

Resveratrol: Die Geschichte geht weiter

Stéphane Quideau,* Denis Deffieux und Laurent Pouységu

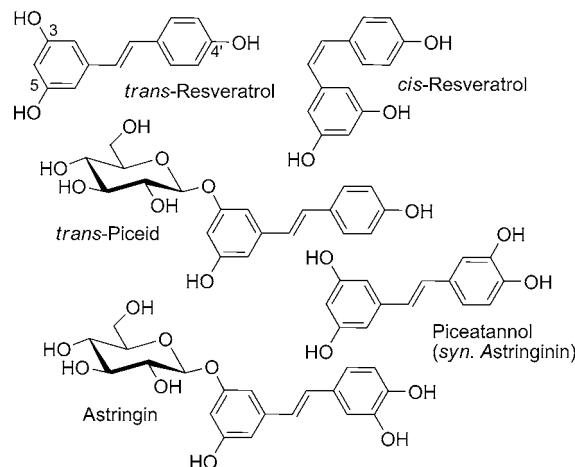
Bioorganische Chemie · Enzyme · Naturstoffe ·

Pflanzliche Polyphenole · Resveratrol

Resveratrol ist zweifelsohne das berühmteste pflanzliche Polyphenol, vor allem dank der Veröffentlichung von Frankel et al.^[1] aus dem Jahr 1993 über die hemmende Wirkung von Resveratrol auf die Oxidation menschlicher Lipoproteine, einen chemischen Prozess, der am Ausbruch von Atherosklerose beteiligt ist. Bereits frühere Studien^[2] hatten auf die mutmaßliche Rolle dieses Wein-Inhaltsstoffes bei der Absenkung des Fettspiegels verwiesen und damit das so genannte „französische Paradoxon“ untermauert – die Beobachtung eines geringeren Auftretens von Herzinfarkten bei Franzosen mit fettreicher Ernährung in Verbindung mit dem regelmäßigen Genuss von Rotwein.^[3] Trotz der deutlichen Mahnung Frankels, dass Resveratrol ein sehr viel schwächeres Antioxidans ist als die Flavonoide Quercetin und Epicatechin, die im Rotwein in viel höheren Konzentrationen gefunden werden,^[1] war es das Resveratrol, das Wissenschaftler in den Bann zog.

Resveratrol (3,5,4'-Trihydroxystilben) gehört zur Unterklasse der Polyhydroxystilbene pflanzlicher Polyphenole.^[4] Es ist ein natürliches Pflanzenantibiotikum (oder Phytoalexin), das über einen gemischten Phenylpropanoid/Polyketid-Biosyntheseweg produziert wird. Der Großteil seiner biologischen Aktivitäten wurde dem *trans*-Isomer zugeschrieben. Das *cis*-Isomer kommt aber ebenfalls in der Natur vor, ebenso wie das Glucosid Piceid (*cis*- und *trans*-Isomere) und die catecholischen Varianten Piceatannol (Astringinin) und Astringin (Schema 1). Resveratrol und seine Derivate werden in vielen Pflanzenspezies und Pflanzenteilen gefunden, einschließlich Erdnüssen, verschiedenen Beeren und natürlich Trauben. Die Menge an *trans*-Resveratrol kann je nach Rotweinsorte zwischen 0.1 und 14 mg L⁻¹ liegen, und die Konzentration des Glucosids *trans*-Piceid erreicht bis zu 30 mg L⁻¹.^[5]

Obwohl *trans*-Resveratrol im Vergleich zu vielen anderen Polyphenolen, die in Trauben und Wein gefunden werden,^[6] nur ein moderates Antioxidans ist, wurde es zu einem „Star“ unter den Polyphenolen, nachdem Pezzuto und Mitarbeiter 1997 ihre Studie zum chemopräventiven Potenzial gegen Krebs veröffentlicht hatten.^[7a] Es wurde gezeigt, dass Resveratrol die Aktivität von Enzymen und damit assoziierte zelluläre Ereignisse im Zusammenhang mit der Entstehung,



Schema 1. Strukturen von Resveratrol und verwandten Polyhydroxystilbenen.

dem Wachstum und der Progression von Tumoren hemmen kann.^[7a] Die außerordentlich hohe Zahl von Veröffentlichungen (fast 2000 bis zum heutigen Tag), die in den rund 15 Jahren seither folgten, bezeugt sicherlich den besonderen Status von Resveratrol.^[7b] Allerdings wurden viele gegensätzliche Theorien bezüglich der Mechanismen und Wechselwirkungen mit Zielstrukturen vorgeschlagen, über die Resveratrol seine vielfältigen und pleiotropen biologischen Wirkungen ausdrückt – nicht nur gegen Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sondern auch gegen Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes und altersbedingte Neurodegenerationen wie die Alzheimer-Krankheit.^[4,8]

