



Listas de contenidos disponibles en SciOpen

Ciencia de los alimentos y bienestar humano

página de inicio de la revista: <https://www.sciopen.com/journal/2097-0765>

El resveratrol combate las enfermedades crónicas mejorando la calidad mitocondrial

weichu tao^{un,1}, Hu Zhang^{un,1}, Xia Jiang^{b,*}, Ning Chen^{a,*}^aCentro de investigación y desarrollo de Tianjiu para nutrición y alimentos durante el ejercicio, Laboratorio clave de entrenamiento y seguimiento del ejercicio de Hubei,

Facultad de Medicina del Deporte, Universidad del Deporte de Wuhan, Wuhan 430079, China

^bEl Hospital Universitario de la Universidad de Deportes de Wuhan, Wuhan 430079, China

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2023

Recibido en forma revisada el 5 de junio de 2023

Aceptado el 14 de junio de 2023

Disponible en línea el 25 de septiembre de 2023

Palabras clave:

resveratrol

Comida funcional

Calidad mitocondrial

Enfermedad crónica

Anti inflamatorio

Antioxidación

ABSTRACTO

El resveratrol (RSV), como componente alimentario funcional extraído de plantas naturales, ha sido ampliamente estudiado y reconocido en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, con mecanismos importantes que incluyen la ejecución de funciones antiinflamatorias y antioxidantes y la mejora de la calidad mitocondrial. Las enfermedades crónicas como enfermedades no transmisibles son causadas principalmente por múltiples factores, como el deterioro fisiológico y la disfunción del cuerpo, y se han convertido en un desafío importante para la salud pública en todo el mundo. Vale la pena señalar que las enfermedades crónicas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la atrofia muscular, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y el cáncer van acompañadas de una función mitocondrial anormal. Por lo tanto, la regulación específica de las mitocondrias puede ser una forma significativa de prevenir y tratar enfermedades crónicas. Cada vez hay más pruebas que confirman que el VSR participa activamente en la regulación de las mitocondrias y se ha convertido en una consideración esencial para prevenir y tratar enfermedades crónicas al atacar las mitocondrias y mejorar las funciones correspondientes. En este artículo se resumen sistemáticamente los estudios actuales sobre el VSR para optimizar la calidad mitocondrial para prevenir y aliviar enfermedades crónicas, lo que puede proporcionar una referencia teórica para el desarrollo de alimentos o fármacos funcionales para combatir enfermedades crónicas.

© 2024BAcademia de Beijing de Fohod Ciencias. Servicios de publicación de Tsinghua University Press.

Este es un artículo de acceso abierto bajo licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

1. Introducción

Con la mejora de la tecnología global y el desarrollo de la economía y la medicina, la esperanza de vida de los seres humanos se ha ampliado significativamente, lo que también conduce a una alta incidencia de enfermedades crónicas.^[1] Según el último informe publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en septiembre de 2022, el número de muertes por enfermedades no transmisibles (ENT), como el cáncer y la diabetes, ha superado al de enfermedades infecciosas, con una cifra de muertes de aproximadamente 41. millones cada año^[2]. Por lo tanto, las ENT son el mayor desafío en todo el mundo. Las estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades crónicas se basan en el ejercicio, la nutrición o

alimentos funcionales, medicamentos e incluso cirugía. Aunque los mecanismos patológicos de las enfermedades crónicas son muy complejos, la disfunción mitocondrial es la característica común de la enfermedad de Alzheimer (EA),^[3] enfermedad de Parkinson (EP)^[4], atrofia del músculo esquelético^[5], enfermedades cardiovasculares^[6], obesidad^[7] y el cáncer^[8-9]. Del mismo modo, el proceso normal de envejecimiento también va acompañado de disfunción mitocondrial.^[9] Optimizar así la función mitocondrial es una de las estrategias prometedoras para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades crónicas, especialmente la prevención a través de alimentos funcionales. Muchos fármacos dirigidos a las mitocondrias, como los inhibidores de la hexoquinasa, los análogos de la familia Bcl-2 y los inhibidores de tior redox, pueden actuar sobre los canales iónicos relacionados con las mitocondrias y las funciones del ADN mitocondrial (ADNmt), incluida la cadena de transporte de electrones redox; sin embargo, estos medicamentos no pueden optimizar la generación, fusión y fisión mitocondrial y la autofagia para mejorar la calidad y función mitocondrial. El ejercicio es una forma importante de mejorar la calidad y función mitocondrial en el cuerpo. Dado que las enfermedades crónicas son más comunes en las personas mayores, buscar intervenciones no estimulantes como las funcionales

¹ Estos autores han contribuido igualmente a este trabajo.

* Autores correspondientes.

Dirección de correo electrónica: 1997018@whsu.edu.cn (X. Jiang); nchen510@gmail.com (N. Chen)

Revisión por pares bajo la responsabilidad de Tsinghua University Press.



Servicios de publicación de Tsinghua University Press

alimentos o dietas es particularmente importante. Entre ellos, el resveratrol (RSV) es un compuesto polifenólico bioactivo extraído de productos naturales para atacar las mitocondrias mediante la excavación continua de sus mecanismos moleculares. Numerosos estudios han confirmado sus funciones biológicas para regular y optimizar la dinámica y calidad mitocondrial.^[10] Por lo tanto, este artículo recopila, clasifica y resume sistemáticamente resultados relevantes y mecanismos moleculares del VRS en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas basados en la regulación y optimización de la función y calidad mitocondrial, que pueden proporcionar una referencia teórica para contrarrestar las enfermedades crónicas causadas por enfermedades globales, envejecimiento de la población, y proponer futuras direcciones de precisión para el desarrollo de alimentos o fármacos funcionales para prevenir y combatir enfermedades crónicas.

2. VRS

RSV es un compuesto polifenólico extraído de plantas naturales, también conocido como 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, con una fórmula molecular de $C_{14}H_{12}O_3$ y un peso molecular relativo de 228,25 Da. RSV, un polifenol no flavonoide ampliamente presente en plantas, como uvas, moras, soja, maní y otras.^[11] (Fig. 1), con múltiples funciones que incluyen funciones antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas y de protección cardiovascular y cerebrovascular. En 1939, el RSV fue descubierto y extraído por primera vez de *Veratrum grandiflorum* O. Loes.^[12] Tiene *cis*- y *trans*-estructuras y ampliamente utilizado debido a la estabilidad relativamente alta de *su* *trans*-estructura. Aunque el RSV tiene una tasa de absorción superior al 75%^[13] y se puede obtener en una dieta diaria, no se ha informado de manera exhaustiva sobre el buen efecto terapéutico sobre las enfermedades, especialmente por la falta de estudios de precisión sobre la eficacia intervencionista del RSV en dosis bajas durante las dietas diarias. El VSR se metaboliza principalmente en ácido glucurónico, sulfato o forma libre en el cuerpo; y el RSV libre se combina principalmente con albúmina y luego se transporta a diversos tejidos y órganos del cuerpo para ejecutar sus funciones. En ensayos clínicos de tratamiento del cáncer, la vida media de 500 mg/kg de peso corporal es de aproximadamente 2 h.^[14], que reduce aún más la tasa de utilización del RSV después del metabolismo hepático y renal durante la administración oral. La utilización del RSV se puede mejorar mediante la formulación de compuestos y la administración de fármacos, y puede desempeñar un papel beneficioso en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas como la EA, la EP, la atrofia muscular, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y el cáncer. En particular, según la evaluación de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, la ingesta diaria de 150 mg también se encuentra dentro del rango seguro.^[15] Por lo tanto, el VSR puede ser un producto natural potencial en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas.

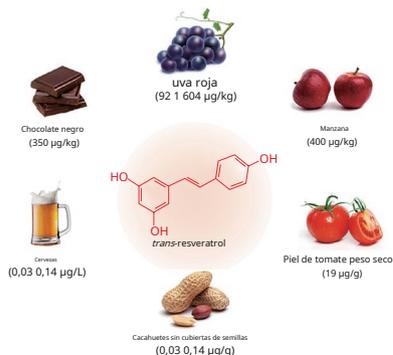


Figura 1 Fuentes de RSV en los alimentos (uva roja^[16], manzana^[17], maní^[18], cerveza^[19], piel de tomate peso seco^[20] y chocolate amargo^[21]).

3. Introducción de mitocondrias.

Las mitocondrias, como principal convertidor de energía de las células eucariotas, están densamente distribuidas en tejidos y órganos con funciones metabólicas vitales, en múltiples formas, como husos, bastones y mancuernas, con un diámetro general de 0,5 a 10 μm . De manera similar, como orgánulos altamente dinámicos, las mitocondrias pueden producir mitocondrias recién nacidas con funciones óptimas a través de la biogénesis. Durante el proceso de biogénesis mitocondrial, la activación del coactivador y 1α (PGC-1 α) activado por el proliferador de peroxisomas puede promover la transcripción y expresión de genes relacionados con la biogénesis mitocondrial, incluido el factor de transcripción mitocondrial A (*TFAM*), factor respiratorio nuclear 1/2 (*Nrf1/2*) y el receptor α relacionado con el estrógeno (*ERR α*), aumentando así el número de copias de ADNmt para mejorar la calidad mitocondrial (Fig. 2A)^[22]. Las mitocondrias envejecidas y dañadas pueden ejecutar fusión y fisión entre sí para producir mitocondrias sanas, completando así la eliminación de las mitocondrias dañadas o disfuncionales a través de la mitofagia y otras vías de señales; sin embargo, en el caso de daño severo a la función mitocondrial, estas mitocondrias pueden liberar factores proapoptóticos para desencadenar la apoptosis endógena de las células. La estructura mitocondrial comprende principalmente la membrana mitocondrial externa (OMM), la membrana mitocondrial interna (IMM), el espacio de la membrana mitocondrial interna y externa, la cresta mitocondrial formada por el plegamiento de IMM y la matriz en IMM. OMM es un componente de aislamiento de orgánulos y tiene buena permeabilidad y pequeñas sustancias moleculares pueden ingresar al IMM a través del transporte activo y pasivo para pasar el OMM. La reacción de fosforilación oxidativa de la proteasa y la cadena de transporte de electrones en la cresta mitocondrial proporciona al cuerpo trifosfato de adenosina (ATP) para mantener las funciones regulares de las células. La matriz mitocondrial reúne principalmente ADNmt, enzimas, ribosomas y otras sustancias.^[23] Varios metabolismos en el citoplasma y las mitocondrias generan coenzima I reducida (NADH) de alto potencial y se acumulan en el espacio de la íntima para formar un potencial de membrana mitocondrial (MMP). El NADH puede liberar energía gradualmente a través de la NADH-Q oxidoreductasa (complejo (COX) I), la succinato-Q oxidoreductasa (COX II), la UQ-citocromo C oxidoreductasa (COX III), la citocromo C oxidasa (COX IV) y la ATP sintasa (COX V.) para producir una gran cantidad de ATP (Fig. 2B), mientras que también es una fuente esencial de especies reactivas de oxígeno (ROS).

La dinámica mitocondrial se manifiesta principalmente en el proceso de fusión y división mitocondrial. Una serie de GTPasas participan en el proceso dinámico de regulación de la estructura de la membrana mitocondrial, como la proteína de atrofia óptica 1 (OPA1), la proteína de fusión mitocondrial 1 y 2 (Mfn1/2), la proteína 1 relacionada con la dinamina mitocondrial (Drp1), la dinamina-2. (Dyn2) y proteína de fisión mitocondrial 1 (Fis1). Mfn1/2 es responsable de la fusión de dos OMM. La hidrólisis de GTP de Mfn promueve la oligomerización del dominio GTPasa de Mfn e induce la unión de OMM^[24-25]. OPA1 participa en la regulación de la fusión IMM^[26], y diferentes sitios de fosforilación pueden regular la actividad de Drp1 para participar en la fisión mitocondrial^[27]. Con la ayuda de Dyn2, se forma parcialmente un oligómero circular alrededor de dos OMM que están a punto de dividirse, y la hidrólisis de GTP promueve la contracción de oligómeros cíclicos y acelera la separación de mitocondrias.^[28] Las mitocondrias anormales de la fisión mitocondrial se degradan mediante mitofagia, mientras que las mitocondrias normales participan en actividades fisiológicas normales. En el proceso de

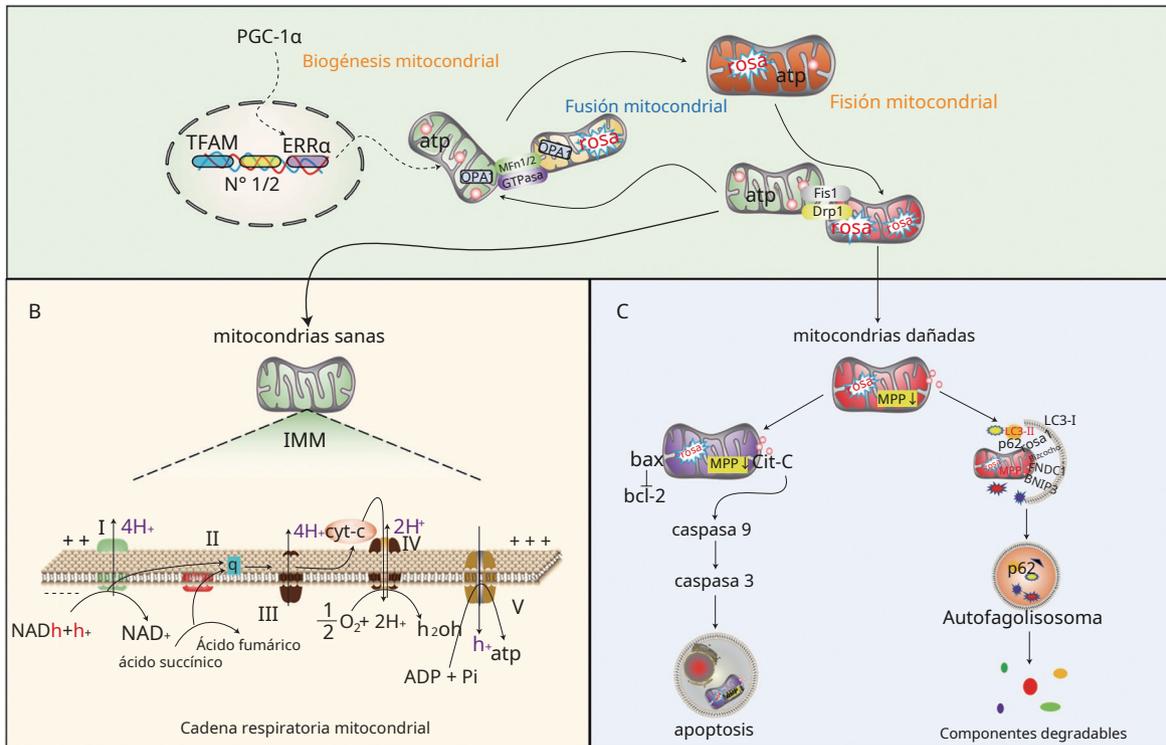


Figura 2 Mecanismos moleculares de la dinámica mitocondrial, mitofagia, apoptosis y cadena de transporte de electrones. (A) PGC-1α induce la biogénesis mitocondrial promoviendo la transcripción de TFAM, Nrf 1/2 y ERRα. Las mitocondrias envejecidas o dañadas se fusionan en una sola mitocondria mediante Mfn1/2, OPA1 y GTPasa; o separados en mitocondrias funcionales a través de Fis1 o Drp1. (B) Las mitocondrias normales suelen funcionar en la cadena respiratoria. (C) Las mitocondrias envejecidas o dañadas pueden degradarse mediante mitofagia con la participación de PINK1, Parkin, FUNDC1, BNIP3 y otras proteínas reguladoras o la liberación de factores de apoptosis como Cyt-C para inducir la apoptosis.

