

CAPÍTULO 9

EL RESVERATROL COMO SUSTANCIA ANTIOXIDANTE Y NEUROPROTECTORA, UN BUEN CANDIDATO EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Data de aceite: 01/07/2024

José Luis Bata García

Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”-Biomédicas
Universidad Autónoma de Yucatán
Mérida, Yucatán, México

Carlos Enrique Pérez Osorio

Unidad Interinstitucional en Investigación
Clínica y Epidemiológica,
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Yucatán
Mérida, Yucatán, México

Javier Humberto Perera Rios

Unidad Interinstitucional en Investigación
Clínica y Epidemiológica,
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Yucatán
Mérida, Yucatán, México

INTRODUCCIÓN

Epidemiología de la enfermedad de Parkinson

La EP es una enfermedad crónica y neurodegenerativa que está asociada primeramente a síntomas motores como temblor en reposo, lentitud de movimientos (bradicinesia) y disminución en los movimientos (hipocinesia), rigidez e inestabilidad postural, además de manifestaciones no motoras entre las que se han identificado: depresión, apatía, deterioro cognitivo⁽¹⁴⁾. El riesgo de caídas por inestabilidad postural durante la marcha no solo causa complicaciones severas secundarios como hemorragias, fracturas y dolor, sino que también incrementa el riesgo de muerte⁽³⁷⁾. Su etiología es diversa, pues es desarrollada por factores genéticos y ambientales, o la interacción entre ambos factores y es más frecuente en hombres que en mujeres y en personas mayores de 60 años. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial después de la enfermedad de Alzheimer⁽³⁵⁾ habiéndose presentado hasta

6.1 millones de casos en el año 2016 y se estima que la cifra se duplicará para el 2050⁽²⁶⁾. Es una enfermedad incapacitante, que representa una disminución significativa en la calidad de vida de quien la padece, con alto costo económico y que suele ir acompañada de alto riesgo de caídas y necesidad de acompañamiento por un cuidador primario, que en la mayoría de los casos es el cónyuge⁽⁵³⁾. Aunque no existe una estadística formal de la EP en México, utilizando datos del Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología de México, se estimó que llegó a 10.8 por 100, 000 habitantes para el 2018, siendo Sinaloa el estado con mayor incidencia, con 27.6 por 100, 000 habitantes⁽⁴³⁾. La sintomatología de la EP está asociada a la muerte de alrededor del 50 al 70 % de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal del cerebro que es parte importante de la circuitería cerebral que regula la actividad motora⁽⁶⁰⁾. Por su etiología diversa se ha hecho difícil realizar un diagnóstico temprano⁽⁶⁵⁾.

Modelos experimentales de la EP

Aún no se ha encontrado un tratamiento que cure completamente la EP. Los tratamientos hasta ahora desarrollados solo han servido como paliativos para inhibir algunos de los síntomas o al menos disminuir o retrasar el incremento en la severidad de los mismos, incluso se ha observado una alta morbilidad asociada al sexo, edad y al incremento en la severidad de la enfermedad⁽⁵⁴⁾.

El tratamiento de preferencia para la EP sigue siendo la L-DOPA/Carbidopa, por ser el tratamiento que causa mejores efectos para aliviar los síntomas en pacientes con EP que otras terapias probadas hasta ahora⁽³⁴⁾. Sin embargo, la administración prolongada va presentando diversos efectos adversos como el fenómeno de encendido/apagado (on/off, en inglés) y las discinesias que son movimientos anómalos involuntarios (AIMs, por sus siglas en inglés)⁽³⁴⁾. Ello ha motivado a los investigadores a explorar la posibilidad de utilizar otras sustancias solas o en combinación con la L-DOPA u otros procedimientos además de la administración sistémica o quirúrgica intracerebral de sustancias con potencial antiparkinsoniano que, además de efectivos, resulte en menos efectos adversos que la administración sistémica de la L-DOPA/Carbidopa por períodos prolongados. También se ha explorado la posible existencia de sustancias que puedan prevenir la aparición de la enfermedad, para no llegar a la etapa de tratamiento en etapa avanzada de la misma⁽⁵⁰⁾. Por razones éticas y de acuerdo a recomendaciones Internacionales manifiestas en la Declaración de Helsinki⁽³⁾ y en la reglamentación mexicana para la investigación experimental en seres humanos⁽⁵⁹⁾, ya sea con fines de experimentación en pequeños grupos o para pruebas o distribución en masa, se recomienda investigar en modelos experimentales la posibilidad de desarrollar tratamientos preventivos o para desarrollar tratamientos novedosos en etapas donde ya se manifiestan claramente los síntomas de la EP, antes de aplicarlos directamente al humano. Para hacer posible lo anterior, se han desarrollado diversos modelos experimentales, tanto en cultivos celulares, diversas especies animales y diferentes diseños de inducción de deterioro motor que semejen las características de la EP en humanos.

Es propósito de este capítulo citar algunos de los modelos experimentales más empleados, describiendo sus características, ventajas y desventajas en cuando a su relevancia clínica, con la premisa de que **ningún modelo experimental desarrollado hasta la fecha es igual a la EP**, puesto que ésta solo la presentan los humanos. Sin embargo, todos ellos han mostrado utilidad al probar sustancias o tratamientos con potencial antiparkinsoniano y algunos han mostrado más semejanzas con la enfermedad y muestran mayor relevancia clínica, al mostrar cambios en la función motora y cambios neurofisiológicos y neuroanatómicos inducidos parecidos a los que presentan los pacientes con EP y la reducción de dichos cambios ante la aplicación de sustancias o estrategias terapéuticas con potencial antiparkinsoniano. Asimismo, hay que tomar en consideración las consideraciones éticas tanto Internacionales⁽⁴⁵⁾ como nacionales⁽⁵⁸⁾, para el uso y manejo de animales en los estudios experimentales.

Un criterio que frecuentemente ha sido empleado por los investigadores al hablar de los modelos experimentales es el de que existen los modelos parkinsonianos agudos y los modelos crónicos.

Modelos Agudos

La característica de los modelos agudos es que causan un efecto temporal, generalmente sin producir neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal, asociada a los efectos crónicos de la EP en humanos. Son llamados también “modelos tamiz” por dar resultados a corto plazo, permitiendo evitar seguir evaluando tratamientos sin potencial antiparkinsoniano, evitando la inversión innecesaria de recursos y tiempo. También, tienen la ventaja de que la administración de los fármacos que inducen los síntomas en estos modelos es por vía sistémica, lo que permite que no sea necesario un entrenamiento complicado por parte de los experimentadores.

