

Potencial terapéutico del resveratrol como antioxidante en la enfermedad de Parkinson: una revisión narrativa

Therapeutic Potential of Resveratrol as an Antioxidant in Parkinson's Disease: A Narrative Review

Luis Delgado Olivares ^a, Eduardo García Hernández ^b, Ernesto Alanís García ^c

Abstract:

In neurological diseases such as Parkinson's disease (PD), which affect much of adulthood, oxidative stress is implicated. Therefore, the use of antioxidants such as resveratrol (RES) has been proposed, which has been shown to have protective effects against PD. However, the reported results are contradictory, so the purpose of this article is to critically analyze the scientific literature related to the therapeutic effects of RES in patients with PD, in order to determine its clinical potential and possible limitations in reducing neuroinflammation. For this purpose, an extensive search was conducted in renowned databases between 2020 and 2025, yielding seven articles that met the inclusion criteria: year of publication between 2020 and 2025, articles in Spanish and English that demonstrated the role of resveratrol in Parkinson's disease, the mechanism of action of inflammatory molecules, and markers of Parkinson's disease progression. The search was conducted using keywords: "oxidation," "oxidative stress," "antioxidant," "resveratrol and oxidative stress," "resveratrol in Parkinson's disease," "endogenous antioxidants," and "exogenous antioxidants," and Boolean operators (and/or). The results showed that resveratrol decreases the expression levels of molecules such as IL-1 β , IL-2, and IL-6, which are related to neuroinflammation and the progression of PD. The overexpression of these molecules was induced by the neurotoxin MPTP, which induces parkinsonian syndrome, as it is capable of destroying dopaminergic neurons. These results demonstrate that resveratrol may reduce the adverse effects of PD.

Conclusions

Due to the lack of information on resveratrol and its effects on Parkinson's disease in humans, it has not been established as a direct agent for the treatment of PD. However, resveratrol has demonstrated beneficial effects, as well as modulatory effects on biomarkers that increase in the presence of PD, such as TNF- α , IL-1 β , IL-2, and IL-6, acting as an adjuvant in this disease.

Keywords:

Parkinson's disease, resveratrol, oxidative stress, neuroinflammation, antioxidant

Resumen:

En las enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson (EP), que afectan a gran parte de la población sobre todo de la edad adulta, el estrés oxidativo se encuentra implicado, por lo que se ha propuesto el uso de antioxidantes como tratamiento y prevención. El antioxidante resveratrol (RES), ha demostrado tener efectos protectores contra la EP. Sin embargo, los resultados reportados han sido contradictorios, por lo que el propósito del presente artículo es analizar de manera crítica la literatura científica, relacionada con los efectos terapéuticos del RES en pacientes con EP, con la finalidad de determinar su potencial clínico y posibles limitaciones en la reducción de la neuroinflamación, proceso clave en la patología neuronal. Para lo cual, se realizó una investigación en reconocidas bases de datos, entre los años 2020-2025. Donde se revisó el papel que tiene el resveratrol sobre la enfermedad de parkinson, el mecanismo de acción de las moléculas inflamatorias y los marcadores de evolución de la enfermedad de parkinson. Los resultados mostraron que el resveratrol disminuye los niveles de la expresión de moléculas como IL-1 β , IL-2, y IL-6, relacionadas con la neuroinflamación y la evolución de EP. Conclusiones: el resveratrol demuestra tener efectos beneficiosos, así como efectos moduladores sobre biomarcadores que aumentan en presencia de la EP como TNF- α , IL-1 β , IL-2, y IL-6, actuando como coadyuvante en dicha enfermedad. Sin embargo, es necesario realizar más investigación al respecto.

Palabras Clave:

Enfermedad de Parkinson, resveratrol, estrés oxidativo, neuroinflamación, antioxidante

^a Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo |Actopan, Hidalgo| México, <https://orcid.org/0000-0002-3506-8393>, Email: ldelgado@uaeh.edu.mx

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo |Actopan, Hidalgo| México, <https://orcid.org/0009-0007-8586-6493>, Email: ga434424@uaeh.edu.mx

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo |Actopan, Hidalgo| México, <https://orcid.org/0000-0003-1540-4908>, Email: ernesto_alanis@uaeh.edu.mx

Fecha de recepción: 27/10/2025, Fecha de aceptación: 09/04/2026, Fecha de publicación: 05/06/2026

DOI: <https://doi.org/10.29057/esa.v13i26.16368>



Introducción

Las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington (EH), demuestran tener una evolución constante a nivel internacional. En el año 2021, se realizó un estudio, donde mostraba que más de 3000 millones de personas padecen alguna enfermedad neurológica (WHO, 2024).