La mitofagia deteriorada se completa principalmente mediante el etiquetado de autofagia inducido por mitocondrias, el empaquetamiento de vesículas autofágicas y la unión a lisosomas, que están regulados principalmente por la proteína 3 que interactúa con Bcl-2 (BNIP3), la proteína X similar a NIP3 (Nix)^[29], proteína quinasa putativa 1 inducida por PTEN (PINK1), ubiquitina ligasa Parkin, dominio FUN14 que contiene proteína 1 (FUNDC1), cadena ligera 3 de proteína 1 asociada a microtúbulos (LC3), sequestosoma-1 (p62) y otras proteínas reguladoras críticas. Sin embargo, cuando las mitocondrias están gravemente dañadas, provocarán la liberación de factores proapoptóticos en el espacio o matriz de la membrana mitocondrial, como el citocromo C (Cyt-C), activando así la vía apoptótica endógena para inducir la muerte celular.^[30-31](Figura 2C).

4. Disfunción mitocondrial y enfermedades crónicas

Estudios actuales han encontrado que enfermedades crónicas como la EA, la EP, la atrofia muscular, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y el cáncer, con alta incidencia en los ancianos, muestran disfunción mitocondrial.^[32] Aunque la comprensión actual de la disfunción mitocondrial es limitada, refleja principalmente un número, forma y estructura anormales de las mitocondrias, debilitación de la respiración mitocondrial, estructura de la membrana dañada, MMP reducida, aumento de ROS y ADNmt disfuncional, biogénesis mitocondrial, fusión, fisión y autofagia. Es de destacar que estas reacciones en cascada causadas por la disfunción mitocondrial también se han convertido en factores esenciales para exacerbar los cambios patológicos en el cuerpo, como la apoptosis endógena inducida por factores de apoptosis liberados en las mitocondrias.^[33], inflamación inducida por aumento de ROS^[34], suministro reducido de ATP debido a una disminución de la actividad de las enzimas mitocondriales^[35], intracelular

California²-alteración causada por daño mitocondrial^[36]. Entre ellos, se muestran cambios anormales en la biogénesis y dinámica mitocondrial en enfermedades neurodegenerativas, incluidas la EA y la EP.^[37], lo que puede provocar que las mitocondrias de las neuronas proporcionen menos energía que la consumida por las propias células^[38], de modo que la función de las neuronas se encuentra en un estado de funcionamiento inferior. La función mitocondrial anormal en el cáncer puede ser un factor importante para estimular la proliferación e invasión de células cancerosas^[39], y atacar el daño mitocondrial también es una estrategia potencial para la prevención y terapia de los cánceres.^[40] El ejercicio, los nutrientes o los medicamentos son esenciales para revertir la atrofia del músculo esquelético y mejorar la función del músculo esquelético al mejorar la calidad mitocondrial.^[41-42], mientras que la disfunción mitocondrial también se ha detectado en enfermedades cardiovasculares^[6]. La disfunción mitocondrial también es un mecanismo esencial en las enfermedades cardiovasculares^[43], artritis^[44] y el cáncer^[45]. La mejora de la función mitocondrial acompaña a la mejora o curación de la enfermedad, y los alimentos funcionales o fármacos que regulan la función y la calidad de las mitocondrias pueden retrasar la progresión de las enfermedades. Por lo tanto, a juzgar por la evidencia actual, la disfunción mitocondrial es un mecanismo importante para desarrollar y exacerbar enfermedades crónicas, y la regulación mitocondrial específica también puede ser la clave para desentrañar el rompecabezas de las enfermedades crónicas.

5. El VRS regula la función mitocondrial para combatir enfermedades crónicas

Se ha informado ampliamente sobre el papel del RSV en la regulación de la función y la calidad mitocondrial, y también se ha estudiado su mecanismo molecular.

descubierto poco a poco. Por lo tanto, hicimos una declaración sistemática y un resumen de los avances de la investigación del VRS en enfermedades crónicas como la EA, la EP, el accidente cerebrovascular isquémico, la atrofia muscular, las enfermedades cardiovasculares, las lesiones cerebrales, la obesidad, la artritis y el cáncer.

5.1 El VRS mejora la función mitocondrial para la prevención y el tratamiento de la EA

Como enfermedad degenerativa central con alta incidencia en los ancianos, la EA se manifiesta principalmente como cambios en el aprendizaje, la memoria, las emociones y el comportamiento. Poco a poco se ha convertido en una enfermedad potencial que amenaza la vida y la salud de las personas mayores. Las mitocondrias en la EA exhiben disfunción, como suministro reducido de ATP, respiración mitocondrial alterada y ADNmt dañado^[46] y expresión anormal de genes de fusión y fisión mitocondrial^[47]. En estudios relevantes sobre el VRS, se ha descubierto que la entrega del VRS a las mitocondrias de las neuronas mediante la administración sistémica de un nuevo nanosistema biomimético que contiene el VRS, tanto *en vivo* como *in vitro*. Los estudios han demostrado la inhibición de la disfunción mitocondrial inducida por ROS con un efecto anti-AD más fuerte.^[48-50] En ratones modelo AD (APP/PS1), también se ha demostrado un aumento de la proteína COX IV mitocondrial^[51], sirtuina 1 activada (SIRT1), aumento de la succinato deshidrogenasa (SDH) y aumento de la desacetilación de PGC-1 α y reducción del nivel de ROS, mejorando así la función mitocondrial^[52]. Cuando el péptido β amiloide 1–42 (A β ₁₋₄₂) se utiliza para inducir células modelo de EA (PC12), la administración de RSV puede promover la regulación negativa de proteínas relacionadas con la autofagia, como Beclin1, LC3-II/I y Parkin. Mientras tanto, el RSV también puede reducir el daño neuronal causado por la EA al dirigirse a las vías de señales de la mitofagia.^[53] Vale la pena señalar que también se ha demostrado que la ingesta de VRS a través de la dieta desencadena la mitofagia para acelerar la eliminación de mitocondrias envejecidas, dañadas y disfuncionales, lo que podría convertirse en un protector vital de la salud del cerebro en el futuro.^[54] Por lo tanto, el VRS tiene un efecto regulador positivo sobre la función mitocondrial en modelos celulares y animales con EA, y tiene un gran potencial para superar enfermedades neurodegenerativas en forma de alimentos funcionales o fármacos novedosos (Fig. 3A). Sin embargo, todavía existen muchas dificultades para explorar su tasa de absorción y objetivos de precisión en experimentos con humanos.

5.2 El VSR mejora la función mitocondrial para la prevención y el tratamiento de la EP

La EP es un fenotipo motor clásico de la enfermedad del sistema nervioso central, generalmente acompañado de características de comportamiento como temblores, movimientos rígidos y anomalías cognitivas y mentales. Una de cada 100 personas mayores de 60 años en el mundo padece EP^[55]. La regulación dietética ha ido ganando gradualmente la atención del público^[56], y la anomalía de la función mitocondrial también ha atraído la atención de los investigadores. Actualmente se utiliza ampliamente la rotenona, como inductor de la disfunción mitocondrial que causa la EP. Por otro lado, la administración de nanopartículas de RSV en un modelo de EP de células neurales inducida por rotenona puede aliviar significativamente la disfunción mitocondrial y exhibir un comportamiento menos similar al de la EP.^[57] Por lo tanto, mejorar la función mitocondrial puede ser una estrategia importante para prevenir y tratar la EP. En estudios relacionados con células, la intervención del VRS en células nerviosas y PC12 puede activar PGC-1 α y el factor de transcripción mitocondrial A (mtTFA) para inducir la actividad mitocondrial.

biogénesis y aumentar el número de copias del ADNmt, además de optimizar la dinámica mitocondrial mediante la regulación de OPA1/Mfn2 y Fis1/Drp1, reducir el nivel de ROS y aumentar la producción de ATP en las células nerviosas, mejorando en última instancia la toxicidad de la rotenona para el sistema nervioso central.^[58] En el neuroblastoma humano (SH-SY5Y), el RSV también puede mejorar la disminución de MMP y la fragmentación mitocondrial, inhibir el aumento de ROS y la disminución de la apoptosis mitocondrial a través de la quinasa 1/2 regulada por señales extracelulares (ERK1/2) para optimizar el flujo autofágico.^[59] En los modelos de células SH-SY5Y y de rata PD inducida por rotenona, el VSR también puede suprimir la apoptosis neuronal al inducir la autofagia mediada por hemo oxigenasa-1 (HO-1)^[60]. Entre los efectos antioxidantes, la intervención RSV mejora la acumulación de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), óxido nítrico (NO) y malondialdehído (MDA) en un *Bizcocho*EP inducida por delección genética *Drosophila* modelo y finalmente exhibe la mitigación de los déficits motores^[61], mediante la ejecución de la reducción del estrés oxidativo.^[62] En la EP inducida por la mutación PINK1 *Drosophila*En el modelo, el VRS también puede prevenir la aparición de la EP y prolongar la vida útil al inducir la autofagia y mejorar la función mitocondrial para mejorar la función muscular.^[63] Además, el RSV puede disminuir la MPP. Disfunción mitocondrial inducida y apoptosis en neuronas dopaminérgicas de ratón (células SN4741) mediante la activación de la vía de señal de la proteína quinasa B (Akt)/glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β) y la reducción de la relación Bax/Bcl-2.^[64] y eliminar las mitocondrias dañadas en las células nerviosas a través de la autofagia mediada por el eje de señal de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)/SIRT1 para completar su función protectora (Fig. 3B).^[sesenta y cinco]. Por lo tanto, el RSV desempeña un papel activo en la eliminación de genes y la EP inducida por fármacos al reducir las ROS, optimizar la dinámica mitocondrial, mejorar la respiración mitocondrial y la autofagia y activar estas vías de señales moleculares correspondientes.

5.3 El VSR fortalece la función mitocondrial para la prevención y el tratamiento del ictus isquémico

El accidente cerebrovascular es una enfermedad con alta discapacidad y mortalidad entre los adultos de mediana edad y mayores. En 2016, hay 13,7 millones de nuevos casos en todo el mundo^[66-67]. El accidente cerebrovascular se divide principalmente en accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico al juzgar si hay una hemorragia en el cerebro. La isquemia-reperusión es un factor esencial para agravar esta enfermedad. Actualmente, la ligadura vascular cerebral se utiliza para simular un ictus isquémico. En el modelo de reenfoque de isquemia cerebral, el VSR puede activar la vía de señalización AMPK-Mfn1^[68], aumentar el glutatión mitocondrial, reducir la peroxidación lipídica y H intracelular^[69] regular la COX III, estabilizar la mitocondrial estructura de membrana^[70] y desencadenar la autofagia^[71] para lograr el efecto de protección mitocondrial, suprimiendo así la aparición de accidente cerebrovascular, mitigando los síntomas del accidente cerebrovascular y previniendo la lesión secundaria causada por la isquemia-reperusión. Además, en las células endoteliales cerebrovasculares, el VRS puede proteger a las células de la apoptosis causada por las lipoproteínas de baja densidad oxidadas al regular negativamente el Bax/mitocondria mediado por el receptor 1 de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) (LOX-1) similar a la lectina. /Cyt-C/vía de señal caspasa (Fig. 3C)^[72]. Por lo tanto, el VRS desempeña un papel protector positivo en el accidente cerebrovascular isquémico al mejorar la calidad mitocondrial, reducir el estrés oxidativo y suprimir la apoptosis.