Entre los modelos agudos se pueden mencionar: inmovilidad (catalepsia) inducida por haloperidol, hipocinesia (disminución del movimiento, sin llegar a anularlo) inducida por reserpina y catalepsia e hipocinesia inducidas por MPTP.

La administración de dosis únicas de haloperidol, produce catalepsia o rigidez total del cuerpo, por interrupción de la neurotransmisión dopaminérgica por bloqueo de los receptores dopaminérgicos del subtipo D2 (D2R). Su administración prolongada, produce una serie de efectos adversos como los movimientos orofaciales no voluntarios (discinesias tardías) que no tienen relación con los síntomas de la EP⁽³²⁾.

La administración de dosis única de reserpina, por otra parte, produce hipocinesia, que como síntoma motor tiene semejanza con los síntomas presentes en la EP, pero como el haloperidol, los síntomas son producidos por interrupción de la neurotransmisión dopaminérgica, en este caso por vaciado de la dopamina de las vacuolas en las terminales de las neuronas dopaminérgicas con deterioro motor transitorio⁽⁵⁶⁾.

Por el contrario, la administración de una sola dosis o de varias dosis por vía sistémica de la neurotoxina MPTP, administradas periféricamente también induce efectos de parkinsonismo transitorio y con neurodegeneración en forma parcial de células dopaminérgicas de la vía nigroestriatal⁽³¹⁾. Es un modelo muy empleado en roedores, particularmente en ratones, para la evaluación de los efectos preventivos y neuroprotectores de diversas terapias.

Modelos crónicos

Son inducidos con neurotoxinas como MPTP y 6-OHDA. El MPTP es más efectivo en ratones y en primates que en ratas⁽⁹⁾. La ventaja del uso de primates es que se considera más parecido al humano. Pero su desventaja es que requiere una infraestructura más costosa para su alojamiento y un entrenamiento más exhaustivo del personal y experimentadores para su manejo y cuidados. Por ello, es más frecuente emplear ratones, pues son más fáciles de manejar y no requieren mucha infraestructura para su alojamiento y mantenimiento, además de que se reproducen ampliamente.⁽⁴⁰⁾ lograron un modelo crónico administrando 4 mg/kg de MPTP, una vez al día durante al menos 20 días,⁽⁴²⁾ lo lograron administrando 18 mg/kg, 2 veces a la semana durante 5 semanas consecutivas y⁽³⁹⁾ indujeron el modelo crónico con la administración intraperitoneal de 10 dosis de 30 mg/kg, durante 5 semanas consecutivas. En todos los casos reportaron deterioro significativo en el número de neuronas dopaminérgicas nigro-estriales.

El modelo inducido con la neurotoxina 6-OHDA se ha empleado tanto en ratones como en ratas, pero con mejores resultados en ratas⁽⁹⁾. Para inducir el modelo crónico con 6-OHDA, puesto que ésta no cruza la barrera hematoencefálica, su administración se hace a través de una aguja en forma directa y estereotáxicamente en la vía nigro-estriatal del⁽⁹⁾, aunque pueden ser aplicados a diferentes niveles o partes de la vía; es decir, a nivel de los somas de las neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia negra pars compacta (SNpc), al nivel del haz de axones de la vía o a nivel de las terminales dopaminérgicas que penetran el cuerpo estriado o estriado dorsal, también llamado núcleo Caudado-Putamen (CPu), donde se localizan los receptores a la dopamina liberada por las terminales de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc⁽⁴⁾. La 6-OHDA administrada de manera intracerebral en las diferentes zonas de la vía nigro-estriatal es efectiva en producir un modelo de parkinsonismo crónico, con neurodegeneración de la vía nigro-estriatal y causar deterioro motor de manera permanente. Aunque la inyección directa de 6-OHDA en la SNpc parece ser el método más efectivo para inducir el modelo crónico, pues ahí se concentran los somas de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal, se requiere más precisión para acertar a dicha zona. El estriado es una estructura muy grande comparada con la SNpc por lo que es menos complicado acertar. Sin embargo, como las terminales dopaminérgicas de las neuronas provenientes de la SNpc se dispersan en el estriado, hay que realizar varias aplicaciones para conseguir la destrucción de un número aproximadamente cercano al logrado con una sola inyección en la SNpc.

Como se mencionó anteriormente, ningún modelo experimental es igual a la EP en humanos, aunque se producen algunas semejanzas, como sucede en el modelo inducido con 6-OHDA, como la degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales y el deterioro en la conducta motora, manifestado como bradicinesia, hipocinesia, rigidez y desajuste postural. Además, en las ratas con modelo de EP inducido con 6-OHDA, una vez establecidos los síntomas, se ha probado otra semejanza como es la respuesta a la L-DOPA, produciéndose discinesias inducidas por la administración prolongada del precursor de la dopamina⁽⁵²⁾, como sucede en los pacientes con EP.

El resveratrol como sustancia antioxidante y neuroprotectora. Un buen candidato en la prevención y tratamiento de la EP

La EP es una enfermedad crónica y neurodegenerativa e incapacitante y conforme se incrementa la edad del paciente y la severidad de los síntomas tanto motores como no motores^(14,37), se incrementa el riesgo de muerte⁽⁵⁴⁾. Su etiología es diversa y se menciona la participación de factores genéticos y toxinas ambientales, la generación de radicales libres, regulación aberrante de autofagia^(36, 51) asociada con incremento en la alfa-synucleína y agregados de la misma, disfunción mitocondrial y disfunción de los astrocitos con producción y liberación de citocinas pro-inflamatorias, lo que hace difícil lograr un diagnóstico temprano⁽⁶⁵⁾. Aunque existen varias estrategias terapéuticas, su acción benéfica contra los síntomas de la enfermedad suelen ser modestos y suelen aparecer efectos adversos⁽³⁴⁾ y desafortunadamente hasta la fecha no se ha encontrado tratamiento que la cure. Ello ha motivado a seguir buscando estrategias terapéuticas que prevengan o retrasen el desarrollo de la enfermedad una vez que se hace manifiesta⁽⁵⁰⁾. Las investigaciones que sugieren la posibilidad de acción preventiva contra la EP de sustancias encontradas en productos naturales han motivado a investigar más la reproducibilidad de tales efectos y los mecanismos involucrados⁽⁶²⁾. También se han incrementado los esfuerzos por evaluar los efectos terapéuticos de dichas sustancias, una vez presentados los síntomas de la enfermedad, así como los mecanismos involucrados. Para ello, se han desarrollado diversos modelos experimentales, donde se pueda evaluar lo anterior, sin representar más un riesgo que un beneficio para los pacientes, como lo señalan las consideraciones de tipo ético.