La investigación interdisciplinaria está mejorando en la comprensión de estas enfermedades (Davenport et al., 2023). La epidemiología de la EP muestra variaciones en el tiempo, debido a que, en el desarrollo de esta enfermedad intervienen factores como la localización geográfica, la etnia, la edad y el sexo (Ben-Shlomo et al., 2024).

A nivel internacional, en 2016, se registraron 6.1 millones de casos, actualmente la prevalencia ha aumentado considerablemente, superando los cambios demográficos, afectando al 1-2% de las personas mayores de 65 años. Se estima que este valor se duplicará para el año 2050, por lo que la EP se considera un problema de salud pública (Parkinson's disease collaborators, 2018). La incidencia estimada de la EP es de 8 a 18 por 100,000 habitantes/año, además, siendo mayor en hombres que en mujeres (De Lau & Breteler, 2006). Por otro lado, la etiología de la EP es compleja e involucra factores genéticos, ambientales y dietéticos (Wirdefelt et al., 2011). Los factores genéticos asociados con la EP, comprende la herencia de variantes o mutaciones en genes como LRRK2 (quinasa 2 de recepción rica en leucina), GBA (glucosilceramidasa beta 1), SNAC (gen de la sinucleína), PARK7 (Desglucasa asociada al parkinsonismo), los cuales se asocian con EP de inicio temprano. Las mutaciones en estos genes pueden ejercer influencia en la manifestación de casos esporádicos de EP (Erer et al., 2016).

Los genes LRRK2, GBA y SNCA, se encuentran relacionados con la patogénesis de la enfermedad, involucrados de igual manera en mecanismos que pueden incluir la manipulación deficiente de proteínas, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo (EOX) y la neuroinflamación, sin embargo, los mecanismos moleculares de la patogénesis de la EP, aún son en gran medida desconocidos (Morgado et al., 2007). Por otro lado, se han realizado investigaciones acerca de cómo los factores ambientales, pueden involucrarse en el desarrollo de esta enfermedad, algunos de los factores ambientales que se les ha relacionado con la patogénesis de EP son el consumo excesivo de alimentos ultraprocesados, antecedentes de exposición a tóxicos, antecedentes de patologías crónicas, hábito alcohólico, consumo de tabaco y antecedentes de traumatismo craneoencefálico (TCE) (Kiebertz y Wunderle, 2013). Los signos que se presentan en la EP, se relacionan con la disfunción motora e incluyen

temblor en reposo, bradicinesia (lentitud progresiva en los movimientos voluntarios), rigidez y alteración de los reflejos posturales. Otras manifestaciones incluyen síntomas psiquiátricos, como la ansiedad y la depresión y síntomas disautonómicos como la hipotensión y estreñimiento, parestesias, calambres, disfunción olfativa y dermatitis seborreica (Weatherall et al., 1996). Actualmente, no se cuenta con una cura para la EP, por lo que, se utilizan medicamentos para tratar esta patología, como el levodopa, el cual se considera el tratamiento más eficaz para tratar y disminuir los síntomas de la EP (Chen et al., 2016 y Tambasco et al., 2018), sin embargo, su uso prolongado tiene la capacidad de inducir complicaciones como fluctuaciones motoras (cambios en la capacidad de movimiento) y discinesia (movimientos involuntarios, anormales y descoordinados del cuerpo) (Gershanik, 2014). Por otro lado, los daños principales de la EP, es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta (SNpc) de la sustancia negra (ubicada en el mesencéfalo, una parte central del tronco cerebral), lo que posteriormente provocará la pérdida de dopamina en el cuerpo estriado, interrumpiendo la comunicación en los circuitos motores, afectando tanto la liberación de dopamina antes de la muerte celular, como la propia pérdida neuronal. El inicio del proceso degenerativo que afecta a las neuronas dopaminérgicas, está vinculada a disfunciones mitocondriales, agregación de alfa-sinucleína (α -syn), alteraciones en los mecanismos de autofagia, estrés del retículo endoplásmico (RE) o una desregularización en la homeostasis, intracelular del calcio (Michel et al., 2016). Este proceso podría llevar a la muerte de neuronas dopaminérgicas de la SNpc (Langston et al., 1984).

La α -syn está involucrada en el tráfico de la exocitosis de las vesículas ópticas y la liberación de neurotransmisores (Burré et al., 2010).