5.4 RSV promueve la función mitocondrial para la prevención y el tratamiento de la atrofia muscular

Como manifestación importante de la degeneración corporal, la atrofia del músculo esquelético se manifiesta principalmente como la pérdida de masa y fuerza del músculo esquelético, con el mecanismo principal de síntesis y degradación de proteínas desequilibradas, autofagia deteriorada y cantidad y función mitocondrial reducidas. El RSV puede regular significativamente genes o proteínas relacionados con la autofagia, como BNIP3, FUNDC1, Atg5, Beclin1, Map1lc3b, TFEB y Lamp1, optimizar el flujo de autofagia y suprimir la producción y acumulación de ROS en el modelo de ratón con distrofia muscular de Duchenne y en las células C2C12. Estos beneficios son suprimidos por la caída de Atg5 o PINK1^[73], lo que confirma aún más la activación dirigida de la mitofagia por el VRS en el músculo esquelético. Al mismo tiempo, el RSV puede apuntar a Mfn2 para regular el proceso de fusión mitocondrial y participar en el metabolismo y el crecimiento celular.^[74] induce la desacetilación y activación de PGC-1 α mediante la regulación positiva de AMPK y SIRT1 para acelerar la biogénesis mitocondrial en el músculo esquelético^[75]. Incluso en ratones diabéticos amiotróficos inducidos por estreptozotocina (STZ), el VRS también puede aumentar la biogénesis mitocondrial y la mitofagia para suprimir la pérdida de masa del músculo esquelético.^[76] El RSV puede rescatar la función mitocondrial disminuida y prevenir la atrofia del músculo esquelético en ratones obesos a través de la vía de señalización PKA/serina treonina quinasa 11 (LKB1)/AMPK^[77]. De manera similar, el VRS puede mejorar la fosforilación oxidativa y la función mitocondrial en el músculo esquelético de las personas mayores mediante el aumento del número de mitocondrias.^[78] En la población de edad avanzada con edades comprendidas entre 65 y 80 años, 12 semanas de ejercicio aeróbico y ejercicio de resistencia combinados con RSV pueden aumentar el área media de las fibras, los mionucleos totales, la densidad mitocondrial y la actividad antioxidante de las fibras musculares del vasto lateral, como fuerza y capacidad metabólica^[79]. Además, el RSV también muestra un efecto de mejora sobre los factores respiratorios mitocondriales en las células del músculo esquelético de pacientes con la mutación m.3243A>G.^[80] En platija del sur *Paralichthys lethostigma*, aunque la intervención del VSR puede reducir la degradación del músculo esquelético a través de las ubiquitina proteasas, no existe una diferencia significativa en el volumen mitocondrial, la densidad y las proteínas relacionadas con la autofagia.^[81] Estudios anteriores también han documentado que la administración a largo plazo de RSV no reduce la atrofia del músculo esquelético, pero revela un aumento de la capacidad antioxidante.^[82] La administración oral durante 4 días de RSV en humanos no regula positivamente la expresión de los genes relacionados con la biosíntesis mitocondrial en el músculo esquelético.^[83] Sin embargo, cuando el entrenamiento de baja intensidad combinado con RSV o piperina puede resultar en un aumento en el número de mitocondrias en un 40%.^[84] lo que sugiere que los mecanismos moleculares del VSR para aliviar la atrofia del músculo esquelético son complejos, en lugar de apuntar únicamente a las mitocondrias. En ratones con castración gonadal, la supresión de la función de las gónadas puede conducir a una secreción reducida de andrógenos, lo que resulta en la pérdida de masa del músculo esquelético, pero el RSV exhibe la supresión de la degradación del músculo esquelético en cierto grado al reducir las ROS y la degradación mitocondrial en el esqueleto. músculo para mantener su fuerza y masa (Fig. 3D)^[85]. Por lo tanto, el VRS puede desempeñar un papel positivo en la prevención y el tratamiento de la atrofia del músculo esquelético al mejorar la función y la calidad mitocondrial, aunque se observan algunos resultados contradictorios, que pueden correlacionarse con los individuos de la intervención, los tipos o la progresión de la enfermedad y la dosis de administración durante la intervención del VRS.

5.5 RSV mejora la función mitocondrial para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares siempre han sido un tipo de enfermedades que afectan a las personas mayores. La tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares entre las personas mayores de 65 años suele ser alta, incluso con un aumento continuo debido al envejecimiento de la población.^[86] Una serie de reacciones en cadena provocadas por la disfunción mitocondrial en las enfermedades cardiovasculares pueden desencadenar y exacerbar la progresión del envejecimiento y las enfermedades.^[87] En D-Envejecimiento de los cardiomiocitos inducido por galactosa, el RSV puede mejorar la función cardiovascular activando proteínas relacionadas con la mitofagia como PINK1, Parkin y LC3-II e inhibiendo la fosforilación de PINK1 y Parkin para mejorar la calidad mitocondrial en los cardiomiocitos.^[88] En los adultos de mediana edad y mayores, la alta incidencia de diabetes suele ir acompañada de lesión miocárdica, y el VSR puede ejecutar su efecto protector positivo sobre las células endoteliales vasculares en un entorno con alto contenido de glucosa al mejorar la calidad mitocondrial.^[89] El mecanismo principal del VSR en la cardioprotección de la diabetes puede mejorar la respiración mitocondrial y la biogénesis mediante la activación de SIRT1^[90] e inducir la desacetilación de PGC-1 α para aumentar el número de copias de ADNmt, mejorar el suministro de ATP y reducir la acumulación de superóxido dismutasa (SOD) en los cardiomiocitos.^[91] Además, el RSV también regula la acetilación de TFAM activando SIRT3 para mantener el tamaño y la función mitocondrial.^[92] e inhibe la proteína desacopladora 2 (UCP2) para mejorar el estado funcional de las mitocondrias mediante la reducción de ROS, la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) y la apoptosis de cardiomiocitos inducida por Cyt-C.^[93] En el modelo de isquemia-reperusión, el VRS también puede proteger las mitocondrias del miocardio activando la autofagia, mejorando la MMP y reduciendo el estrés oxidativo, mejorando así la función cardíaca.^[94] que puede estar correlacionado con la activación de la vía de señal SIRT1/3-Mfn2-Parkin-PGC-1 α . La calidad mitocondrial mejorada regulada por la vía de señalización fosfoinositida 3-quinasa (PI3K)/Akt puede suprimir el daño de los tejidos miocárdicos mediante la reducción de la lactato deshidrogenasa (LDH), la isoforma creatina quinasa-MB (CK-MB) y MDA y SOD.^[95-96] Incluso en un modelo de rata neonatal con isquemia-reperusión miocárdica, el VRS puede activar la autofagia para reducir las mitocondrias dañadas y la producción de ROS en los cardiomiocitos.^[97] suprime la relación Bax/Bcl-2 y la actividad caspasa-3, y aumenta SIRT1 y MMP para aliviar el daño miocárdico^[98]. En la lesión miocárdica inducida por angiotensina II, el RSV es beneficioso para la remodelación cardíaca al promover la biogénesis mitocondrial mediante la regulación positiva de TFAM, Nrf1 y COX IV.^[99] y la activación de SIRT1 y Nrf2, mejorando así la función mitocondrial mediada por SIRT1 para suprimir el daño miocárdico^[100]. El RSV puede regular positivamente Mfn1/2 y promover la remodelación electrónica mitocondrial de la lesión cardíaca inducida por doxorubicina a nivel de los complejos de la cadena de transporte (Fig. 3E).^[102] El RSV también puede proteger los cardiomiocitos en ratones MDX activando la mitofagia, inhibiendo la pérdida de ADNmt y reduciendo el nivel de ROS^[103]. Vale la pena señalar que en las células endoteliales de las arterias coronarias humanas, el RSV puede aumentar la expresión de manganeso SOD, superóxido dismutasa 2 (MnSOD) y glutatión (GSH) al activar la vía de señal SIRT1, reducir el estrés oxidativo mitocondrial y mejorar la función mitocondrial del endotelio vascular.^[104] y activando la vía de señal SIRT1/óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) para inducir mitocondrial

factores de biogénesis como PGC-1 α , Nrf2 y TFAM, aumentando así aún más el contenido de ADNmt para mejorar la calidad mitocondrial y mitigar la disfunción endotelial vascular^[105]. RSV induce la biogénesis mitocondrial a través de *SIRT1* y MnSOD mitocondrial, NADH: subunidad A 1/2 de la ubiquinona oxidorreductasa (*NDUFA11/2*), y *NDUFA13* genes, que pueden inhibir significativamente la producción de ROS^[106] y activa la vía de señalización AMPK/PGC-1 α /ERR α /SIRT3 para participar en la regulación de la homeostasis de mtROS de las células endoteliales^[107] y desacetilación mediada por SIRT1 del canal aniónico dependiente de voltaje 1 (VDAC1) para aumentar la capacidad de unión a Bax y reducir la unión de Bax a la membrana externa mitocondrial, inhibiendo así la apertura de mPTP y la liberación de factores inductores de apoptosis. para prevenir daño miocárdico^[108-109]. El RSV también puede suprimir el daño endotelial en la hiperlipidemia activando la mitofagia asociada a BNIP3 para inducir el aumento de los complejos respiratorios mitocondriales y mantener la MMP.^[110]. Además, estudios en profundidad han confirmado que el efecto protector del RSV puede aumentar la COX I mitocondrial al promover la expresión de la proteína 7 de la enfermedad de Parkinson (PARK7, también llamada DJ-1).^[111], regulando la transferencia dirigida de GSK-3 β desde el citoplasma a las mitocondrias e interactuando con la proteína ciclofilina D (CypD) para regular la mPTP y prevenir la lesión por isquemia-reperfusión.^[112]. Por lo tanto, el VSR puede lograr un efecto protector positivo sobre las enfermedades cardiovasculares al mejorar directa e indirectamente la calidad mitocondrial cardiovascular.

5.6 RSV aumenta la función mitocondrial para la prevención y tratamiento de la obesidad

La obesidad, como enfermedad metabólica crónica común, se manifiesta principalmente como un aumento significativo del tejido adiposo blanco causado por comer en exceso y reducir la actividad física, lo que eventualmente conduce a una inflamación sistémica crónica y resistencia a la insulina. La obesidad también se convierte en el foco y desencadenante de múltiples enfermedades. Estudios relevantes han demostrado que el VRS puede prevenir la obesidad y la resistencia a la insulina inducidas por la dieta al activar SIRT1 y PGC-1 α para mejorar la función de fosforilación oxidativa mitocondrial.^[113-114]. El VRS también puede reducir la acumulación de grasa en la obesidad al inhibir la biogénesis mitocondrial, induciendo la diferenciación de preadipocitos.^[115] y aliviar la resistencia a la insulina al aumentar la actividad mitocondrial en el tejido adiposo marrón^[116]. El RSV puede aumentar el contenido de ADNmt para inducir la biosíntesis mitocondrial, reducir el estrés oxidativo mitocondrial, promover la sensibilidad a la insulina subsarcolemal e intermiofibrilar y suprimir la resistencia a la insulina inducida por la HFD.^[117]. En los ancianos, el VRS puede inhibir la síntesis de ácidos grasos al aumentar la fosforilación de AMPK en el cuerpo y mejorar el transporte y la oxidación de los ácidos grasos.^[118]. En un ensayo controlado aleatorio, el consumo de RSV y epigallocatequina-3-galato puede aumentar el volumen mitocondrial y la oxidación de grasas^[119]. El RSV combinado con quercetina puede inhibir la liberación de Cyt-C mitocondrial, suprimiendo así la diferenciación de preadipocitos e induciendo la apoptosis de los adipocitos maduros para lograr la prevención y el tratamiento de la obesidad.^[120]. Además, el RSV puede mejorar la biogénesis mitocondrial activando la vía de señal AMPK/PGC-1 α para suprimir el daño del músculo esquelético inducido por la obesidad (Fig. 3F).^[121]. De la afirmación anterior, se puede concluir que el VRS tiene un efecto positivo en la intervención de la obesidad, lo que puede estar estrechamente relacionado con el papel del VRS en la reducción del contenido de grasa directamente

participando en la regulación de la función y calidad mitocondrial, y mitigando la resistencia periférica a la insulina.

5.7 RSV estimula la función mitocondrial para la prevención y tratamiento de la artritis

La artritis es una inflamación del tejido específico de las articulaciones, que se manifiesta principalmente como enrojecimiento, hinchazón, calor, dolor y deformidad de las articulaciones, que afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes. Cada vez hay más pruebas que indican que casi un tercio de las personas mayores de 65 años pueden sufrir artritis.^[122]. La disfunción mitocondrial es una causa importante de artritis y la optimización del estado funcional mitocondrial es un factor clave para la prevención y el tratamiento de la artritis.^[123-124]. En la célula MH7A de la artritis reumatoide, el VSR puede inducir la vía de señal caspasa-9/3 al destruir la MMP y promover la liberación de Cyt-C, lo que conduce a la apoptosis de las células reumatoides.^[125]. Además, el RSV también puede reducir la lesión de los condrocitos al inhibir la despolarización de MMP, el agotamiento de ATP y la liberación de Cyt-C inducida por IL-1 β .^[126]. El tratamiento con RSV en sinoviocitos similares a fibroblastos puede inducir autofagia, aumentar la producción de mtROS, inducir la activación anormal de caspasa-3/12 y Bax por MMP y reducir Bcl-2, desencadenando así la apoptosis (Fig. 3G).^[127-129]. También se ha demostrado que el RSV reduce la despolarización de la membrana mitocondrial y mejora la función de los condrocitos en la osteoartritis en curso.^[126]. De manera similar, el RSV puede inducir la apoptosis mitocondrial activando la caspasa-8 y luego promoviendo la escisión del dominio de interacción de BH3 agonizante de la muerte (Bid).^[130]. Por lo tanto, el VSR desempeña un papel dietético o terapéutico potencial en la artritis al mejorar la calidad y función mitocondrial.