El propósito de este Capítulo es evaluar las propiedades antiparkinsonianas de una de esas sustancias, llamada resveratrol. El resveratrol (trans-3,4,5-trihidroxistilbeno) es una fitoalexina polifenólica (Figura 1), producida de manera natural en varias plantas como respuesta a una lesión o cuando éstas se encuentran bajo el ataque de bacterias u hongos y ha sido localizado en la piel de las uvas, pistaches, nueces, arándanos, frambuesas y moras, entre otros alimentos⁽⁶⁵⁾.

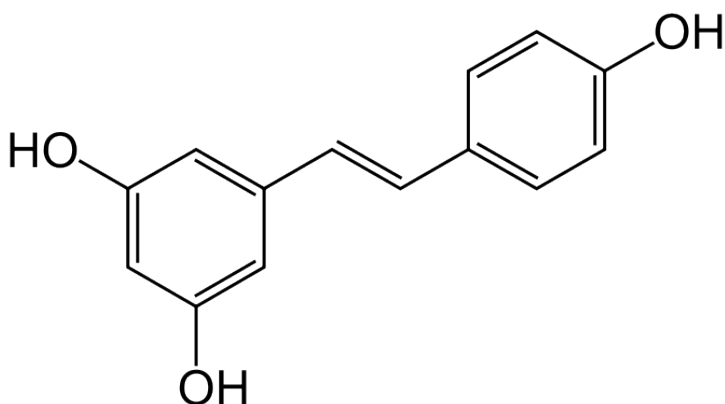


Figura 1. Molécula de Resveratrol.

Estudios previos han sugerido el potencial antiparkinsoniano del resveratrol. En un estudio de Eshraghi-Jazi et al. (2012)⁽²⁴⁾ se reportó la reducción significativa del número de giros contralaterales con apomorfina en ratas con hemiparkinsonismo inducido con 6-OHDA, después de administrar durante 30 días un extracto de jugo de uvas (que tiene alto contenido de resveratrol), comparando contra animales hemiparkinsonianos que no recibieron el tratamiento con el extracto. Por otra parte, Anandhan et al. (2010)⁽¹⁾ encontraron una mejora significativa en la conducta motora en campo abierto en ratones tratados con MPTP administrado intraperitonealmente (modelo agudo de la EP), después de administrar resveratrol (50 m/kg) por vía oral, durante 3 días previos al MPTP y 4 días más junto con el MPTP. Un día después de los tratamientos, se realizaron las evaluaciones y se observó que el tratamiento agudo con resveratrol incrementó significativamente la actividad horizontal y vertical de los ratones parkinsonianos en un registro de 5 minutos, comparado con los ratones parkinsonianos sin resveratrol. Los resultados de los estudios anteriores evidencian el potencial del resveratrol, pero no responden a cuestiones de cómo afectarían a largo plazo la administración de dosis bajas sobre el deterioro motor en animales con parkinsonismo crónico, si se desarrollarían efectos colaterales como tolerancia o discinesias y si el efecto benéfico sobre la inestabilidad postural, resultaría diferente o igual al logrado con otra sustancia antioxidante de origen natural, la cafeína administrada a dosis bajas (1 y 3 mg/kg), por vía oral durante 3 semanas consecutivas a ratas con parkinsonismo crónico inducido con 6-OHDA⁽⁶⁾. Este capítulo se ha enfocado en buscar respuestas para las preguntas anteriores.

La EP es altamente incapacitante e incrementa el riesgo de accidentes por caídas, volviendo al paciente totalmente dependiente. Es una enfermedad crónica que además representa un alto costo social e incrementa el riesgo de que el paciente no pueda continuar adecuadamente con su terapia. Los estudios antes mencionados han demostrado efectos

benéficos con la administración de jugo de uva o de dosis altas de resveratrol para revertir el deterioro motor en ratas y ratones parkinsonianos en evaluaciones de corta duración. En el presente capítulo se pretende presentar y discutir resultados que evidencian efectividad de la administración prolongada de dosis bajas de 1 mg/kg y de dosis moderadas de 3 mg/kg del antioxidante de origen natural resveratrol, para revertir el desajuste postural en ratas con parkinsonismo crónico inducido con 6-OHDA y si dicho tratamiento produce o no efectos colaterales como el desarrollo de tolerancia al efecto benéfico o la aparición de discinesias como ocurre con la administración prolongada de L-DOPA en pacientes con EP.

En pacientes con EP, factores como daño exitotóxico, provocados por una excesiva concentración de glutamato en la SNpc, variación en el metabolismo regional oxidativo y la producción a niveles tóxicos de radicales libres o especies reactivas al oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) pueden provocar el deterioro en la actividad mitocondrial y esto, a su vez, contribuye a la generación de más ROS y a la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc^(36, 51). El principal defecto en estas células se observa en el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial que se encuentra en el interior de la membrana mitocondrial y que es responsable de la producción de ATP celular⁽⁵¹⁾. El uso del modelo crónico con lesión de la vía dopaminérgica nigro-estriatal con la neurotoxina 6-OHDA, es un modelo frecuentemente empleado por su analogía con los mecanismos y sintomatología de la EP en humanos. La 6-OHDA es un derivado hidroxilado de la dopamina, que es captada por las neuronas dopaminérgicas a través del transportador de dopamina y una vez en el interior de la célula da lugar a la formación de radicales libres y por la inhibición irreversible del complejo I mitocondrial, produce una caída de los niveles de ATP, pérdida del potencial mitocondrial, alteración de la homeostasis de Calcio y formación de ROS que, a su vez, conduce a la muerte celular⁽¹⁰⁾ (Fig. 2).