Die wissenschaftliche Popularität von Resveratrol erhielt einen neuerlichen Schub durch die 2003 in *Nature* veröffentlichte Studie von Sinclair und Mitarbeitern, die darin die Fähigkeit von Resveratrol beschrieben, 1) Sirtuin 1 (Sirt1) zu aktivieren und 2) Kalorienrestriktion nachzuahmen. Sirt1 ist eine NAD⁺-abhängige Proteindeacetylase, die durch Inaktivierung des proapoptotischen Tumorsuppressorproteins p53 das Überleben von Zellen fördert. Bezüglich der Kalorienrestriktion weiß man, dass sie durch Aktivierung von Sir2 (dem Hefe-Homologen von Sirt1) den Alterungsprozess bei *Saccharomyces cerevisiae* verlangsamt und die mittlere Lebensdauer der Zellen um 70 % verlängert.^[9] In späteren Studien wurde gezeigt, dass Resveratrol – ebenfalls über Sir2 – die Lebensdauer des Nematoden *Caenorhabditis elegans* und der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* verlängert.^[10] Bemerkenswerterweise zeigte Resveratrol eine schlank-

[*] Prof. Dr. S. Quideau, Dr. D. Deffieux, Dr. L. Pouységu
Univ. Bordeaux Institut des Sciences Moléculaires (CNRS-UMR 5255) & Institut Européen de Chimie et Biologie
2 rue Robert Escarpit, 33607 Pessac Cedex (Frankreich)
E-Mail: s.quideau@iecb.u-bordeaux.fr

machende Wirkung bei ausgewachsenen Mäusen, die unter kalorienreicher Diät gehalten wurden, einhergehend mit einem signifikanten Anstieg der Überlebensrate.^[11] Diese Studien über ernährungsabhängige Langlebigkeit und die Wirkung von Resveratrol auf den Alterungsprozess haben eine beträchtliche Aufmerksamkeit der Fachwelt auf sich gezogen, sorgten aber auch für ein ordentliches Maß an Kontroverse.^[12] Infolgedessen hat man die Verbindung zwischen Resveratrol und den Sirtuinen eingehend untersucht, und man fand Daten, die zeigten, dass Resveratrol tatsächlich kein direkter Aktivator dieser „Langlebigkeitsproteine“ ist.^[13] Die Kontroverse verschärfte sich 2011 weiter nach einer Veröffentlichung von Gems und Mitarbeitern in *Nature*. Die darin beschriebenen Ergebnisse stellten die experimentelle Robustheit einiger der ursprünglichen Studien zu den Auswirkungen einer Sir2-Überexpression auf die Lebensdauer von *C. elegans* und *D. melanogaster* in Frage, widerlegten die Rolle von Sir2 bei der Verlängerung der Lebensdauer von *D. melanogaster* durch Kalorienrestriktion und warfen erneut Zweifel auf an der Rolle von Resveratrol in der Aktivierung von Sir2.^[14] Auch die Rolle von Sirt1 in Säugetieren geriet unter Debatte, und es traten Zweifel auf, ob Sirt1 ein bestimmendes Agens für die Lebensdauer von Mäusen ist.^[15] Es schien, dass Sirt1 Stoffwechselanpassungen an Stresssituationen vermittelt, einschließlich kalorienreicher, Fettleibigkeit verursachender Ernährung, und Mäuse vor altersbedingten Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, Neurodegeneration und Krebs schützt.^[15] Sirt1 würde demnach indirekt – aber positiv – durch Förderung einer gesunden Alterung lebensverlängernd wirken. Wie steht es nun aber mit Resveratrol? Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Resveratrol an Mäuse gegen Stoffwechselkrankheiten schützt, indem mitochondriale Funktionen Sirt1-abhängig verstärkt werden.^[16] Wie soll dies nun geschehen, wenn nicht durch direkte Aktivierung von Sirt1?^[13c]