5.8 RSV optimiza la inhibición de la función mitocondrial para la prevención y el tratamiento de cánceres

Como segunda causa de muerte humana, el cáncer es bien conocido por su escasa curabilidad, su fácil invasión y su crecimiento ilimitado. La biogénesis mitocondrial y el control de calidad pueden activarse en tejidos cancerosos, y optimizar la función y calidad mitocondrial también puede convertirse en un enfoque terapéutico para los cánceres.^[36]. Muchos estudiosos han confirmado que el VSR puede atacar las mitocondrias para ser beneficioso para la prevención y el tratamiento del cáncer. El RSV puede inhibir el crecimiento de células cancerosas principalmente destruyendo la función mitocondrial e induciendo la apoptosis mitocondrial de las células cancerosas. El RSV podría inhibir el crecimiento de las células cancerosas en un 80% y reducir la viabilidad de las células cancerosas entre un 70% y un 90%, lo que se debe principalmente a que desencadena una anomalía en las MMP y a la inducción de la apoptosis de las células cancerosas mediante la activación de la vía mitocondrial.^[131]. En las células de cáncer de próstata, el RSV induce la apoptosis mediante la alteración de la MMP de las células cancerosas; sin embargo, no depende de la vía de las caspasas.^[132]. Por otro lado, en las células HT-29, el RSV induce la apoptosis de las células cancerosas de forma dependiente de la vía mitocondrial.^[133], lo que sugiere que el VSR puede inducir la muerte de las células cancerosas a través de múltiples vías, como también se confirma en las células de adenocarcinoma de pulmón humano (ASTC-a-1).^[134]. El VSR puede inducir la apoptosis de varias células cancerosas al destruir la función mitocondrial, presentando así efectos anticancerígenos más evidentes.^[135-137]. Además, la administración de RSV puede inhibir la proliferación de células cancerosas al suprimir la replicación del ADNmt y la función respiratoria, aumentando las ROS intracelulares y el nivel de autofagia.^[138], regulación negativa de H-Ras, activación de Akt, activación de Bax^[139] para inducir la apoptosis de las células cancerosas. La adición de RSV a las células cancerosas de tiroides (THJ-16T)

ha demostrado la detención del crecimiento y la inflamación mitocondrial inducida por el estrés oxidativo^[140]. También podría destruir el equilibrio de MMP al aumentar el Ca intracelular, concentración, aumento de MMP y la posterior liberación de Cyt-C para desencadenar la apoptosis de las células cancerosas (Fig. 3H)^[141]. Sin embargo, el RSV puede aliviar el dolor del cáncer de huesos activando AMPK para mejorar la función mitocondrial, reduciendo Drp1 e inhibiendo la disminución de MMP causada por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)^[142]. Además, el RSV también puede inducir disfunción mitocondrial al promover miR-326 e inhibir la expresión de piruvato quinasa 2 (PKM2) para acelerar la apoptosis de las células tumorales.^[143] Por lo tanto, el RSV exhibe una capacidad destructiva dirigida a las mitocondrias en el tratamiento de los cánceres, induciendo así la apoptosis para inhibir el crecimiento y la reproducción del cáncer.

puede deberse a diferentes individuos de intervención, modelos de enfermedad y dosis de administración de RSV, lo que refleja su estabilidad limitada. El RSV también tiene toxicidad farmacológica específica, como inducir la rotura del ADN, aumentar las ROS e inhibir la actividad de la COX-1/II.^[144] Aunque el cuerpo humano tiene cierta capacidad de absorción del VSR, múltiples factores siempre han restringido su eficacia farmacológica. De manera similar, aunque los nanoportadores utilizados actualmente^[145] puede administrar mejor el RSV a los tejidos y órganos para prevenir su degradación, aún se necesitan estudios futuros en el cuerpo humano con orientación más precisa para explorar los tejidos y órganos correspondientes. El VRS desempeña un papel vital en el cuerpo al atacar las mitocondrias; sin embargo, cómo dirigirse a las mitocondrias a través del sistema circulatorio se ha convertido en una dificultad técnica actual. Por lo tanto, es alentador que los estudios futuros se centren en las aplicaciones del RSV combinado con otros fármacos, productos naturales y ejercicio, y en el desarrollo de análogos del RSV para reducir sus deficiencias en el organismo. Por ejemplo, la combinación de RSV y curcumina es más eficaz que el RSV solo en la prevención y el tratamiento del cáncer de pulmón, ya que ataca las mitocondrias envejecidas e induce la apoptosis de las células cancerosas.^[146] La combinación de productos marinos y RSV también puede mejorar la apoptosis endógena de las células HepG2 del cáncer de hígado humano inducida por la destrucción de MMP.^[147] También se ha demostrado que el análogo del RSV HS-1793 mejora la función mitocondrial y atenúa el corazón frente a lesiones por hipoxia/reoxigenación.^[148] y fortalecer un efecto proapoptótico positivo en las células de cáncer de próstata^[149]. Por lo tanto, el VSR dirigido a las mitocondrias y optimizando la función y calidad correspondientes puede convertirse en un avance importante en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas en el futuro. A lo que se debe prestar atención es a cómo el resveratrol reconoce los tejidos y células dañinos del cuerpo, como las células reumatoideas, los condrocitos, las células cancerosas y las células normales; sin embargo, aún es necesario explorar y aclarar muchas barreras técnicas y mecanismos moleculares poco claros.

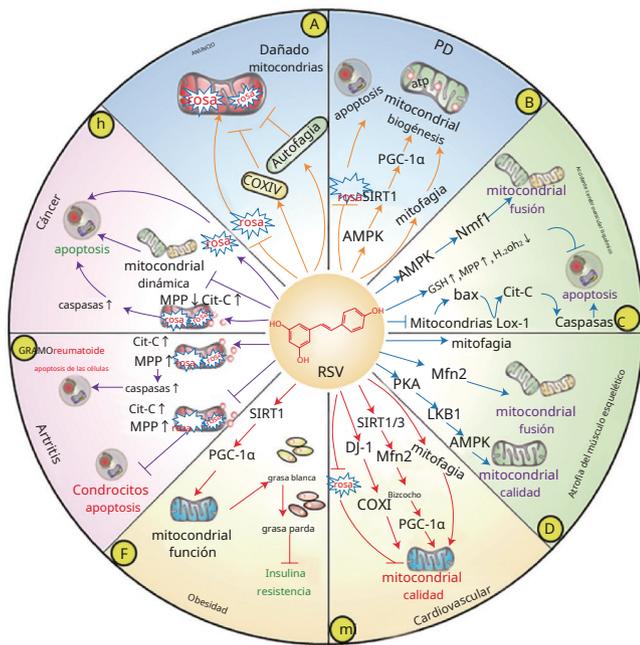


Fig. 3 Mecanismos moleculares del RSV para optimizar la función mitocondrial en enfermedades crónicas. (A) El VRS inhibe las ROS, activa la autofagia y aumenta los complejos mitocondriales para reducir el daño mitocondrial y aliviar la EA. (B) RSV inhibe ROS y activa la mitofagia y la vía de señal AMPK/SIRT1/PGC-1 α para mitigar la EP. (C) RSV se activa la vía de señal AMPK/Mfn1 aumenta las sustancias antioxidantes e inhibe la generación de ROS e inhibe la apoptosis inducida por LOX-1/Bax/mitocondrias/Cyt-C/Caspasa para mejorar el accidente cerebrovascular isquémico. (D) El VRS mejora calidad mitocondrial activando la vía de señal PKA/LKB1/AMPK, mejorando Mfn2 para optimizar la dinámica mitocondrial y activando la mitofagia para suprimir la atrofia del músculo esquelético. (E) RSV alivia las enfermedades cardiovasculares activando la vía de señal SIRT1/3/PGC-1 α /Mfn2/Parkin, induciendo mitofagia, aumentando DJ-1/COX I e inhibiendo la producción de ROS para mejorar función mitocondrial. (F) RSV induce el oscurecimiento de la grasa blanca activando la vía de señal SIRT1/PGC-1 α para mejorar la función mitocondrial. (G) RSV promueve la apoptosis mitocondrial endógena en células reumatoideas, inhibe la liberación de Cyt-C en condrocitos para aliviar la artritis. (H) RSV interrumpe dinámica mitocondrial y MMP para inducir la liberación de Cyt-C, aumentar Producción de ROS y desencadenamiento de la apoptosis en células cancerosas.

6. Oportunidades y desafíos del VSR dirigido a las mitocondrias en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas

El VRS desempeña un papel activo en la prevención y el tratamiento de enfermedades al optimizar la función y la calidad mitocondrial mediante la regulación de las vías de señales correspondientes o de los objetivos mitocondriales (Tabla 1), pero algunos estudios no muestran los efectos positivos correspondientes, lo que

7. Conclusión

La patogénesis de diversas enfermedades crónicas puede diferir, pero la disfunción mitocondrial se ha convertido en una característica común de estas enfermedades crónicas. Con base en la creciente exploración mecanicista del RSV para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas, las mitocondrias se han confirmado como el objetivo crítico del RSV mediante la regulación de la dinámica mitocondrial, la mitofagia, la apoptosis mitocondrial endógena, el estrés oxidativo, la homeostasis de la membrana mitocondrial y la función de la cadena respiratoria y la calidad mitocondrial. control para ejecutar la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas, como lo muestra la evidencia actualizada en los campos de la medicina, la nutrición y la alimentación. Aunque el VRS tiene desventajas como su mala utilización en la intervención en enfermedades humanas, una mayor exploración de los análogos del VRS, la administración dirigida y la aplicación combinada de ejercicio, dietas y otros medicamentos pueden ser una dirección más prometedora para los efectos funcionales del VRS como alimentos funcionales o novedosos. medicamentos en el futuro. Además, vale la pena realizar más pruebas de genes diana, microARN y proteínas asociadas con la optimización de la función y la calidad mitocondrial durante la intervención contra el VSR, lo que contribuirá a generar más beneficios para la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas al enfocarse con precisión y optimizar la función y la calidad mitocondrial en el forma de alimentos funcionales o nuevos fármacos diana.

Tabla 1 Mecanismos relacionados del resveratrol para mejorar la calidad mitocondrial para combatir enfermedades crónicas.

Enfermedad	Modelo	Método y tiempo de intervención.	Dosis de intervención	Mecanismos relacionados con las mitocondrias.	Referencias
ANUNCO	C57BL/6j macrófagos peritoneales pequeños y primarios astrocitos, ratones ICR, ratas SD y ratones APP/PS1	Nanosistema de entrega (RVG/TPP NP@RBCm), (iv)	5 mg/kg	Disfunción mitocondrial inducida por ROS ↓	[48]
	Ratones APP/PS1	Inoculación con Aβ ₁₋₄₂ (5 μmol/L) y RSV (3 μmol/L) durante 24 h	16 mg/(kg·día)	COX IV, SIRT1, AMPK y estado mitocondrial ↑	[51]
	Modelo de células AD (Aβ ₁₋₄₂ -células PC12 tratadas)	Nanopartículas RSV (NRSV) y RSV libre (po)	3 μmol/L	apoptosis ↓; LC3-II/LC3-I, Parkin, Beclin 1 ↑	[53]
	Ratas Wistar (rotenona 2 mg/kg, 35 días, sc)	IV	RSV y NRSV libres, 40 mg/kg durante 35 días	rosa ↓; Función mitocondrial, comportamiento, ↑	[57]
	Ratas SD (inyección de rotenona 2 mg/kg, 3 días; 1 mg/kg, 7 días; y 0,5 mg/kg, 20 días, sc)	IV	50 mg/(kg·día), 30 días	rosa ↓; Morfología mitocondrial, OPA1/Mfn2, Fis1/Drp1, PGC-1α, mtTFA y ATP ↑	[58]
	Ratas Lewis y células SH-SY5Y (tratadas con 10 μmol/L rotenona (sc)	Preincubación durante 24 h.	20 μmol/L	Apoptosis y ROS ↓; Autofagia ↑	[60]
PD	PD vuelo	10 días (po)	Dieta de 15, 30 y 60 mg/kg	Estrés oxidativo ↓	[61]
	Moscas PD (mutante nulo PINK1)	7 o 15 días (po)	4, 8 y 16% (metrol) extracto de piel de uva con RSV en la dieta	Autofagia y función mitocondrial. ↑	[63]
	Células SN4741 (tratadas con MPP+, 50 μmol/L) Células SH-SY5Y (tratadas con 20 mmol/L de rotenona durante 6 o 18 h)	Preincubación 24 h	25 y 75 μmol/L	rosa ↓; MMP y viabilidad celular. ↑ rosa ↓;	[64]
	Células SN4741 (tratadas con 10 μmol/l de rotenona durante 24 h)	Incubación 24 h	20 micromoles/l	Dinámica mitocondrial, autofagia, MMP. ↑	[59]
	Ratas Wistar con isquemia	Incubación 48 h	0, 12,5, 25 y 50 μmoles/l	COX IV, PARP y caspasa-3 ↓; autofagia ↑	[69]
	Ratas Wistar (hipoxia mitocondrial cerebral)	Dos veces (15 min pre-oclusión y 2 h post-oclusión) (iv)	1 μg/kg	Cit-C ↓; COX I/II/III y ATP ↑	[70]
	Ratas Wistar (oclusión de la arteria cerebral media), y neuronas corticales primarias	7 días (p.b.)	Pretratado con 0,4, 2 o 10 mg/(kg·día)	Cyt-C y H ₂ oh ↓; Complejos respiratorios mitocondriales, GSH, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y LDH ↑	[71]
	Células endoteliales cerebrovasculares pretratadas con ox-LDL (100 μg/mL, 24 h)	Antes de la reperusión, incubación. 24h (iv)	1,8 mg/kg y 40 μmoles/l	Muerte celular ↓; Mitofagia y LDH ↑	[72]
	Células N2a (tratamiento de hipoxia-reoxigenación)	Incubación 24 h	10 μmol/L	Cyt-C, caspasa-3/6/9 ↓; MPP ↑	[68]
	Músculo esquelético del hombre y mujeres (65-80 años)	12 semanas (po)	500 mg/día de RSV combinado con entrenamiento aeróbico y de resistencia	Área, fuerza, Mfn1/2 y número de fibras musculares tipo I/IIA de mitocondrias ↑	[79]
	Células primarias musculares de pacientes con mutación m.3243A>G	Incubación 48 h	10 o 20 μmoles/l	ROS, apoptosis ↓; Mfn1, ATP, viabilidad celular ↑	[80]
	Músculo esquelético de hombres y mujeres (entrenamiento de resistencia 3 veces/semana, 4 veces en total)	1 pastilla/vez y 3 veces/semana o 4 veces en total (po)	500 mg o que contenga 10 mg piperina por pastilla	SIRT1, SIRT3, PGC-1α, Nrf1 y TFAM ↑	[84]
	Músculo esquelético del hombre	4 días/tiempo, 2 veces en total, y los participantes realizaron el 70% VO _{2max} ejercicio en bicicleta (po)	480 mg/día	Sin efecto	[83]
	Ratas Wistar, ratones C57BL/6j y células C2C12	8 semanas (po), o incubación 3 o 24 h	4 g/kg en la dieta y 20 o 50 μmol/L	Capacidad mitocondrial ↑	[75]
Atrofia muscular	Ratones diabéticos C57BL/6j inducidos por STZ	8 semanas (po)	0,04% en la dieta	COX I/IV y ATP ↑	[76]
	Ratones con obesidad SD inducida por HFD, ratones viejos C57BL/6j, y células miogénicas L6	10 semanas (po)	0,4% en la dieta	Autofagia, apoptosis; mitofagia y OPA-1. ↓; Peso y función muscular, número de mitocondrias, mtTFA, DRP1 y Mfn2 ↑	[77]
	Ratones MDX y células C2C12, ratones C57/BL6	14 meses (po), e incubación 6 h, 10 meses (po)	0,04, 0,4 y 4 g/kg de dieta y 30 μmol/L	Mitofagia celular y atrofia muscular, mitocondrias anormales. ↓; Función muscular, capacidad respiratoria mitocondrial, ATP, ADNmT, MMP, COX I/II/III ↑	[73]
	Células C2C12 y PC3 y fibroblastos embrionarios de ratón.	8 semanas (po) Incubación 48 h	0,05% en la dieta (15.9±0,24) mg/(kg·d) 20 micromoles/l	mtROS ↓; Función del músculo esquelético y mitofagia. ↑ hzhz, MDA y AEH ↓; MnSOD ↑	[82]
		16 semanas (po)	0,06% en la dieta	Autofagia ↑	[85]
				Redes mitocondriales y Mfn2 ↑	[74]
				Ubiquitinación de proteínas y ROS ↓;	[81]
				Longitud y masa corporal ↑	