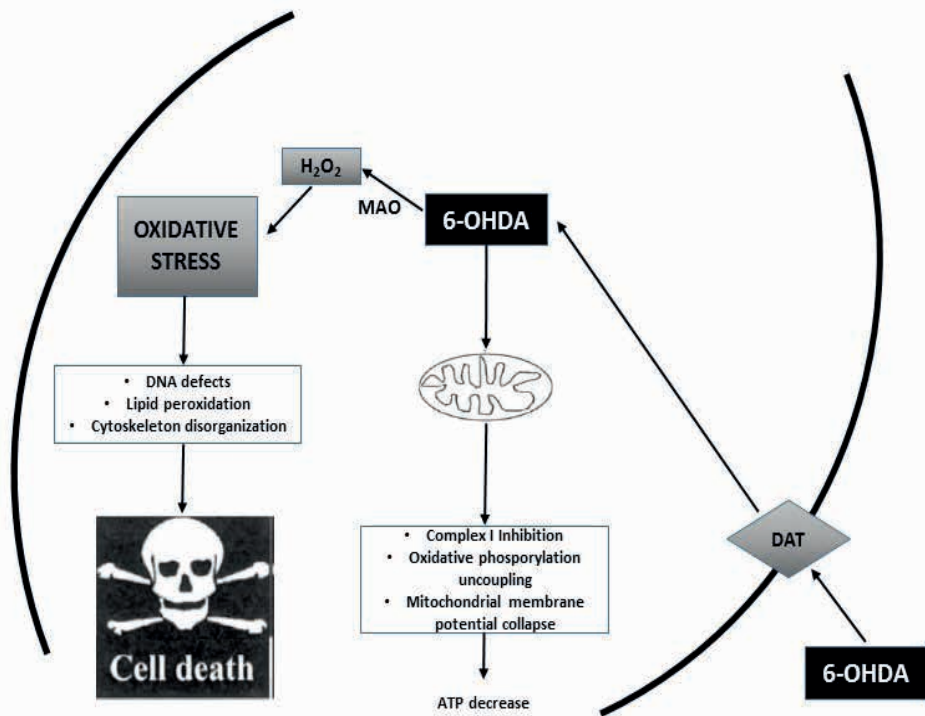


Figura 2. Muerte neuronal inducida con 6-hidroxidopamina. Abreviaturas: H₂O₂, peróxido de hidrógeno; 6-OHDA, 6- hidroxidopamina; DAT, transportador de dopamina. Modificado de Blum et al., 2001.

En un estudio reciente⁽⁷⁾ se demostró que la administración diaria, vía oral y durante 3 semanas consecutivas de trans-resveratrol a ratas con modelo crónico de EP inducido con una sola inyección intracerebral estereotáxica de la neurotoxina 6-OHDA, dirigida directamente a la SNpc del lado derecho, con empleo de coordenadas del atlas estereotáxico para ratas⁽⁴⁹⁾ redujo significativamente el desajuste postural de manera estable durante las 3 semanas que duró la administración del trans-resveratrol, con recuperación total en la simetría de pasos con ambas extremidades anteriores a la dosis de 3 mg/kg y sin que se presentaran efectos adversos como tolerancia al efecto por administración repetida y prolongada, ni dicinesias como las que se presentan por administración prolongada de L-DOPA a pacientes con EP⁽³⁴⁾ y en las ratas con modelo de parkinsonismo crónico inducido con 6-OHDA⁽⁵²⁾. Como se indicó, la administración del trans-resveratrol se realizó vía oral, pero para que el fármaco fuese mejor aceptado por las ratas, y dado que no es soluble en agua, el fármaco se mezcló con un endulzante artificial (Aspartame) + agua destilada + aceite de canola al 1.5%. La mezcla sola a dosis de 1 mL/kg no produjo mejoría en el ajuste postural de las ratas hemiparkinsonianas del grupo control. La ausencia de recuperación motora por la repetición de desplazamientos laterales del cuerpo sobre una superficie lisa de 1 m de longitud, durante la prueba de ajuste de pasos empleada para evaluar

desajuste postural en las ratas hemiparkinsonianas tratadas con la mezcla o vehículo en que suspendió el trans-resveratrol (grupo control), descarta la posibilidad de que el efecto benéfico sobre la actividad motora observado en el grupo tratado con trans-resveratrol (grupo experimental), se haya debido a la rehabilitación por repetición de la prueba, durante las 3 semanas consecutivas y de acuerdo a lo anterior, se puede inferir que la recuperación motora observada en el grupo experimental se debió a la acción del trans-resveratrol. Contrariamente, estudios previos en pacientes con EP han reportado que la terapia de rehabilitación reduce el desajuste postural o ayuda junto a la terapia farmacológica a reducir el desajuste postural, aunque no de manera permanente⁽⁴⁴⁾.

En el mismo estudio de Bata-García et al. (2024)⁽⁷⁾ se observó que, una vez suspendido el tratamiento con trans-resveratrol, la disminución significativa del desajuste postural y la recuperación al 100% de la simetría en la ejecución de pasos con ambas patas anteriores logrados con la administración prolongada del trans-resveratrol a dosis de 3 mg/kg, se mantuvo estable hasta durante 6 meses después de la suspensión del tratamiento. La interrupción del estudio a los 6 meses de suspendido el tratamiento se debió al diseño del estudio y no a la aparición de efectos adversos o muerte natural de las ratas hemiparkinsonianas; es decir, surgen las hipótesis de que si se hubiera prolongado el período de evaluación post-tratamiento, el efecto benéfico sobre el ajuste postural causado por la administración previa durante un período de 3 semanas a la dosis de 3 mg/kg, pudo haberse mantenido durante el resto de la vida del sujeto o pudo reducirse gradualmente, pero sin que se llegara a los niveles basales de deterioro motor causados por la lesión unilateral de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc por la 6-OHDA, aunque falta hacer más estudios para demostrar alguna de las anteriores hipótesis. Por otro lado, en el caso del grupo al que se le administró 1 mg/kg de trans-resveratrol, la reducción significativa sobre el deterioro en el ajuste postural y una recuperación del 100% en la simetría de pasos con ambas patas anteriores logradas por el tratamiento, una vez interrumpido éste, ambos parámetros se siguieron presentando, aunque no de manera estable a lo largo de los 6 meses que duró la evaluación post-tratamiento, como sucedió con las ratas que recibieron la dosis de 3 mg/kg. En este caso, las hipótesis por corroborar, sobre la respuesta después de esos 6 meses de evaluación post-tratamiento en el grupo experimental que recibió la dosis de 1 mg/kg serían que, aunque el efecto benéfico obtenido durante el período de tratamiento en la reducción del desajuste postural y sobre la simetría en el uso de ambas patas anteriores en la ejecución de pasos se fuera perdiendo, éste se mantendría significativo con respecto al control o en el caso contrario, que el efecto benéfico se fuera perdiendo hasta que los parámetros antes mencionados no difirieran significativamente del grupo control. Al igual que para la dosis de 3 mg/kg, hace falta realizar más investigación para comprobar alguna de las anteriores hipótesis para la respuesta motora durante un período más largo de evaluación post-tratamiento, que el que se manejó en el estudio de Bata-García et al. (2024)⁽⁷⁾.