Eine Antwort lieferten Chung und Mitarbeiter, die Anfang 2012 in *Cell* berichteten, dass Phosphodiesterasen (PDEs), die cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) abbauen, die primären Zielstrukturen von Resveratrol sind.^[17] Ein hoher zellulärer Gehalt von cAMP aktiviert den Austauschfaktor Epac1, eines der cAMP-Rezeptorproteine, der wiederum eine Phospholipase C aktiviert, was zu einem Anstieg der zellulären Ca²⁺-Konzentration durch Aktivierung des Calciumfreisetzungskanals Ryanodinrezeptor 2 führt. Die Signalkaskade läuft dann weiter und aktiviert die Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Proteinkinase Kinase β (CaMKβ), die wiederum ein anderes Kinaseenzym, die Adenosin-5'-monophosphat(AMP)-aktivierte Proteinkinase (AMPK), phosphoryliert. Diese Phosphorylierung und allosterische Aktivierung von AMPK bewirkt eine vollständige Aktivierung der Kinase. Von der Kinase AMPK weiß man, dass sie über die Modulierung des NAD⁺-Stoffwechsels als ein bedeutender Regulator des zellulären Energiehaushalts wirkt und außerdem die globale metabolische Homöostase reguliert.^[18] Die Aktivierung von AMPK erhöht die Aktivität des NAD⁺-abhängigen Sirt1 durch Erhöhung der zellulären Konzentrationen von NAD⁺. Chung und Mitarbeiter zeigten, dass Resveratrol dies alles auslösen kann, indem es mit cAMP um dessen PDE-Bindungsstelle konkurriert. Die resultierende

Inhibierung von PDEs (Typen 1, 3 und/oder 4) verursacht einen Anstieg der zellulären cAMP-Konzentrationen, was wiederum die obige Signalkaskade auslöst und zur Aktivierung von Sirt1 führt. Da ein Anstieg der cAMP-Konzentrationen auch eine Folge von Kalorienrestriktion ist, würde Resveratrol tatsächlich diese Ernährungsform nachahmen und den gleichen gesundheitlichen Nutzen haben.^[17]

Damit scheint die Funktionsweise, mit der Resveratrol seine (indirekte) Wirkung auf Sirt1 ausübt, schlussendlich aufgeklärt zu sein. Es mag nicht das Ende der Resveratrol/Sirtuin-Geschichte sein, dennoch aber zeigt die Studie von Chung und Mitarbeitern abermals auf, wie wertvoll eine Suche nach direkten Aktivatoren von Sirt1 sein kann. Die Ergebnisse weisen auch auf die Existenz anderer PED-Inhibitoren als mögliche Wirkstoffe gegen ernährungsbedingte Fettleibigkeit, Stoffwechsel- und altersbedingte Erkrankungen hin, deren Wirkung vielleicht einfach darin besteht, den Energieumsatz der Mitochondrien sowie ihre aerobe Kapazität und Fähigkeit zur Erniedrigung der Zahl reaktiver Sauerstoffspezies zu steigern.^[16–19]

Es bleibt faszinierend, dass ein solch einfaches Molekül wie Resveratrol in der Lage ist, so viele gesundheitserhaltende „Wunder“ zu vollbringen.^[8] Während manche versucht sein werden, Resveratrol ihrem Antiaging-Sortiment hinzuzufügen – gleich neben Aspirin und Vitamin C –, werden andere den Weg wählen, für ein gesundes Leben mehr Sport zu treiben, weniger zu essen und ein oder zwei Gläser guten Rotweins am Tag zu trinken.

Eingegangen am 20. April 2012
Online veröffentlicht am 21. Juni 2012

- [1] E. Frankel, A. Waterhouse, J. Kinsella, *Lancet* **1993**, *341*, 1103–1104.
- [2] a) E. H. Siemann, L. L. Creasy, *Am. J. Enol. Vitic.* **1992**, *43*, 49–52; für eine Studie über die fettsekkenden Eigenschaften von Resveratrol (und Piceid) als Wirkungsprinzip von Kojo-kon, einer traditionellen asiatischen Medizin aus den Wurzeln von *Polygonum cuspidatum*, und deren Anwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie, siehe: b) H. Arichi, Y. Kimura, H. Okuda, K. Baba, M. Kozawa, S. Arichi, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1766–1770.
- [3] S. Renaud, M. de Lorgeril, *Lancet* **1992**, *339*, 1523–1526.
- [4] Für eine Definition pflanzlicher Polyphenole und die Beschreibung ihrer zahlreichen Unterklassen, siehe: S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouységu, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 610–646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586–621.
- [5] a) U. Stervbo, O. Vang, C. Bonnesen, *Food Chem.* **2007**, *101*, 449–457.
- [6] a) R. Amorati, M. Lucarini, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, M. Roberti, D. Pizzirani, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7101–7107; b) R. Amorati, F. Ferroni, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9654–9658.
- [7] a) M. Jang, L. Cai, G. O. Udeani, K. V. Slowing, C. F. Thomas, C. W. W. Becherer, H. H. S. Fong, N. R. Farnsworth, A. D. Kinghorn, R. G. Mehta, R. C. Moon, J. M. Pezzuto, *Science* **1997**, *275*, 218–220; b) J. M. Pezzuto, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6777–6784.
- [8] Neuere Übersichtsartikel über die biologischen Wirkungen von Resveratrol: a) J. A. Baur, D. A. Sinclair, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 493–506; b) P. Saiko, A. Szakmary, W. Jaeger, T. Szekeres, *Mutat. Res.* **2008**, *658*, 68–94.