Tabla 1 (Continuado)

Enfermedad	Modelo	Método y tiempo de intervención.	Dosis de intervención	Mecanismos relacionados con las mitocondrias.	Referencias
Cardiovascular enfermedades	Ratones Kun Ming	6 semanas (po)	0,5, 1,0 y 2,0 mg/(kg-día)	Caspasa-3, LDH, CPK, Cyt-C, apoptosis ↓; mPTP ↑	[109]
	Ratas SD doblemente transgénicas que albergan retina humana y genes angiotensinógenos y cardiomiocitos.	8 semanas (po), y incubación 24 h	800 mg/kg, y 2, 10, 20, 40 y 100 µmol/L	Hipertrofia cardiaca, área transversal de cardiomiocitos, daño coronario ↓; ARNm de PGC-1α, TFAM, COX IV ↑	[99]
	Ratas diabéticas SD inducidas por STZ y microvascularización cardiaca humana células endoteliales (tratadas con glucosa normal y alta)	14 días (iv); incubación 24 h	10 mg/(kg-día); 20 micromoles/ml	función mitocondrial ↑	[89]
	Corazón de ratas diabéticas SD inducidas por HFD y STZ y células H9C2	16 semanas	50 mg/(kg-día)	Disfunción e hipertrofia cardiaca, SOD, MDA ↓; SIRT1/PGC-1α, ATP, ADNm ↑	[91]
	Corazón de ratas diabéticas SD inducidas por STZ y cardiomiocitos H9C2	8 semanas (po), incubación 48 h	50 mg/kg y 20 µmoles/L	CÉSPEd, MDA, UCP2, ROS ↓; Actividad SIRT-3 y TFAM ↑	[92]
	Corazón de ratas diabéticas SD inducidas por STZ y células H9C2	8 semanas (po), incubación 6 h	mg/(kg-día), y 25 µmoles/l	rosa ↓; MMP, Bcl-2, UCP2, COXIV ↑	[93]
	Corazón de ratas Wistar (modelo de isquemia cerebral)	7 días antes de la cirugía y 30 min. antes de inducir isquemia (po)	30 mg/kg	MDA, CK ↓; CÉSPEd, LDH, MMP ↑	[94]
	Tejido cardíaco de C57BL/6 (tratado con DOX, 8 mg/kg por semana, 4 semanas en total)	4 semanas (po)	4 g/kg de dieta	Mfn1/2, CÉSPEd, COX I/III ↑	[102]
	Tejido cardíaco de ratones MDX	54 semanas (po)	0, 5, 50 y 500 mg/kg	Mitocondrias anormales con ADNm eliminados ↓; SIRT1, función sistólica del ventrículo izquierdo, mitofagia ↑	[103]
	Cardiomiocitos de ratas SD de 1 día de edad (modelo H/R)	Incubación 12 h	5 y 20 µmol/L	p62 y MDA ↓; ATP, SOD, PINK1, Parkin, LC3-II/LC3-I, Sirt1, Sirt3, Mfn1, Mfn2, Drp1, Opa1 y Fis1 ↑	[95]
Cardiomiocitos de ratas SD (modelo de isquemia/reperfusión)	Incubación 2 h	1, 2 y 4 µmol/L	LDH, CK-MB, Bax y ROS ↓; Viabilidad celular y Bcl-2. ↑	[96]	
Cardiomiocitos de ratones C57BL/6 (modelo H/R)	Incubación 4 h	1, 10 y 100 µmol/L de polidatina (que contiene RSV)	p62, caspasa-3 escindida, apoptosis ↓; LC3-II/LC3-I, y función mitocondrial ↑	[97]	
Cardiomiocitos de ratas SD de 2 o 3 días (modelo H/R)	Incubación 1 h	100 µmoles/l	ROS, apoptosis, caspasa-3 ↓; MMP ↑	[98]	
Cardiomiocitos de ratas SD (pretratadas con RSV antes inducir anoxia/reoxigenación)	Incubación 24 h	50 µmoles/l	Cyt-C, MMP, mPTP, Bax/Bcl-2 ↓; SIRT1 ↑	[108]	
Cardiomiocitos de ratas Wistar (pretratadas con RSV antes isquemia/reperfusión 5 min)	—	10 micromoles/l	mPTP e inflamación mitocondrial ↓	[112]	
RASMC (Pretratado con RSV durante 5 h)	Incubación 5 h	5 o 10 mmol/L	Deposición de calcio ↓; Función SIRT1, Nrf2 y mitocondrias. ↑	[100]	
Miocitos ventriculares de ratas neonatales (pretratadas con DOX)	Incubación 72 h	10 micromoles/l	ROS, apoptosis ↓; MMP, MnsOD, función mitocondrial ↑	[101]	
Arterial coronaria (tratada con glucosa alta, 30 mmol/L)	Incubación 48 h	3, 10 y 30 µmol/L	mtROS, MnsOD, GSH ↑	[104]	
Células endoteliales	Incubación 48 h	10 µmol/L	Número de mitocondrias, SIRT1, COX I/II/III/IV/V, PGC-1α, Nrf1, TFAM ↑	[105]	
células HUVEC	Incubación 2 h	—	mtROS ↓; SIRT3, MMP y ADNm ↑; ROS y mtROS ↓; GXP, GSH, CÉSPEd, COX I/III, Atg5, número de mitocondrias, BNIP3 ↑	[107]	
Células HUVEC (tratadas con ox-LDL)	—	—	—	[110]	
Células H9C2 (pretratadas con D-galactosa a 0, 10, 20 y 40 g/L durante 48 h)	Incubación 12 h	25, 50 y 100 µmol/L	Drp1 ↓; ROSA1, Parkin, LC3-II/LC3-I ↑	[88]	
Células H9C2 (pretratadas con RSV y luego incubadas en 50 µmol/L H ₂ O ₂ durante 6 h)	Incubación 12 h	25 µmol/L	SIRT1, biogénesis mitocondrial, ROS ↑	[106]	
células H9C2	Incubación 24 h	50 µmol/L	LDH, ROS, MDA ↓; Dj-1, COX I ↑ Capacidad mitocondrial, oxidación de grasas y sensibilidad a la insulina. ↑	[111]	
Obesidad masculina y femenina (tratada con EGCG y RSV)	12 semanas (po)	80 mg/día	—	[119]	
Tejido adiposo marrón de la interestapular de Obesidad inducida por HFD en ratas SD	correas	10 mg/kg	Actividad mitocondrial y sensibilidad a la insulina. ↑	[116]	
Obesidad inducida por HFD en ratas SD	8 semanas (po)	100 mg/kg	Resistencia a la insulina y MDA ↓; CÉSPEd, SIRT1/3, ADNm, mTFA y biogénesis mitocondrial ↑	[117]	
Ratones C57BL/6 con obesidad inducida por HFD, y células C2C12	8 semanas	0,4% en la dieta	PGC-1α, ADNm y NRF1/2 ↑	[121]	
Células 3T3-L1 y SGBS	Incubación 0, 6 y 12 días	0, 25 y 50 µmol/L	Biogénesis mitocondrial ↑	[115]	
ratones C57/BL6	2 días (p.b.)	2,3 µg/(kg-día)	Cyt-C, apoptosis ↓; calidad mitocondrial, oxidación de lípidos ↑	[118]	
Adipocitos 3T3-L1 (tratados con 1,2,5, 25, 50 y 100 µmol/L de quercetina)	6 días	12,5, 25, 50 y 100 µmol/L	—	[120]	

Tabla 1(Continuado)

Enfermedad	Modelo	Método y tiempo de intervención.	Dosis de intervención	Mecanismos relacionados con las mitocondrias.	Referencias
Artritis	Cartilago de pacientes con artritis avanzada (pretratado con RSV)	Incubación 1 h	1, 5 y 10 µmol/L	Cit-C ↓ ;ATP, MMP y función mitocondrial ↑	[126]
	Artritis de rata SD inducida por adyuvante completo de Freund	12 días (po)	5, 15 y 45 mg/kg	Autofagia, MMP y MnSOD ↓ ; mtROS y apoptosis ↑	[127]
	Ratas SD inducidas con adyuvante completo de Freund con artritis y sinoviocitos aislados parecidos a fibroblastos	12 días (po)	0, 5, 15 y 45 mg/kg	MMP, Bcl-2 y ATP ↓ ; Bax, caspasa-3/12 ↑	[128]
	Artritis inducida por BIC en ratas SD y tipo fibroblasto sinoviocitos (tratados con IL-1β)	31, 37 y 42 días (po)	0, 200 y 400 µmol/L	ROS, apoptosis ↓	[129]
	Ratas SD inducidas con adyuvante completo de Freund y sinoviocitos similares a fibroblastos aislados (tratados con 5 µmol/L-H ₂ O ₂)	12 días (po)	0, 5, 15 y 45 mg/kg	Cyt-C, Bid, caspasa-3/8/9 y apoptosis ↑	[130]
	Células MHTA	Incubación 24 h	100 µmol/L	Caspasa-3/9 ↑ ; PMIM ↓	[125]
	Células de carcinoma de glándula mamaria de rata MRMT-1 y glijal C6 células	Inyectado en el intramedular espacio de las tibias BCP	1 mg/kg	Bax ↓ ; Función mitocondrial, Bcl-2, MnSOD ↑	[142]
	SK-N-AS, NGP, y células de neuroblastoma SH-SY5Y	1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29 y 32 días, o 1, 2, 3, 4 y 5 días, o 0, 2, 24 y 48 h	0, 2, 10 y 50 mg/kg, y 0, 10, 50, 100 y 200 µmoles/l	MPP ↓ ; apoptosis ↑	[131]
	Células vagabundas	¹⁶ horas	100 µmoles/l	Bcl-2 y MMP ↓ ; Bax y caspasa-3 ↑	[132]
	células HT-29	Incubación 3, 8, 12, 24, 36 y 48h	150 y 250 µmoles/l	ROS, caspasa-3 ↑ ;	[133]
Cáncer	Células ASTC-a-1	Incubación 0, 24, 48, 72 y 96 h; 0, 2, 12 y 24 h; 0, 24, 48, y 72h	50 y 100 µmol/	MPP ↓ ; caspasa-8/9 ↑	[134]
	Células Y79	Incubación 24 h	50 y 100 µmol/	Cyt-C, caspasa-3/9 ↑	[136]
	células A549	Incubación 24 h	⁵⁻⁵⁰ µg/ml/mlilitros	Caspasa-3, ROS y apoptosis. ↑ MMP,	[137]
	Células HeLa	Incubado 30 min y 24 h.	0, 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 µmol/L	ADNmt, función mitocondrial ↓ ; ROS, LC3-II ↑	[138]
	Células MCF-7, HepG2, A549, Caco-2, HCT116 y SW480	Incubación 24 y 48 h	1, 5, 10, 30, 50 y 100 µmoles/L 100 µmoles/l	Bax, apoptosis ↑	[139]
	Células THJ-11/6T	Incubación 0, 6, 12, 24 y 48 h	100 µmoles/l	SOD2, GATO, ROS, caspasa-3/9 ↑	[140]
	Células HepG2	Incubación 0, 2 y 8 h	100 µmoles/l	Cyt-C, MPP y apoptosis ↑	[141]
	Células HeLa, DLD1, MCF-7 y HepG2.	Incubación 24 h	50 y 100 µmoles/l	función mitocondrial ↓	[143]

Nota: iv, inyección intravenosa; po, peros; sc, inyección subcutánea.