El efecto máximo del resveratrol sobre el ajuste de pasos se instaló rápidamente y el efecto benéfico no desapareció por completo aún 6 meses después de interrumpido el tratamiento. Los 6 meses en una rata adulta se estiman en 18 años de vida del humano⁽²⁾.

La rapidez con que el resveratrol a dosis baja produjo la máxima recuperación en el ajuste de pasos de la pata contralateral y su mantenimiento durante el período de Tratamiento en el presente estudio, no podrían ser explicados tan solo por su farmacocinética, pues si bien tiene una rápida absorción alcanzando una concentración pico entre 10 a 60 min, presenta una baja biodisponibilidad y es rápida su eliminación y hasta ahora no han sido esclarecidos los mecanismos precisos que explican esa rápida recuperación sobre la actividad motora⁽²⁶⁾. En estudios farmacocinéticos se ha encontrado que la cantidad de resveratrol libre representa solo una pequeña fracción de la dosis en plasma (1.7 – 1.9%), predominando los conjugados glucurónico y sulfato tanto en el plasma como en la orina⁽¹¹⁾. Como lo sugieren Soleas et al. (1997)⁽⁶³⁾, los niveles de resveratrol libre en el suero podrían ser seriamente subestimados por las grandes cantidades potencialmente contenidas en la fracción celular, pues en un estudio *in vitro* se encontró que más del 90% del trans-resveratrol libre se unió a lipoproteínas del plasma humano de manera no covalente⁽¹⁵⁾, unión también observada en un estudio *in vivo*⁽⁶⁴⁾. Los efectos del resveratrol podrían entonces no ser un resultado de la fracción visible en plasma sino más bien de la fracción celular de resveratrol no evaluada, pues una gran parte de las moléculas podrían unirse a las membranas celulares o al tejido lipofílico. Por otra parte, la presencia de metabolitos con actividad biológica podría estar ayudando a incrementar la respuesta, aun cuando poco resveratrol inalterado llegue a su tejido blanco. En estudios *in vivo*, se ha encontrado que el 3-O-sulfato tiene actividad biológica^(27, 5) y en estudios *in vitro* se ha encontrado que metabolitos sulfatados del resveratrol inhiben la producción de óxido nítrico y la actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con la misma eficacia que el resveratrol⁽²⁷⁾, incluso se ha reportado que el 3-O-sulfato muestra una actividad de neutralizador de radicales⁽²⁷⁾. La COX-2, oxidiza a la dopamina generando radicales libres y contribuyendo a la apoptosis de las neuronas DAérgicas^(46, 61). Asimismo, se ha reportado en observaciones *in vitro* que una vez penetrando en las células es capaz de unirse a receptores de estradiol alfa y beta, aunque de manera menos potente que el propio estradiol, mostrando acción antiinflamatoria⁽¹²⁾.

Para explicar la prolongación del efecto sobre la pata anterior contralateral, un mecanismo para explicar la eficiencia del resveratrol es la conversión de los sulfatos y glucurónidos de vuelta a resveratrol en órganos blanco tales como el hígado^(66, 67), la recirculación enterohepática involucrando secreción de metabolitos del resveratrol desde la bilis seguida por su desconjugación por microflora intestinal y después su reabsorción⁽⁴¹⁾.

En estudios *in vitro*, se ha observado que el resveratrol es capaz de reducir los niveles incrementados de caspasa-3, la fragmentación de ADN y el nivel citosólico de citocromo c inducido con rotenona en células SH-SY5Y de humano⁽⁶⁸⁾ y los niveles incrementados de radicales libres en células tratadas con MPP+ en cultivos de microglía⁽¹⁸⁾.

La subregulación de la autofagia produce acumulación de proteínas agregadas/malplegadas como la α -sinucleína y guía a la muerte neuronal y se ha considerado como una causa de neurodegeneración en EP^(36, 51, 68). La SIRT1 puede ser activada por el resveratrol. El aumento en la expresión de SIRT1 y la reducción de SIRT2 retarda el efecto tóxico inducido por acumulación de α -sinucleína⁽²²⁾. La SIRT1 también facilita la sobrevivencia celular en respuesta al estrés oxidativo, catalizando la desacetilación del p53⁽³³⁾. El resveratrol también confiere resistencia contra la disfunción mitocondrial y muerte neuronal incrementando la actividad de la manganeso-superóxido dismutasa (Mn-SOD)⁽¹⁸⁾.

En animales con lesión neuronal con 6-OHDA, se observó que el pretratamiento con resveratrol redujo el incremento en la población de D2R⁽³⁰⁾. Por otra parte, la exposición crónica del pesticida rotenona produce falla en el funcionamiento del complejo I mitocondrial y estrés oxidativo contribuyendo a la patogénesis de la EP⁽⁶⁾. La mieloperoxidasa (MPO) es una enzima que cataliza la formación de sustancias derivadas del H_2O_2 ⁽²¹⁾. La sobreproducción de MPO potencia la generación de radicales libres inducida por rotenona en microglía en el cerebro⁽¹⁷⁾. El pretratamiento de resveratrol a cultivo de microglía expuesta a rotenona reduce los niveles elevados de MPO, de la liberación de ON y del incremento en la producción de radicales libres⁽²³⁾ y de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Pero los resultados de los estudios antes mencionados no explicarían el mantenimiento del efecto benéfico hasta por 6 meses después de la interrupción del tratamiento. Varios estudios sugieren la existencia de cambios plásticos prolongados, que podrían involucrar no solo cambios en el número o sensibilidad de receptores a nivel de membrana, sino otras modificaciones en la morfología de la membrana, como proyecciones de membrana, formando nuevas sinapsis y/o expresión de proteínas, así como diversos mecanismos de neuroprotección. Un estudio previo ha reportado que el resveratrol atenúa el daño en dendritas y la muerte de las células DAérgicas inducido con rotenona en cocultivo de células DAérgicas con células de microglía⁽¹⁸⁾, sugiriendo un efecto neuroprotector a nivel intracelular y en la estructura membranal de las células DAérgicas. Estudios previos han reportado que el resveratrol, además de su efecto neuroprotector sobre las células dopaminérgicas, tiene participación importante en la sinaptogénesis y la neurogénesis mediada por la liberación de factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) por las células de astroglia^(19, 70), que podría explicar el beneficio prolongado en el ajuste de pasos de las ratas hemiparkinsonianas del estudio de Bata-García et al. (2024)⁽⁷⁾.