- [9] K. T. Howitz, K. J. Bitterman, H. Y. Cohen, D. W. Lamming, S. Lava, J. G. Wood, R. E. Zipkin, P. Chung, A. Kisielewski, L.-L. Zhang, B. Scherer, D. A. Sinclair, *Nature* **2003**, *425*, 191–196.
- [10] J. G. Wood, B. Rogina, S. Lava, K. Howitz, S. L. Helfand, M. Tatar, D. Sinclair, *Nature* **2004**, *430*, 686–689.
- [11] J. A. Baur, K. J. Pearson, N. L. Price, H. A. Jamieson, C. Lerin, A. Kalra, V. V. Prabhu, J. S. Allard, G. Lopez-Lluch, K. Lewis, P. J. Pistell, S. Poosala, K. G. Becker, O. Boss, D. Gwinn, M. Wang, S. Ramaswamy, K. W. Fishbein, R. G. Spencer, E. G. Lakatta, D. Le Couteur, R. J. Shaw, P. Navas, P. Puigserver, D. K. Ingram, R. de Cabo, D. A. Sinclair, *Nature* **2006**, *444*, 337–342.
- [12] a) M. Kaeberlein, *Nature* **2010**, *464*, 513–519; b) C. J. Kenyon, *Nature* **2010**, *464*, 504–512.
- [13] a) M. Kaeberlein, T. McDonagh, B. Heltweg, J. Hixon, E. A. Westman, S. D. Caldwell, A. Napper, R. Curtis, P. S. DiStefano, S. Fields, A. Bedalov, B. K. Kennedy, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 17038–17045; b) M. T. Borra, B. C. Smith, J. M. Denu, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 17187–17195; c) D. Beher, J. Wu, S. Cumine, K. W. Kim, S.-C. Lu, L. Atangan, M. Wang, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 619–624.
- [14] C. Burnett, S. Valentini, F. Cabreiro, M. Goss, M. Somogyvári, M. D. Piper, M. Hoddinott, G. L. Sutphin, V. Leko, J. J. McElwee, R. P. Vazquez-Manrique, A.-M. Orfila, D. Ackerman, C. Au, G. Vinti, M. Riesen, K. Howard, C. Neri, A. Bedalov, M. Kaeberlein, C. Sóti, L. Partridge, D. Gems, *Nature* **2011**, *477*, 482–485.
- [15] a) T. Finkel, C.-X. Deng, R. Mostoslavsky, *Nature* **2009**, *460*, 587–591; b) D. Herranz, M. Serrano, *Nat. Rev. Cancer* **2010**, *10*, 819–823.
- [16] M. Lagouge, C. Argmann, Z. Gerhart-Hines, H. Meziane, C. Lerin, F. Daussin, N. Messadeq, J. Milne, P. Lambert, P. Elliott, B. Geny, M. Laakso, P. Puigserver, J. Auwerx, *Cell* **2006**, *127*, 1109–1122.
- [17] S.-J. Park, F. Ahmad, A. Philp, K. Baar, T. Williams, H. Luo, H. Ke, H. Rehmann, R. Taussig, A. L. Brown, M. K. Kim, M. A. Beaven, A. B. Burgin, V. Manganiello, J. H. Chung, *Cell* **2012**, *148*, 421–433.
- [18] a) B. B. Zhang, G. Zhou, C. Li, *Cell Metab.* **2009**, *9*, 407–416; b) C. Cantó, Z. Gerhart-Hines, J. N. Feige, M. Lagouge, L. Nooriega, J. C. Milne, P. J. Elliott, P. Puigserver, J. Auwerx, *Nature* **2009**, *458*, 1056–1060.
- [19] L. Guarente, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **2007**, *72*, 483–488.