Conflicto de intereses

Ning Chen es editor asociado de *Ciencia de los alimentos y bienestar humano* y no participó en la revisión editorial ni en la decisión de publicar este artículo. Todos los autores declaran que no existen intereses en competencia. Los autores afirman que no existe ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (No. 32071176), el 14th Plan quinquenal Disciplinas (grupos) ventajosas y características de colegios y universidades de la provincia de Hubei para el ejercicio y las ciencias del cerebro del Departamento de Educación de la provincia de Hubei y el Programa Académico Chutian y la Fundación de Start-Ups Innovadoras de la Universidad de Deportes de Wuhan a Ning Chen.

Referencias

- [1] BK Kennedy, SL Berger, A. Brunet, et al., Geroscience: vinculando el envejecimiento con las enfermedades crónicas, *Cell* 159 (2014) 709-713. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.039>.
- [2] Organización Mundial de la Salud, Enfermedades no transmisibles, 2022, disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicablediseases>.
- [3] C. Sharma, S. Kim, Y. Nam, et al., La disfunción mitocondrial como factor impulsor del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, *Int. J. Mol. Ciencia*. 22 (2021). <https://doi.org/10.3390/ijms22094850>.
- [4] R. Wright, Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson, *Nat. Neurociencias*. 25 (2022) 2. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00989-0>.
- [5] CJ Christian, GM Benian, Modelos animales de sarcopenia, *Aging Cell*. 19 (2020) e13223. <https://doi.org/10.1111/accel.13223>.
- [6] CA Stamerra, P. Di Giosia, P. Giorgini, et al., Disfunción mitocondrial y enfermedad cardiovascular: fisiopatología y terapias emergentes, *Oxid. Medicina. Célula Longev*. 2022 (2022) 9530007. <https://doi.org/10.1155/2022/9530007>.
- [7] AH de Mello, AB Costa, JDG Engel, et al., Disfunción mitocondrial en la obesidad, *Life Sci*. 192 (2018) 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.019>.
- [8] K. Vasan, M. Werner, NS Chandel, Metabolismo mitocondrial como objetivo de la terapia contra el cáncer, *Cell. Metab*. 32 (2020) 341-352. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.019>.
- [9] J. Yang, W. Chen, B. Zhang, et al., Lon en el mantenimiento de la homeostasis del retículo endoplásmico y mitocondrial, *Arch. Toxicol*. 92 (2018) 1913-1923. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2210-3>.
- [10] AL Widlund, K. Baral, LT Dalgaard, et al., Las mitocondrias funcionales son importantes para el efecto del resveratrol, *Molecules* 22 (2017). <https://doi.org/10.3390/molecules22050847>.
- [11] J. Burns, T. Yokota, H. Ashihara, et al., Alimentos vegetales y fuentes herbarias de resveratrol, *J. Agric. Química de los alimentos*. 50 (2002) 3337-3340. <https://doi.org/10.1021/jf0112973>.
- [12] M. Takaoka, Resveratrol, un nuevo compuesto fenólico, de *Veratrum grandiflorum*, *Japón Kagaku Kaishi* 60 (1939) 1090-1100.
- [13] T. Walle, Biodisponibilidad del resveratrol, *Ann. Académico de Nueva York. Ciencia*. 1215 (2011) 9-15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x>.
- [14] DJ Boockock, GE Faust, KR Patel, et al., Estudio farmacocinético de aumento de dosis de fase I en voluntarios sanos de resveratrol, un potencial agente quimiopreventivo del cáncer, *Cancer Epidemiol. Biomarcadores Anterior*. 16 (2007) 1246-1252. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-07-0022>.
- [15] Panel de la EFSA sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) Seguridad del trans-resveratrol sintético como nuevo alimento de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 258/97, *EFSA J*. (2016) 4368. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4368>.
- [16] YK Okuda, Concentraciones de trans-resveratrol en pieles de bayas y vinos de uvas cultivadas en Japón, *Am. J. Enol. Vítico*. 47 (1996) 93-99.
- [17] B. Farneti, D. Masuero, F. Costa, et al., ¿Hay margen para mejorar la composición nutracéutica de la manzana? *J. Agrícola. Química de los alimentos*. 63 (2015) 2750-2759. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00291>.
- [18] TH Sanders, RW McMichael, Jr., KW Hendrix, Aparición de resveratrol en maní comestible, *J. Agric. Química de los alimentos*. 48 (2000) 1243-1246. <https://doi.org/10.1021/jf990737b>.
- [19] G. Chiva-Blanch, M. Urpi-Sarda, M. Rotchés-Ribalta, et al., Determinación de resveratrol y piceído en matrices de cerveza mediante extracción en fase sólida y cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, *J. Chromatogr. A* 1218 (2011) 698-705. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.12.012>.
- [20] AS Ragab, J. Van Fleet, B. Jankowski, et al., Detección y cuantificación de resveratrol en frutos de tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.), *J. Agric. Química de los alimentos*. 54 (2006) 7175-7179.
- [21] WJ Hurst, JA Glinski, KB Miller, et al., Encuesta sobre el contenido de trans-resveratrol y trans-piceído de productos de chocolate y que contienen cacao, *J. Agrícola. Química de los alimentos*. 56 (2008) 8374-8378. <https://doi.org/10.1021/jf801297w>.
- [22] FR Jorñayvaz, GI Shulman, Regulación de la biogénesis mitocondrial, *Essays Biochem*. 47 (2010) 69-84. <https://doi.org/10.1042/bse0470069>.
- [23] W. Kühlbrandt, Estructura y función de los complejos de proteínas de la membrana mitocondrial, *BMC Biol*. 13 (2015) 89. <https://doi.org/10.1186/s12915-015-0201-x>.
- [24] Y. Qi, L. Yan, C. Yu, et al., Las estructuras de la mitofusina humana 1 proporcionan información en el anclaje mitocondrial, *J. Cell. Biol*. 215 (2016) 621-629. <https://doi.org/10.1083/jcb.201609019>.
- [25] YL Cao, S. Meng, Y. Chen, et al., Las estructuras MFN1 revelan una dimerización desencadenada por nucleótidos crítica para la fusión mitocondrial, *Nature* 542 (2017) 372-376. <https://doi.org/10.1038/nature21077>.
- [26] Z. Song, M. Ghochani, JM McCaffery, et al., Mitofusins y OPA1 median pasos secuenciales en la fusión de membranas mitocondriales, *Mol. Biol. Celula*. 20 (2009) 3525-3532. <https://doi.org/10.1091/mbc.e09-03-0252>.
- [27] AM van der Blik, Q. Shen, S. Kawajiri, Mecanismos de mitocondrial fisión y fusión, *Cold Spring Harb. Perspectiva. Biol*. 5 (2013). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011072>.
- [28] TB Fonseca, Á. Sánchez-Guerrero, I. Milosevic, et al., Mitochondrial la fisión requiere DRP1 pero no dinaminas, *Nature* 570 (2019) E34-e42. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1296-y>.
- [29] XL Shen, B. Zhang, R. Liang, et al., Papel central de Nix en la respuesta autofágica a la ocratoxina A, *Food Chem. Toxicol*. 69 (2014) 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.04.017>.
- [30] Q. Wang, W. Chen, B. Zhang, et al., El ácido perfluorooctanoico induce estrés del retículo endoplásmico hepatocelular y apoptosis mediada por mitocondrias *in vitro* a través de la comunicación retículo endoplásmico-mitocondrias, *Chem. Biol. Interactuar*. 354 (2022) 109844. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109844>.
- [31] Q. Zhang, W. Chen, B. Zhang, et al., Papel central de TRAP1 en el efecto de mejora del ácido oleánico en la apoptosis excitada por estrés del retículo endoplásmico y mediada por mitocondrias inducida por ocratoxina A, *Toxicología* 450 (2021) 152681. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152681>.
- [32] V. Sorrentino, KJ Menzies, J. Auwerx, Reparación de la disfunción mitocondrial en enfermedades, *Annu. Rev. Farmacol. Toxicol*. 58 (2018) 353-389. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104908>.
- [33] RJ Youle, M. Karbowski, Fisión mitocondrial en apoptosis, *Nat. Rev. Mol. Celula. Biol*. 6 (2005) 657-663. <https://doi.org/10.1038/nrm1697>.
- [34] M. Zhao, Y. Wang, L. Li, et al., Las ROS mitocondriales promueven la disfunción e inflamación mitocondrial en la lesión renal aguda isquémica al alterar el mantenimiento del ADNmt mediado por TFAM, *Theranostics* 11 (2021) 1845-1863. <https://doi.org/10.7150/thno.50905>.
- [35] RJ Fisher, JC Chen, BP Sani, et al., Un complejo de ATP sintetasa mitocondrial soluble que cataliza el intercambio de ATP-fosfato y ATP-ADP, *Proc. Nacional. Acad. Ciencia. Estados Unidos* 68 (1971) 2181-2184. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.9.2181>.
- [36] WX Zong, JD Rabinowitz, E. White, Mitocondrias y cáncer, *Mol. Celula*. 61 (2016) 667-676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>.
- [37] J. Johnson, E. Mercado-Ayon, Y. Mercado-Ayon, et al., Disfunción mitocondrial en el desarrollo y progresión de enfermedades neurodegenerativas, *Arch. Bioquímica. Biofísica*. 702 (2021) 108698. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108698>.
- [38] W. Wang, F. Zhao, X. Ma, et al., Disfunción de las mitocondrias en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer: avances recientes, *Mol. Neurodegenerador*. 15 (2020) 30. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00376-6>.
- [39] Y. Luo, J. Ma, W. Lu, La importancia de la disfunción mitocondrial en el cáncer, *Int. J. Mol. Ciencia*. 21 (2020). <https://doi.org/10.3390/ijms21165598>.