En cuanto a los efectos adversos, un estudio previo ha sugerido una relación entre el cambio en la densidad de receptores de adenosina A2A (A2AR) tanto en el estriado como en el globo pálido externo (GPe) de la vía indirecta de los Ganglios Basales del cerebro y el desarrollo de discinesias con la administración prolongada de L-DOPA, en base a que en cerebros de pacientes con EP que desarrollaron discinesias por administración

prolongada de L-DOPA se encontró un incremento de los A2AR que no se observó en pacientes que no desarrollaron discinesias⁽¹⁶⁾ y se ha reportado que el bloqueo de los A2AR por antagonistas selectivos causa una reducción de discinesias producidas por administración prolongada de L-DOPA en modelo crónico de EP en animales^(38, 69) y en humanos⁽³⁴⁾. Los tratamientos prolongados con trans-resveratrol a las dosis de 1 y 3 mg/kg no produjeron efectos colaterales como tolerancia o desarrollo de discinesias como las inducidas por la administración repetida de L-DOPA observada en humanos⁽³⁴⁾ y ratas⁽⁵²⁾, sugiriendo que la administración prolongada de trans-resveratrol de las dosis mencionadas a ratas hemiparkinsonianas, no tiene influencia directa sobre la densidad de los A2AR tanto del estriado como del GPe.

Por otra parte, hasta ahora no han aparecido estudios que sugieran que la administración repetida o de dosis altas de resveratrol resulte en efectos colaterales importantes. Algunos estudios han reportado que la administración oral repetida de resveratrol, durante 29 a 30 días, a dosis de 500 a 1000 mg a humanos no produjo efectos adversos^(13, 55), excepto por la presencia de síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, flatulencia, molestia abdominal y diarrea en grado moderado los primeros 2-4 días a dosis de 2500 a 5000 mg, desapareciendo en los siguientes días hasta completar un estudio de 29 días⁽¹³⁾. En ratas, dosis diarias de 20 o 300 mg/kg, que están muy por encima de las empleadas en el estudio de Bata-García et al. (2024)⁽⁷⁾, administradas durante 28 días no revelaron efectos adversos^(29, 20). Esto resulta importante, pues al pasar de los estudios en modelos experimentales de EP, se tiene que considerar la posibilidad de necesitar ajustar las dosis en estudios clínicos, de las terapias que a dosis bajas pudieron ser efectivas contra los síntomas parkinsonianos presentes y estos ajustes podrían significar el aumento de las dosis y/o ajustes a lo largo del estudio por administración prolongada y la posibilidad de que esos ajustes, pudieran provocar a largo plazo diversos efectos adversos como sucede con la administración prolongada de L-DOPA.

CONCLUSIONES

El resveratrol es una sustancia de origen natural, localizada en uvas, nueces, arándanos, pistaches, entre otros. En humanos y en cultivos de células ha demostrado su capacidad antioxidante y neuroprotectora. En diversos modelos animales como los modelos agudos de catalepsia e hipocinesia inducida por la neurotoxina MPTP vía oral y en modelos crónicos en roedores, como los inducidos por inyección intracerebral y unilateral en la vía dopaminérgica nigro-estriatal ha demostrado sus cualidades neuroprotectoras y antiparkinsonianas. En la prueba de ajuste de pasos ha demostrado una recuperación rápida y alcanzado su efecto máximo desde la primera semana de tratamiento, con una simetría del 100% entre ambas patas. También ha demostrado que es un tratamiento seguro, al menos aplicándolo en modelos experimentales. Sin embargo, habría que hacer

más estudios, enfocándose más en modelos con primates y posteriormente con humanos. Los resultados que avalan al menos en parte lo seguro del tratamiento con resveratrol, es que la administración prolongada del mismo no produce efectos adversos como el fenómeno encendido-apagado (on-off, en inglés), ni movimientos anómalos involuntarios o discinesias como las provocadas por administración prolongada del precursor de la dopamina, la L-DOPA. Estudios previos con administración prolongada de cafeína a dosis bajas mostraron resultados semejantes. Sin embargo, un detalle interesante fue que en los estudios con cafeína (y con sus antagonistas selectivos de adenosina), una vez suspendido el tratamiento, la caída del efecto fue relativamente rápida hasta su desaparición a las 3 semanas post-tratamiento. A diferencia de la cafeína, la interrupción del tratamiento prolongado con resveratrol a dosis bajas no afectó el efecto benéfico del resveratrol, aún 6 meses después de haber interrumpido el tratamiento. Diversos estudios han mostrado que el resveratrol activa la liberación desde la astrogliá del BDNF, promoviendo la sinaptogénesis y la neurogénesis mediada por la liberación factores de crecimiento, lo que podría explicar la prolongación del efecto benéfico de la administración prolongada del resveratrol, aún suspendido el tratamiento.

Aunque, las pruebas en pacientes humanos con enfermedad de Parkinson representarían la necesidad de ajustar las dosis, probablemente incrementándolas, estudios previos han reportado que la administración repetida durante 1 mes de dosis de 500 a 1000 mg a humanos sanos no produjo efectos adversos. En otro estudio con dosis mayores de 2500 a 5000 mg, se produjeron efectos adversos en grado moderado, incluyendo náuseas, flatulencia, molestia abdominal y diarrea los primeros 2-4 desapareciendo en los siguientes días hasta completar un estudio de 29 días y en ratas, dosis diarias de 20 o 300 mg/kg, administradas durante 28 días no revelaron efectos adversos, Como las dosis mencionadas están muy por encima de las dosis empleadas en el modelo crónico de hemiparkinsonismo en ratas (1 y 3 mg/kg) y que fueron efectivas revirtiendo el desajuste postural, aun 6 meses después de su interrupción, podríamos sugerir que, aunque se hicieran ajustes a las dosis en experimentos en humanos, estas quedarían por debajo del riesgo de desencadenar efectos adversos importantes, como sucede con la administración de L-DOPA a ratas y humanos. Los anteriores resultados sugieren que la administración de resveratrol a pacientes con EP, podría resultar tan efectiva, pero más segura que la administración de L-DOPA.

REFERENCIAS

Anandhan A, Tamilselvam K, Vijayraja D, Ashokkumar N, Rajasankar S, Manivasagam T. Resveratrol attenuates oxidative stress and improves behaviour in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) challenged mice. *Ann Neurosci* **2010**; 17(3): 113-119.

Andreollo NA, dos Santos EF, Araujo MR, Lopes LR. Rat's age versus human's age: What is the relationship? *ABCD Arq Bras Cir Dig* **2012**; 25(1):49-51.

Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. En: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* **2001**, pp. 209-212.

Avila-Luna A, Bueno-Nava A. Los ganglios basales: la participación dopaminérgica estriatal. *Inv Discapacidad* 2014;3(1):19-24.

