Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug Discov*.
- ❖ Carlos Vicente Córdoba (2010) Enseñanza participativa de la asignatura bioproducción de metabolitos vegetales de interés industrial: Una experiencia con quince años de vida. *Reduca* (Biología). Serie Fisiología Vegetal.
- ❖ Charles W. McMonnies (2015) Glaucoma history and risk factor, *Elsevier Journal of Optometry*
- ❖ Cottart CH et al (2010), Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res*.
- ❖ Das S, Ng KY, Ho PC. (2010). Formulation and optimization of zincpectinate beads for the controlled delivery of resveratrol. *AAPS PharmSciTech*
- ❖ Doganay, S., Borazan, M., Iraz, M., Cigremis, Y. (2006) The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. *Curr. Eye Res*.
- ❖ Frozza R.L., Bernardi A., Paese K., Hoppe JB, da Silva T., Battastini A.M., Pohlmann A.R., Guterres S.S., Salbego C. (2010). Characterization of trans-resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules and tissue distribution studies in rats. *J Biomed Nanotechnol*.
- ❖ Goldberg, D.M., Yan, J., Soleas, G.J. (2003) Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin. Biochem*.
- ❖ Guerrero, R.F., Garcia-Parrilla, M.C., Puertas, B., Cantos-Villar, E. (2009) Wine, resveratrol and health: A review. *Nat. Prod. Commun*. 2009
- ❖ Howells, L.M., Berry, D.P., Elliott, P.J., Jacobson, E.W., Hoffmann, E., Hegarty, B., Brown, K., Steward,W.P., Gescher, A.J. (2011) Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (srt501) in patients with hepatic metastases—*Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics*. *Cancer Prev. Res*.
- ❖ Kubota, S., Kurihara, T., Ebinuma, M., Kubota, M., Yuki, K., Sasaki, M., Noda, K., Ozawa, Y., Oike, Y., Ishida, S., et al. (2010) Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am. J. Pathol*, 177, 1725–1731.

- ❖ Langcake, P.; Pryce, R.J. (1977) A new class of phytoalexins from grapevines. *Experientia*
- ❖ Lindsey, J.D., Duong-Polk, K.X., Hammond, D., Leung, C.K., Weinreb, R.N. (2015) Protection of injured retinal ganglion cell dendrites and unfolded protein response resolution after long-term dietary resveratrol. *Neurobiol. Aging*
- ❖ Losso, J.N., Truax, R.E., Richard, G. (2010) Trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.*
- ❖ Luna, C., Li, G., Liton, P.B., Qiu, J., Epstein, D.L., Challa, P., Gonzalez, P. (2009) Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells. *Food Chem. Toxicol.* 47, 198–204
- ❖ Maryam Mousavi, Richard A. Armstrong (2013) Genetic risk factors and age-related macular degeneration (AMD) *Journal of Optometry*
- ❖ Miguel O. Mokey Castellano¹ y Ángela Hernández Luis² (1999) Pseudofaquia de cámara posterior en cataratas de diversas etiologías, *Rev Cubana Oftalmol* v.12 n.2 Ciudad de la Habana
- ❖ Muñoz Quezada S., Olza Meneses, J., Gómez Llorente, C. (2010) Compuestos bioactivos de los alimentos de origen vegetal. En: A. Gil Hernández, M.D Ruiz López. *Tratado de nutrición: composición y calidad nutritiva de los alimentos*. Tomo 2. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana D.L.;
- ❖ Nunes, T., Almeida, L., Rocha, J.F., Falcao, A., Fernandes-Lopes, C., Loureiro, A.I., Wright, L., Vaz-da-Silva, M., Soares-da-Silva, P. (2009) Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects. *J. Clin. Pharmacol.*
- ❖ Pirhan, D., Yuksel, N., Emre, E., Cengiz, A., Kursat Yildiz, D. (2015) Riluzole- and resveratrol-induced delay of retinal ganglion cell death in an experimental model of glaucoma. *Curr. Eye Res.*
- ❖ Quiñones M., Miguel M. y Alexandre A. (2012) Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalari.*
- ❖ Renu A. Kowluru, Manish Mishra (2015) Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy, *Biochim Biophys Acta.*
- ❖ Richer, S., Patel, S., Sockanathan, S., Ulanski, L.J., II, Miller, L., Podella, C. (2014) Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. *Nutrients.*, 6, 4404–4420.
- ❖ Rodríguez Poma W.R. y Dra. Bustamante C. Gladys (2012) Cataratas, *Rev. Act. Clin. Med* v.19
- ❖ Sheu, S.J., Liu, N.C., Ou, C.C., Bee, Y.S., Chen, S.C., Lin, H.C., Chan, J.Y. (2013) Resveratrol stimulates mitochondrial bioenergetics to protect retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* , 54, 6426–6438
- ❖ Shiraga S, Adamus G. (2002) Mechanism of CAR syndrome: anti-recoverin antibodies are the inducers of retinal cell apoptotic death via the caspase 9- and caspase 3-dependent pathway. *J Neuroimmunol*
- ❖ The science of AMD *The angiogenesis foundation*
- ❖ Shraddha D. Rege, et all (2014) Neutoprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology, *Frontiers in Aging Neuroscience*

- ❖ Soufi, F.G., Mohammad-Nejad, D., Ahmadi, H. (2012) Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress—Nuclear factor kappa B—Apoptosis pathway. *Pharmacol. Rep.* 64, 1505–1514.
- ❖ Thimmappa S Anekonda and Grazyna Adamus (2008) Resveratrol prevents antibody-induced apoptotic death of retinal cells through upregulation of Sirt1 and Ku70, *BMC Research Notes*
- ❖ Walle, T. (2011) Bioavailability of resveratrol. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*
- ❖ Weikel, K.A., Chiu, C.J., Taylor, A. (2012) Nutritional modulation of age-related macular degeneration. *Mol. Asp. Med.*, 33, 318–375.