- [40] HY Chiu, EXY Tay, DST Ong, et al., Disfunción mitocondrial en el centro de terapia contra el cáncer, *Antioxid. Redox. Señal.* 32 (2020) 309-330. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7898>.
- [41] J. Quadrilatero, Mitocondrias: moduladores clave de la remodelación del músculo esquelético, *Semin. Celúla. Desarrollo. Biol.* 143 (2023) 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.10.004>.
- [42] Z. Zeng, J. Liang, L. Wu, et al., La autofagia inducida por el ejercicio suprime la sarcopenia a través de las vías de señales Akt/mTOR y Akt/FoxO3a y el control de calidad mitocondrial mediado por AMPK, *Front. Fisiol.* 11 (2020) 583478. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.583478>.
- [43] Y. Liu, Y. Huang, C. Xu, et al., Disfunción mitocondrial y perspectivas terapéuticas en enfermedades cardiovasculares, *Int. J. Mol. Ciencia.* 23 (2022). <https://doi.org/10.3390/ijms232416053>.
- [44] C. Ma, J. Wang, F. Hong, et al., Disfunción mitocondrial en la artritis reumatoide, *Biomolecules* 12 (2022). <https://doi.org/10.3390/biom12091216>.
- [45] P. Deng, CM Haynes, Disfunción mitocondrial en el cáncer: funciones potenciales de ATF5 y la UPR mitocondrial, *Semin Cancer Biol.* 47 (2017) 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.05.002>.
- [46] JM Pérez Ortiz, RH Swerdlow, Disfunción mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer: papel en la patogénesis y nuevas oportunidades terapéuticas, *Hno. J. Farmacol.* 176 (2019) 3489-3507. <https://doi.org/10.1111/bph.14585>.
- [47] M. Manczak, P. Mao, MJ Calkins, et al., Los antioxidantes dirigidos a las mitocondrias protegen contra la toxicidad del beta amiloide en las neuronas de la enfermedad de Alzheimer, *J. Alzheimers Dis.* 20 (Suplemento 2) (2010) S609-631. <https://doi.org/10.3233/jad-2010-100564>.
- [48] Y. Han, X. Chu, L. Cui, et al., Terapia neuronal dirigida a mitocondrias para la enfermedad de Alzheimer mediante la administración sistémica de resveratrol utilizando nuevos nanosistemas biomiméticos doblemente modificados, *Drug Deliv.* 27 (2020) 502-518. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1745328>.
- [49] KW Lange, S. Li, Resveratrol, pterostilbeno y demencia, *Biofactors* 44 (2018) 83-90. <https://doi.org/10.1002/biof.1396>.
- [50] X. Kou, N. Chen, Resveratrol como regulador de autofagia natural para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, *Nutrients* 9 (2017). <https://doi.org/10.3390/nu9090927>.
- [51] D. Porquet, C. Griñán-Ferré, I. Ferrer, et al., Papel neuroprotector del transresveratrol en un modelo murino de enfermedad de Alzheimer familiar, *J. Alzheimers Dis.* 42 (2014) 1209-1220. <https://doi.org/10.3233/jad-140444>.
- [52] RS Khan, Z. Fonseca-Kelly, C. Callinan, et al., Los compuestos activadores de SIRT1 reducen el estrés oxidativo y previenen la muerte celular en las células neuronales, *Front. Celúla. Neurociencias.* 6 (2012) 63. <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00063>.
- [53] H. Wang, T. Jiang, W. Li, et al., El resveratrol atenúa el daño oxidativo mediante la activación de la mitofagia en un *in vitro* modelo de la enfermedad de Alzheimer, *Toxicol. Letón.* 282 (2018) 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.10.021>.
- [54] N. Varghese, S. Werner, A. Grimm, et al., Potenciador de la mitofagia dietética: ¿una estrategia para un envejecimiento cerebral saludable? *Antioxidantes.* 9 (2020). <https://doi.org/10.3390/antiox9100932>.
- [55] OB Tysnes, A. Storstein, Epidemiología de la enfermedad de Parkinson, *J. Neural. Trans.* 124 (2017) 901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>.
- [56] KW Lange, Y. Nakamura, N. Chen, et al., Dieta y alimentos médicos en la enfermedad de Parkinson, *Food Sci. Bienestar humano* 8 (2019) 83-95.
- [57] S. Palle, P. Neerati, Efecto neuroprotector mejorado de las nanopartículas de resveratrol como lo demuestra la anulación de los déficits de comportamiento inducidos por rotenona y las disfunciones oxidativas y mitocondriales en un modelo de rata de la enfermedad de Parkinson, *Naunyn. Arco de Schmiedeberg. Farmacéutico.* 391 (2018) 445-453. <https://doi.org/10.1007/s00210-018-1474-8>.
- [58] K. Peng, Y. Tao, J. Zhang, et al., El resveratrol regula la biogénesis mitocondrial y la fisión/fusión para atenuar la neurotoxicidad inducida por rotenona. Identificación de buey. *Yo d. Celúla. Largo ev.* 2016 (2016) 6705621. <https://doi.org/10.1155/2016/6705621>.
- [59] KL Lin, KJ Lin, PW Wang, et al., Resveratrol proporciona efectos neuroprotectores a través de la modulación de la dinámica mitocondrial y la autofagia regulada por ERK1/2, *Free Radic. Res.* 52 (2018) 1371-1386. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1489128>.
- [60] TK Lin, SD Chen, YC Chuang, et al., El resveratrol previene parcialmente la neurotoxicidad inducida por rotenona en células dopaminérgicas SH-SY5Y mediante la inducción de la autofagia dependiente de hemo oxigenasa-1, *Int. J. Mol. Ciencia.* 15 (2014) 1625-1646. <https://doi.org/10.3390/ijms15011625>.
- [61] AO Adedara, AD Babalola, F. Stephano, et al., Una evaluación de la acción de rescate del resveratrol en el estrés oxidativo inducido por la pérdida de función del parkin en *Drosophila melanogaster*, *Ciencia. Rep.* 12 (2022) 3922. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07909-7>.
- [62] R. Zini, C. Morin, A. Bertelli, et al., Efectos del resveratrol en la cadena respiratoria del cerebro de rata, *Drugs Exp. Clínico. Res.* 25 (1999) 87-97.
- [63] Z. Wu, A. Wu, J. Dong, et al., El extracto de piel de uva mejora la función muscular y extiende la vida útil de un *Drosophila* modelo de la enfermedad de Parkinson mediante la activación de la mitofagia, *Exp. Gerontol.* 113 (2018) 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.09.014>.
- [64] W. Zeng, W. Zhang, F. Lu y otros, Resveratrol atenúa MPP-Disfunción mitocondrial inducida y apoptosis celular a través de la vía AKT / GSK-3 β en células SN4741, *Neurosci. Letón.* 637 (2017) 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.054>.
- [65] Y. Wu, X. Li, JX Zhu, et al., AMPK/SIRT1/autofagia activada por resveratrol en modelos celulares de la enfermedad de Parkinson, *Neurosignals* 19 (2011) 163-174. <https://doi.org/10.1159/000328516>.
- [66] V. Saini, L. Guada, DR Yavagal, Epidemiología global del accidente cerebrovascular y acceso a intervenciones para el accidente cerebrovascular isquémico agudo, *Neurología* 97 (2021) S6-S16. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012781>.
- [67] Q. Ma, R. Li, L. Wang, et al., Tendencia temporal y factores de riesgo atribuibles a la carga de accidentes cerebrovasculares en China, 1990-2019: un análisis para el Estudio de la carga global de enfermedades 2019, *Lancet Public Health* 6 (2021) e897-e906. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00228-0](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00228-0).
- [68] J. Gao, H. Wang, Y. Li, et al., El resveratrol atenúa la lesión por isquemia-reperusión cerebral mediante la modulación de la homeostasis de la dinámica mitocondrial y la activación de la vía AMPK-Mfn1, *Int. J. Exp. Patol.* 100 (2019) 337-349. <https://doi.org/10.1111/iep.12336>.
- [69] S. Yousuf, F. Atif, M. Ahmad, et al., Resveratrol ejerce su efecto neuroprotector modulando las disfunciones mitocondriales y la muerte celular asociada durante la isquemia cerebral, *Brain Res.* 1250 (2009) 242-253. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.10.068>.
- [70] R. Zini, C. Morin, A. Bertelli, et al., Limitación de la disfunción de las mitocondrias inducida por resveratrol aislada del cerebro de rata en un modelo de anoxia-reoxigenación, *Life Sci.* 71 (2002) 3091-3108. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)02161-6](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)02161-6).
- [71] N. Pineda-Ramírez, I. Alquisiras-Burgos, A. Ortiz-Plata, et al., Resveratrol activa la autofagia neuronal a través de AMPK en el cerebro isquémico, *Mol. Neurobiol.* 57 (2020) 1055-1069. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01803-6>.
- [72] HC Chang, TG Chen, YT Tai, et al., El resveratrol atenúa la señalización de Lox-1 evocada por LDL oxidada y, en consecuencia, protege contra las apoptosis a las células endoteliales cerebrovasculares, *J. Cereb. Metabolismo del flujo sanguíneo.* 31 (2011) 842-854. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.180>.
- [73] R. Sebori, A. Kuno, R. Hosoda, et al., El resveratrol disminuye el estrés oxidativo al restaurar la mitofagia y mejora la fisiopatología de los ratones MDX con deficiencia de distrofina, *Oxid. Medicina. Celúla. Longev.* 2018 (2018) 9179270. <https://doi.org/10.1155/2018/9179270>.
- [74] EL Robb, F. Moradi, LA Maddalena, et al., Resveratrol estimula la fusión mitocondrial mediante un mecanismo que requiere mitofusina-2, *Biochem. Biofísica. Res. Comunitario.* 485 (2017) 249-254. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.102>.
- [75] K. Higashida, SH Kim, SR Jung, et al., Efectos del resveratrol y SIRT1 sobre la actividad de PGC-1 α y la biogénesis mitocondrial: una reevaluación, *PLoS Biol.* 11 (2013) e1001603. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001603>.
- [76] D. Wang, H. Sun, G. Song, et al., El resveratrol mejora la atrofia muscular mediante la modulación del control de calidad mitocondrial en ratones diabéticos inducidos por STZ, *Mol. Nutrición. Res. alimentaria.* 62 (2018) e1700941. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700941>.
- [77] Y. Huang, X. Zhu, K. Chen, et al., El resveratrol previene la obesidad sarcopénica al revertir la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo a través de la vía PKA/LKB1/AMPK, *Envejecimiento.* 11 (2019) 2217-2240. <https://doi.org/10.18632/aging.101910>.
- [78] RM Pollack, N. Barzilai, V. Anghel, et al., El resveratrol mejora la función vascular y el número mitocondrial, pero no el metabolismo de la glucosa en adultos mayores, *J. Gerontol. Un biol. Ciencia. Medicina. Ciencia.* 72 (2017) 1703-1709. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx041>.
- [79] SE Alway, JL McCrory, K. Kearcher, et al., Resveratrol mejora las adaptaciones celulares y funcionales inducidas por el ejercicio del músculo esquelético en hombres y mujeres mayores, *J. Gerontol. Un biol. Ciencia. Medicina. Ciencia.* 72 (2017) 1595-1606. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx089>.

- [80] L. Motlagh Scholle, H. Schieffers, S. Al-Robaiy, et al., El efecto del resveratrol sobre la función mitocondrial en mioblastos de pacientes con la mutación común m.3243A>G, *Biomolecules* 10 (2020) 1103. <https://doi.org/10.3390/biom10081103>.
- [81] WN Wilson, BL Baumgarner, WO Watanabe, et al., Efectos del resveratrol sobre el crecimiento y la fisiología del músculo esquelético de la platija austral juvenil, *Comp. Bioquímica. Fisiol. Un mol. Integral Fisiol.* 183 (2015) 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.12.014>.
- [82] JR Jackson, MJ Ryan, SE Siempre, la suplementación a largo plazo con resveratrol alivia el estrés oxidativo pero no atenúa la sarcopenia en ratones de edad avanzada, *J. Gerontol. Un biol. Ciencia. Medicina. Ciencia.* 66 (2011) 751-764. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr047>.
- [83] CC Huang, CC Liu, JP Tsao, et al., Efectos de la suplementación oral con resveratrol sobre la reposición de glucógeno y la biogénesis de las mitocondrias en el músculo esquelético humano ejercitado, *Nutrients* 12 (2020) 3721. <https://doi.org/10.3390/nu12123721>.
- [84] KR Polley, N. Jenkins, P. O'Connor, et al., Influencia del entrenamiento físico con suplementos de resveratrol en la capacidad mitocondrial del músculo esquelético, *Appl. Fisiol. Nutrición. Metab.* 41 (2016) 26-32. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0370>.
- [85] ML Rossetti, KR Dunlap, G. Salazar, et al., La administración sistémica de un antioxidante dirigido a las mitocondrias preserva parcialmente la masa muscular de las extremidades y la fuerza de agarre en respuesta a la privación de andrógenos, *Mol. Celula. Endocrinol.* 535 (2021) 111391. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111391>.
- [86] B] North, DA Sinclair, La intersección entre el envejecimiento y las enfermedades cardiovasculares, *Circ. Res.* 110 (2012) 1097-1108. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.246876>.
- [87] MJ Rossman, RA Gioscia-Ryan, ZS Clayton, et al., Apuntando a la aptitud mitocondrial como estrategia para el envejecimiento vascular saludable, *Clin. Ciencia.* 134 (2020) 1491-1519. <https://doi.org/10.1042/cs20190559>.
- [88] X. Ren, L. Chen, J. Xie, et al., Resveratrol mejora la elongación mitocondrial a través de la señalización Drp1 /Parkin /PINK1 en cardiomiocitos senescentes, *Oxid. Medicina. Celula. Longev.* 2017 (2017) 4175353. <https://doi.org/10.1155/2017/4175353>.
- [89] MS Joshi, D. Williams, D. Horlock, et al., Papel de la disfunción mitocondrial en la disfunción microvascular coronaria inducida por hiperglucemia: papel protector del resveratrol, *Diab. Vasc. Dis. Res.* 12 (2015) 208-216. <https://doi.org/10.1177/1479164114565629>.
- [90] C. Kalliora, ID Kyriazis, SI Oka, et al., La activación del receptor α y activado por proliferador de peroxisoma dual inhibe el eje SIRT1-PGC1 α y causa disfunción cardíaca, *JCI Insight* 5 (2019). <https://doi.org/10.1172/jci.vision.129556>.
- [91] W] Fang, CJ Wang, Y. He, et al., Resveratrol alivia la miocardiopatía diabética en ratas al mejorar la función mitocondrial mediante la desacetilación de PGC-1 α , *Acta Pharmacol. Pecado.* 39 (2018) 59-73. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.50>.
- [92] PK Bagul, PB Katare, P. Bugga, et al., Modulación SIRT-3 por resveratrol mejora la fosforilación oxidativa mitocondrial en el corazón diabético mediante la desacetilación de TFAM, *Cells* 7 (2018) 235. <https://doi.org/10.3390/cells7120235>.
- [93] J. Diao, J. Wei, R. Yan, et al., Efectos del resveratrol sobre la regulación de UCP2 y la función cardíaca en ratas diabéticas, *J. Physiol. Bioquímica.* 75 (2019) 39-51. <https://doi.org/10.1007/s13105-018-0648-7>.
- [94] R. Wang, YY Liu, XY Liu, et al., El resveratrol protege las neuronas y el miocardio al reducir el estrés oxidativo y mejorar el daño a las mitocondrias en un modelo de rata con isquemia cerebral, *Cell. Fisiol. Bioquímica.* 34 (2014) 854-864. <https://doi.org/10.1159/000366304>.
- [95] M. Zheng, Y. Bai, X. Sun, et al., Resveratrol restablece el control de calidad mitocondrial en la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica a través de la vía Sirt1/Sirt3-Mfn2-Parkin-PGC-1 α , *Molecules* 27 (2022). <https://doi.org/10.3390/molecules27175545>.
- [96] D. Yu, J. Xiong, Y. Gao, et al., Resveratrol activa PI3K/AKT para reducir la apoptosis de las células del miocardio y el daño oxidativo mitocondrial causado por la lesión por isquemia/reperfusión del miocardio, *Acta Histochem.* 123 (2021) 151739. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151739>.
- [97] Y. Ling, G. Chen, Y. Deng, et al., El postratamiento con polidatina alivia la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica al promover el flujo autofágico, *Clin. Ciencia.* 130 (2016) 1641-1653. <https://doi.org/10.1042/cs20160082>.
- [98] T. Li, L. Chen, Y. Yu, et al., Resveratrol alivia el estrés oxidativo mitocondrial inducido por lesión por hipoxia/reoxigenación en cardiomiocitos, *Mol. Medicina. Rep.* 19 (2019) 2774-2780. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9943>.
- [99] A. Biala, E. Tauriainen, A. Siltanen, et al., Resveratrol induce la biogénesis mitocondrial y mejora la remodelación cardíaca inducida por Ang II en ratas transgénicas que albergan genes de renina y angiotensinógeno humanos, *Blood Press.* 19 (2010) 196-205. <https://doi.org/10.3109/08037051.2010.481808>.
- [100] P. Zhang, Y. Li, Y. Du, et al., El resveratrol mejoró la calcificación vascular mediante la regulación de Sirt-1 y Nrf2, *Transplant. Proc.* 48 (2016) 3378-3386. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.10.023>.
- [101] ED Danz, J. Skramsted, N. Henry, et al., El resveratrol previene la cardiotoxicidad de la doxorubicina mediante la estabilización mitocondrial y la vía Sirt1, *Radical libre. Biol. Medicina.* 46 (2009) 1589-1597. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.011>.
- [102] VW Dolinsky, KJ Rogan, MM Sung, et al., Tanto el ejercicio aeróbico como la suplementación con resveratrol atenúan la lesión cardíaca inducida por doxorubicina en ratones, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 305 (2013) E243-253. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00044.2013>.
- [103] A. Kuno, R. Hosoda, R. Sebori, et al., Resveratrol mejora la alteración de la mitofagia y mejora la fisiopatología cardíaca de ratones MDX con deficiencia de distrofina, *Sci. Representante* 8 (2018) 15555. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33930-w>.
- [104] Z. Ungvari, N. Labinskyy, P. Mukhopadhyay, et al., El resveratrol atenúa el estrés oxidativo mitocondrial en las células endoteliales de las arterias coronarias, *Am. J. Physiol. Círculo del corazón. Fisiol.* 297 (2009) H1876-1881. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00375.2009>.
- [105] A. Csiszar, N. Labinskyy, JT Pinto, et al., Resveratrol induce la biogénesis mitocondrial en células endoteliales, *Am. J. Physiol. Círculo del corazón. Fisiol.* 297 (2009) H13-20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00368.2009>.
- [106] YG Li, W. Zhu, JP Tao, et al., El resveratrol protege a los cardiomiocitos del estrés oxidativo a través de SIRT1 y las vías de señalización de la biogénesis mitocondrial, *Biochem. Biofísica. Res. Comunitario.* 438 (2013) 270-276. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.07.042>.
- [107] X. Zhou, M. Chen, X. Zeng, et al., El resveratrol regula la homeostasis de las especies reactivas de oxígeno mitocondriales a través de la vía de señalización Sirt3 en células endoteliales vasculares humanas, *Cell. Muerte Dis.* 5 (2014) e1576. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.530>.
- [108] Z. Tong, Y. Xie, M. He, et al., La desacetilación de VDAC1 está implicada en los efectos protectores del resveratrol contra la apoptosis mediada por mitocondrias en cardiomiocitos sometidos a lesiones por anoxia/reoxigenación, *Biomed. Farmacóter.* 95 (2017) 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.046>.
- [109] Z. Liao, D. Liu, L. Tang, et al., La ingesta de resveratrol oral a largo plazo proporciona un precondicionamiento nutricional contra la lesión por isquemia/reperfusión miocárdica: participación de la regulación negativa de VDAC1, *Mol. Nutrición. Res. alimentaria.* 59 (2015) 454-464. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400730>.
- [110] C. Li, Y. Tan, J. Wu, et al., El resveratrol mejora la mitofagia relacionada con BNIP3 y atenúa la disfunción endotelial inducida por el alto contenido de grasas, *Front. Desarrollo celular. Biol.* 8 (2020) 796. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00796>.
- [111] Y. Zhang, XR Li, L. Zhao, et al., DJ-1 que preserva la actividad del complejo mitocondrial I desempeña un papel fundamental en la cardioprotección mediada por resveratrol contra el estrés oxidativo inducido por hipoxia/reoxigenación, *Biomed. Farmacóter.* 98 (2018) 545-552. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.094>.
- [112] J. Xi, H. Wang, RA Mueller, et al., El mecanismo de cardioprotección inducida por resveratrol contra la lesión por reperfusión implica la glucógeno sintasa quinasa 3beta y el poro de transición de permeabilidad mitocondrial, *Eur. J. Farmacol.* 604 (2009) 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.024>.
- [113] M. Lagouge, C. Argmann, Z. Gerhart-Hines, et al., Resveratrol mejora la función mitocondrial y protege contra enfermedades metabólicas activando SIRT1 y PGC-1alpha, *Cell* 127 (2006) 1109-1122. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.013>.
- [114] H. Zhang, JL Liang, QY Wu, et al., La natación suprime el deterioro cognitivo de ratones obesos inducidos por HFD al revertir la inflamación del hipocampo, la resistencia a la insulina y el nivel de BDNF, *Nutrients* 14 (2022) 2432. <https://doi.org/10.3390/nu14122432>.
- [115] S. Li, C. Bouzar, C. Cottet-Rousselle, et al., El resveratrol inhibe la lipogénesis de las células 3T3-L1 y SGBS mediante la inhibición de la señalización de la insulina y el aumento de la masa mitocondrial, *Biochim. Biofísica. Acta* 1857 (2016) 643-652. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.009>.