Badillo-Castañeda CT, Garza-Ocañas L, Sáenz-Chávez PL, Montoya-Eguía L, Páez-López JE, Garza-Ulloa H. Validación de un procedimiento analítico para la cuantificación del metabolito resveratrol-3-O-sulfato en plasma humano por LC-MS-MS. *Química Hoy. Chem Sci* **2014**; 4(A):45-46.

Bata-García JL, Tun-Cobá L, Álvarez-Cervera FJ, Villanueva-Toledo JR, Gutiérrez-Ospina G, Heredia-López FJ, Góngora-Alfaro JL. Improvement of postural adjustment steps in hemiparkinsonian rats chronically treated with caffeine is mediated by concurrent blockade of A1 and A2A adenosine receptors. *Neuroscience* **2010**; 166:590-603.

Bata-García JL, Solís-Uicab GC, Alcocer-Sosa JJ, Hernández-Monsreal KC, Pérez-Osorio CE. The administration of trans-resveratrol at doses of 1 and 3 mg/kg reverses the postural imbalance in hemiparkinsonian rats with a beneficial post-treatment effect. *Int J Health Sci* **2024**;4(24):1-12. DOI:10.22533/at.ed.1594242423024.

Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, García-Osuna M, Panov V, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* **2000**;3(12):1301-1306.

Blandini F and Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS Journal* **2012**;279:1156-1166.

Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou MF, Benabid AL, Sadoul R, et al. Molecular pathway involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiol* **2001**:135-72.

Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2007**; 16(6):1246-52.

Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jemigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* **2000**; 141:3657-3667.

Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteer: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res* **2010**;70(22):9003-9011.

- Burchill E, Watson CJ, Fanshawe JB, Badenoch JB, Rengasamy E, Ghanem DA. The impact of psychiatric comorbidity on Parkinson's disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Regional Health-Europe* **2024**;39:100870. [On line]. DOI:10.1016/j.lanep.2024.100870.
- Burkon A, Somoza V. Quantification of free and protein-bound trans-resveratrol metabolites and identification of trans-resveratrol-C/O-conjugated diglucuronides- two novel resveratrol metabolites in human plasma. *Mol Nutr Food Res* **2008**; 52:549-557.
- Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, Bédard PJ, Rajput AH, Di Paolo T. Increased adenosine A2A receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* **2004**;127:1075-1084.
- Chang CY, Chang CY, Song MJ, Jeon SB, Jeon S, Yoon HJ, et al. Dual functionality of myeloperoxidase in rotenone-exposed brain-resident immune cells. *Am J Pathol* **2011**;179:964-979.
- Chang CY, Choi DK, Lee DK, Hong YJ, Park EJ. Resveratrol confers protection against rotenone-induced neurotoxicity by modulating myeloperoxidase levels in glial cells. *Plos One* **2013**;8(4):1-13.
- Cichon N, Saluk-Bijak J, Gorniak L, Przynslo L, Bijak M. Flavonoids as a natural enhancer of neuroplasticity-An overview of the mechanism of neurorestorative action. *Antioxidants* **2020**;9:1035. DOI:10.3390/antiox9111035.
- Crowell JA, Korytko PJ, Morrissey RL, Booth TD, Levine BS. Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicol Sci* **2004**; 82:614-619.
- Davies MJ. Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention. *J Clin Biochem Nurt* **2010**;48(1):8-19.
- Dillin A, Kelly JW. The yin-yang of sirtuins. *Science* **2007**(5837);317:461-519.
- Dohi K, Ohtaki H, Nakamachi T, Yofu S, Satoh K, Miyamoto K, et al. Gp91phox (NOX2) in classically activated microglia exacerbates traumatic brain injury. *J Neuroinflammation* **2010**;7:41.
- Eshraghi-Jazi F, Alaei H, Azizi-Malekabadi H, Gharavi-Naini M, Pilehvarian A, Ciahmard Z. The effect of red grape juice and exercise, and their combination on Parkinson's disease in rats. *Avicenna J Phytomed* **2012**; 2(2): 90-6.
- Florán-Garduño B, Rangel-Barajas C. Activación de receptores dopaminérgicos por L-DOPA. De la acción terapéutica a las discinesias. *Rev Biomed* **2005**;16:273-280.
- GBD Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* **2018**; 17(11):939-953. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30295-3.
- Hoshino J, Park EJ, Kondratyuk TP, Marler L, Pezzuto JM, van Breemen RB, et al. Selective synthesis and biological evaluation of sulfate-conjugated resveratrol metabolites. *J Med Chem* **2010**; 53(13):5033-5043.
- Juan ME, Buenafuente J, Casals I, Planas JM. Plasmatic levels of trans-resveratrol in rats. *Food Res Int* **2002a**; 35:195-199.

Juan ME, Vinardell MP, Planas JM. The daily oral administration of high doses of trans-resveratrol to rats for 28 days is not harmful. *J Nutrition* **2002b**. 132(2):257-260.

Khan MM, Ahmad A, Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Khuwaja G, et al. Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* **2010**;1328:139-151.

Kin K, Yasuhara T, Kameda M. Animal models of Parkinson's disease research: Trends in the 2000s. *Int J Mol Sci* **2019**;20(21):5402.

Kulkarni SK, Dhir A. Animal models of tardive dyskinesia. *Int Rev Neurobiol* 2011;98:265-287.

Kume S, Haneda M, Kanasaki K, Sugimoto T, Araki SI, Isono M, et al. Silent information regulator 2 (SIRT1) attenuates oxidative stress-induced mesangial cell apoptosis via p53 deacetylation. *Free Radic Biol Med* **2006**;40:2175-2182.

Kwon DK, Kwatra M, Wang J, Ko HS. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Pathogenesis and emerging treatment strategies. *Cells* **2022**; 11(3736). DOI:10.3390/cells11233736.

Lee A and Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson disease. *Neurol Clin* **2016**;34(4):955-965.

Li X, Liu T, Wu TT, Feng Y, Peng SJ, Yin H, et al. SIRT1 deacetylates TET2 and promotes its ubiquitination degradation to achieve neuroprotection against Parkinson's disease. *Frontiers in Neurol* **2021**;12. Article 652882. DOI:10.3389/fneur.2021.652882.

Liu WY, Tung TH, Zhang C, Shi L. Systematic review for the prevention and management of falls and fear of falling in patients with Parkinson's disease: *Brain Behav* **2022**;12:e2690. DOI: 10.1002/brb3.2690.

Lundbland M, Vaudano E, Cenci-Nilson A. Cellular and behavioural effects of the adenosine A2a receptor antagonist KW-6002 in a rat model of l-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* **2003**;84(6):1389-1410.

Ma Y and Rong Q. Effect of different MPTP administration intervals on mouse models of Parkinson's disease. *Hindawi* **2022**; 2022, Article ID 2112146. DOI: 10.1155/2022/2112146.

Machado V, Zöller T, Attai A, Spittau B. Microglia-mediated neuroinflammation and neurotrophic factor-induced protection in the MPTP mouse model of Parkinson's disease-lessons from transgenic mice. *Int J Mol Sci* **2016**; 17(2).

Marier JF, Vachon P, Gritsas A, Zhang J, Moreau JP, Ducharme MP. Metabolism and disposition of resveratrol in rats: extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model. *J Pharmacol Exp Ther* **2002**; 302:369-373.

Martín-Montañez E, Valverde N, de Guevara M, et al. Insulin-like growth factor II prevents oxidative and neuronal damage in cellular and mice models of Parkinson's disease. *Red Biol* **2021**;46, Article ID102095.

Martínez-Ramírez D, Rodríguez-Violante M, Velázquez-Ávila ES, Cervantes-Arriaga A, González-Cantú A, Corona T, et al. Incidencia y distribución geográfica de la enfermedad de Parkinson en México. *Salud Pública Méx.* **2020**;62(6):873-875.

Monaghan AS, Hooyman A, Dibble LE, Mehta SH, Peterson DS. Stability changes in fall-prone individuals with Parkinson disease following reactive step training. *JNPT* **2023**;00:1-8. DOI:10.1097/NPT.000000000000442.

National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th Edition. The National Academic Press, Washington, DC. **2011**.

Olanow CW. A rationale for monoamine oxidase inhibition as neuroprotective therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord Soc* **1993**; 8(Suppl 1):S1-S7.

Pallavi P, Jariwala N, Patel N, Kanetkar N, Diwan S, Lahiri U. The implication of pathway turn and task condition on gait quantified using SmartWalk: changes with age and Parkinson's disease with relevance to postural strategy and risk of fall. *Front Neurosci* **2022**;16:804397. DOI: 10.3389/fnins.2022.804397.

Paxinos G, Watson W. The rat brain in stereotaxic coordinates, 2nd edition. San Diego: Academic Press; **1986**.

Pazos-Tomas CC, Cruz-Venegas A, Pérez-Santiago, AD, Sánchez-Medina MA, Matías-Pérez D, García-Montalvo IA. *Vitis vinifera*: An alternative for the prevention of neurodegenerative diseases. *J Oleo Sci* **2020**; 69(10):1147-1161.

Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation: Intertwined roads to neurodegeneration. *Antioxidants* **2020**;9(647). DOI:10.3390/antiox9080647.

Rangel-Barajas C, Silva I, López-Santiago LM, Aceves J, Erlj D, Florán B. L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats is associated with up-regulation of adenylyl cyclase type V/VI and increased GABA release in the substantia nigra reticulata. *Neurobiol Dis* **2011**;41:51-61.

Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordoñez A, Cervantes-Arriaga A, González-Latapí P, Velázquez-Osuna. Factores asociados a la calidad de vida de sujetos con enfermedad de Parkinson y a la carga en el cuidador. *Neurología*. **2015**;30(5):257-263.

Rong S, Xu G, Liu B, Sun Y, Snetselaar LG, Wallace RB, Li B, et al. Trends in mortality from Parkinson disease in the United States, 1999-2019. **2021**;97(20):e1986-e1993. DOI:10.1212/WNL.0000000000012826.

Sáenz-Chávez PL, Garza-Ocañas L, Badillo-Castañeda CT, Tamez de la O J, Triana-Verástegui J. Tolerabilidad del resveratrol y efectos sobre parámetros bioquímicos sanguíneos. *Rev Mex Cienc Farm* **2014**; 45(4): 1-7.

Santos JR, Cunha JAS, Dierschnabel AL, Campêlo CLC, Leão AHHF, Silva AF, et al. Cognitive, motor and tyrosine hydroxylase temporal impairment in a model of parkinsonism induced by reserpine. *Behav Brain Res* **2013**;253:68-77.

Sartori-Oliveira CE, Gai BM, Godoi B, Zeni G, Nogueira CW. The antidepressant-like action of a simple selenium-containing molecule, methyl phenyl selenide, in mice. *Eur J Pharmacol* **2012**;690:119-123.

Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Publicado en el Diario Oficial de la Federación. Agosto 2001.

Secretaría de Salud. Ley General de Salud. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984. Última Reforma D.O.F. 03-01-2024. **4-03-01-2024.pdf (salud.gob.mx)**

Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. *Clin Geriatr Med* **2020**;36(1):1-12.

Singh N, Pillay V, Choonara YE. Advances in the treatment of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* **2007**; 81(1):29-44.

So YJ, Lee JU, Yang GS, Yang G, Kim SW, Lee JH, et al. The potentiality of natural products and herbal medicine as novel medications for Parkinson's disease: A promising therapeutic approach. *Int J Mol Sci* **2024**;25:1071. DOI:10.3390/ijms25021071.

Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem* **1997**; 30(2):91-113.

Uрпи-Sarda M, Zamora-Ros R, Lamuela-Raventos R, Cherubini A, Jauregui O, de la Torre R, et al. HPLC-tandem mass spectrometric method to characterize resveratrol metabolism in humans. *Clin Chem* **2007**; 53(2):1-8. DOI:10.1373/clinchem.2006.071936.

Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci Ther* **2020**;26:997-1009.

Vitrac X, Desmoulière A, Brouillaud B, Krisa S, Deffieux G, Barthe N, et al. Distribution of [¹⁴C]-trans-resveratrol, a cancer chemopreventive polyphenol, in mouse tissues after oral administration. *Life Sci* **2003**;72:2219-2233.

Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res* **2005**;49(5):472-481.

Wu Y, Li X, Zhu JX, Xie W, Le W, Fan Z, et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals* **2011**;19:163-174.

Xiao D, Bastia E, Xu YH, Benn CL, Cha JHJ, Peterson TS, et al. Forebrain adenosine A2A receptors contribute to L-3,4-dihydroxyphenylalanine- induced dyskinesia in hemiparkinsonian mice. *J Neurosci* **2006**;26(52):13548-13555.

Zhang F, Wang YY, Liu H, Lu YF, Wu Q, Liu J, Shi JS. Resveratrol produces neurotrophic effects on cultured dopaminergic neurons through prompting astroglial BDNF and GDNF release. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2012**;Article ID 937605. DOI: 1155/2012/937605.