- [116] CR Ku, YH Cho, ZY Hong, et al., Los efectos de la dieta alta en grasas y el resveratrol sobre la actividad mitocondrial de los adipocitos marrones, *Endocrinol. Metab.* 31 (2016) 328-335. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.328>.
- [117] H. Zhang, J. Qin, J. Zheng, et al., El resveratrol mejora la resistencia a la insulina inducida por una dieta alta en grasas al reequilibrar la oxidación y la antioxidación mitocondrial subsarcoplásmica, *J. Physiol. Bioquímica.* 71 (2015) 121-131. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0392-1>.
- [118] L. Gimeno-Mallench, C. Mas-Bargues, M. Inglés, et al., Resveratrol cambia el metabolismo energético para aumentar la oxidación de lípidos en ratones viejos sanos, *Biomed. Farmacóter.* 118 (2019) 109130. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109130>.
- [119] J. Most, S. Timmers, I. Warnke, et al., La suplementación combinada con epigallocatequina-3-galato y resveratrol durante 12 semanas aumenta la capacidad mitocondrial y la oxidación de grasas, pero no la sensibilidad a la insulina, en humanos obesos: un estudio controlado aleatorio. *juicio, am. J.Clin. Nutrición.* 104 (2016) 215-227. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.122937>.
- [120] JY Yang, MA Della-Fera, S. Rayalam, et al., Inhibición mejorada de la adipogénesis e inducción de apoptosis en adipocitos 3T3-L1 con combinaciones de resveratrol y quercetina, *Life Sci.* 82 (2008) 1032-1039. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.03.003>.
- [121] W. Niu, H. Wang, B. Wang, et al., El resveratrol mejora la regeneración muscular en ratones obesos mediante la mejora de la biogénesis mitocondrial, *J. Nutr. Bioquímica.* 98 (2021) 108804. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108804>.
- [122] GA Hawker, LK King, La carga de la osteoartritis en adultos mayores, *Clin. Geriátrica. Medicina.* 38 (2022) 181-192. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.11.005>.
- [123] Y. He, Q. Ding, W. Chen, et al., La regulación negativa de LONP1 con el envejecimiento contribuye a la osteoartritis a través de la disfunción mitocondrial. *Radical libre. Biol. Medicina.* 191 (2022) 176-190. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.038>.
- [124] SA Clayton, L. MacDonald, M. Kurowska-Stolarska, et al., Las mitocondrias como actores clave en la patogénesis y el tratamiento de la artritis reumatoide, *Front. Immunol.* 12 (2021) 673916. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673916>.
- [125] H. Nakayama, T. Yaguchi, S. Yoshiya, et al., Resveratrol induce la apoptosis MH7A de las células sinoviales de la artritis reumatoide humana de manera dependiente de sirtuina 1, *Rheumatol. En t.* 32 (2012) 151-157. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1598-8>.
- [126] M. Dave, M. Attur, G. Palmer, et al., El resveratrol antioxidante protege contra la apoptosis de los condrocitos a través de efectos sobre la polarización mitocondrial y Producción de ATP, *Artritis Reumatol.* 58 (2008) 2786-2797. <https://doi.org/10.1002/art.23799>.
- [127] J. Zhang, X. Song, W. Cao, et al., Autofagia y disfunción mitocondrial en el tratamiento adyuvante de ratas con artritis con resveratrol, *Sci. Rep.* 6 (2016) 32928. <https://doi.org/10.1038/srep32928>.
- [128] J. Lu, Y. Zheng, J. Yang, et al., El resveratrol alivia la lesión inflamatoria y mejora la apoptosis de sinoviocitos similares a fibroblastos a través de la disfunción mitocondrial y el estrés del RE en ratas con artritis adyuvante, *Mol. Medicina. Representante* 20 (2019) 463-472. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10273>.
- [129] G. Yang, CC Chang, Y. Yang, et al., El resveratrol alivia la artritis reumatoide mediante la reducción de ROS y la inflamación, la inhibición de las vías de señalización MAPK y la supresión de la angiogénesis, *J. Agric. Química de los alimentos.* 66 (2018) 12953-12960. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05047>.
- [130] HS Byun, JK Song, YR Kim, et al., Caspasa-8 tiene un papel esencial en la apoptosis inducida por resveratrol de sinoviocitos similares a fibroblastos reumatoides, *Reumatología.* 47 (2008) 301-308. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem368>.
- [131] PR van Ginkel, D. Sareen, L. Subramanian, et al., El resveratrol inhibe el crecimiento tumoral del neuroblastoma humano y media la apoptosis al atacar directamente las mitocondrias, *Clin. Res. Cáncer.* 13 (2007) 5162-5169. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-07-0347>.
- [132] S. Kumar, E. Eroglu, JA Stokes, et al., Resveratrol induce apoptosis independiente de caspasa mediada por mitocondrias en células murinas de cáncer de próstata, *Oncotarget* 8 (2017) 20895-20908. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14947>.
- [133] ME Juan, U. Wenzel, H. Daniel, et al., El resveratrol induce la apoptosis a través de la vía de las mitocondrias dependiente de ROS en células de carcinoma colorrectal humano HT-29, *J. Agric. Química de los alimentos.* 56 (2008) 4813-4818. <https://doi.org/10.1021/jf800175a>.
- [134] W. Zhang, X. Wang, T. Chen, el resveratrol induce AIF mediado por mitocondrias y, en menor medida, apoptosis dependiente de caspasa-9 en células ASTC-a-1 de adenocarcinoma de pulmón humano, *Mol. Celúla. Bioquímica.* 354 (2011) 29-37. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0802-9>.
- [135] S. Ben-Zichri, S. Rajendran, SK Bhunia, et al., Los puntos de carbono de resveratrol alteran la función mitocondrial en las células cancerosas, *Bioconjug. Química.* 33 (2022) 1663-1671. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00282>.
- [136] D. Sareen, PR van Ginkel, JC Takach, et al., Las mitocondrias como objetivo principal de la apoptosis inducida por resveratrol en células de retinoblastoma humano, *Invest. Oftalmol. Vis. Ciencia.* 47 (2006) 3708-3716. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0119>.
- [137] IK Lucas, H. Kolodziej, *Trans-resveratrol* induce apoptosis a través de vías dependientes de mitocondrias activadas por ROS en células epiteliales de adenocarcinoma de pulmón humano a549, *Planta Med.* 81 (2015) 1038-1044. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546129>.
- [138] Y. Zhang, F. Yuan, P. Li, et al., Resveratrol inhibe la proliferación de células HeLa mediante la regulación de la función mitocondrial, *Ecotoxicol. Reinar. Seguro.* 241 (2022) 113788. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113788>.
- [139] M. Takashina, S. Inoue, K. Tomihara, et al., Efecto diferente del resveratrol en la inducción de apoptosis según el tipo de células cancerosas humanas, *Int. J. Oncol.* 50 (2017) 787-797. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.3859>.
- [140] X. Zheng, B. Jia, XT Tian, et al., Correlación de los niveles de especies reactivas de oxígeno con la sensibilidad al resveratrol de las células cancerosas anaplásicas de tiroides, *Oxid. Medicina. Célula Longev.* 2018 (2018) 6235417. <https://doi.org/10.1155/2018/6235417>.
- [141] X. Ma, X. Tian, X. Huang, et al., La disfunción mitocondrial y la apoptosis inducidas por resveratrol están asociadas con Ca₂₊-y activación de MPT mediada por mCICR en células HepG2, *Mol. Celúla. Bioquímica.* 302 (2007) 99-109. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9431-8>.
- [142] M. Hao, Q. Tang, B. Wang, et al., El resveratrol suprime el dolor del cáncer de huesos en ratas al atenuar las respuestas inflamatorias a través de la señalización AMPK/Drp1, *Acta Biochim. Biofísica. Pecado.* 52 (2020) 231-240. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz162>.
- [143] H. Wu, Y. Wang, C. Wu, et al., El resveratrol induce la apoptosis de las células cancerosas a través del estrés del RE mediado por MIR-326/PKM2 y la fisión mitocondrial, *J. Agrícola. Química de los alimentos.* 64 (2016) 9356-9367. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04549>.
- [144] A. Shaito, AM Posadino, N. Younes, et al., Posibles efectos adversos del resveratrol: una revisión de la literatura, *Int. J. Mol. Ciencia.* 21 (2020). <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>.
- [145] D. Zhang, J. Zhang, J. Zeng, et al., Nano-oro cargado con resveratrol mejora el efecto antihepatoma del resveratrol *in vitro* y *in vivo*, *J. Biomed. Nanotecnología.* 15 (2019) 288-300. <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2682>.
- [146] A. Malhotra, P. Nair, DK Dhawan, Senescencia mitocondrial prematura y cambios ultraestructurales relacionados durante la modulación de la carcinogénesis pulmonar por la curcumina y el resveratrol, *Ultrastruct. Patol.* 36 (2012) 179-184. <https://doi.org/10.3109/01913123.2011.652765>.
- [147] X. Ou, Y. Chen, X. Cheng, et al., Potenciación de la apoptosis inducida por resveratrol por matriz en células de hepatoma humano HepG2, *Oncol. Rep.* 32 (2014) 2803-2809. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3512>.
- [148] SH Jeong, TM Hanh, HK Kim, et al., HS-1793, un análogo de resveratrol desarrollado recientemente protege el corazón de rata contra lesiones por hipoxia/reoxigenación mediante la atenuación del daño mitocondrial, *Bioorg. Medicina. Química. Letón.* 23 (2013) 4225-4229. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.010>.
- [149] NY Jeong, YG Yoon, JH Rho, et al., Las nuevas células de cáncer de próstata LNCaP poliploides inducidas por el análogo de resveratrol HS-1793 son vulnerables a la regulación negativa de Bcl-xL, *Int. J. Oncol.* 38 (2011) 1597-1604. <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.979>.