Durante este proceso anteriormente descrito, pueden presentarse mutaciones en el gen SNCA, donde se puede producir un mal plegamiento y agregación de la α -syn, con la consecuente, formación de inclusiones, conocidos como cuerpos de Lewy (Polymeropoulos et al., 1997), que se acumulan en el interior de las neuronas dopaminérgicas, y podrían tener un efecto neurotóxico, induciendo el proceso neurodegenerativo de la enfermedad (Lashuel et al., 2012; Luk et al., 2012).

El EOX desempeña un rol importante en la etiología y la evolución de enfermedades neurodegenerativas, provocando daño neuronal al oxidar, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, lo que conduce a una disfunción mitocondrial, neuroinflamación y neurodegeneración, y muerte celular. (Sienes et al., 2022). El EOX, es un desequilibrio entre agentes prooxidantes, capaces de oxidar diferentes biomoléculas de la célula y antioxidantes que contrarrestan efectos adversos de agentes oxidantes, a favor de los primeros, conduciendo a una interrupción de la señalización redox y al control del daño molecular. Las moléculas

prooxidantes principalmente se adquieren a través de la contaminación ambiental, alimentos ultra procesados, humo de tabaco, exposición a rayos UV, y también se producen de manera endógena en los organismos, debido al metabolismo celular (especialmente en las mitocondrias) (Jones, 2006).

Se ha propuesto que el uso de antioxidantes como el resveratrol (RES), podrían coadyuvar en el tratamiento de EP. Este es un estilbeno, pertenece a una subclase de compuestos fenólicos, cuya estructura está compuesta por un esqueleto básico de 14 carbonos y dos grupos fenilos, unidos por un doble enlace eteno (He y Yan, 2013). Las uvas y el vino son una de las fuentes con alto contenido de RES, cuyo contenido a menudo está relacionado con la variedad del fruto, el origen, la maduración, el método de elaboración y el tiempo de fermentación de la uva (Stervo et al., 2006). En general, el contenido de RES del vino tinto es mayor que el vino blanco. Otras fuentes, aunque con un menor contenido de este antioxidante incluyen a los arándanos, frambuesas y cacahuates (Burns et al., 2002).

Algunos estudios, sugieren que el RES podría ejercer efectos neuroprotectores contra trastornos neurodegenerativos, como la EP (Bastianetto et al., 2014; Tellone et al., 2015).

Investigaciones previas, han evidenciado que el tratamiento con RES redujo los déficit motores, ofreciendo protección frente a la pérdida de neuronas dopaminérgicas disminuyendo tanto la neuroinflamación, como el estrés oxidativo en modelos de ratón tratados con la neurotoxina MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, utilizada en modelos animales para inducir la EP) (Blanchet et al., 2008; Lofrumento et al., 2014).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión con el propósito de identificar y analizar investigaciones relacionadas con el estrés oxidativo y la relevancia de los antioxidantes, para neutralizar moléculas inflamatorias, y en qué manera influye en el desarrollo de la EP, así como los beneficios del RES en la prevención, control y tratamiento de dicha enfermedad.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura científica, la búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos académicas reconocidas, tales como Pubmed, Scielo, Elsevier y Google Scholar empleando combinaciones de palabras clave y términos MeSH, entre ellos: "oxidation", "oxidative stress", "antioxidant", "resveratrol and oxidative stress" "resveratrol in Parkinson's disease", "endogenous antioxidants" y "exogenous antioxidants", "resveratrol y enfermedad de parkinson", "estrés oxidativo en parkinson".

La búsqueda se restringió a artículos publicados en inglés y español, entre los años 2020 a 2025. Se identificaron inicialmente 70 estudios, de los cuales se seleccionaron 7, que cumplían con los criterios de

inclusión los cuales fueron: uso del RES en EP, RES y su relación con EOX, la relación entre RES y EP, el papel del estrés oxidativo en EP, los efectos del res en enfermedades neurodegenerativas.

Criterios de inclusión:

- artículos publicados en los años 2020 a 2025
- artículos en inglés y español
- artículos con evidencia preclínica del resveratrol

Criterios de exclusión:

- artículos con lenguaje diferente de inglés o español
- artículos publicados por debajo del año 2020

Desarrollo

Cómo se describió anteriormente, una característica patológica de la EP es la disminución de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, responsables de la producción de dopamina en el mesencéfalo. Esta disminución se debe al aumento de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Todos estos procesos se producen debido a la inhibición selectiva de la acción del complejo mitocondrial 1 (NADH deshidrogenasa) (Hu et al., 2009; Tapias et al., 2013)

Estrés oxidativo en la EP

El papel del estrés oxidativo se ha identificado como un mecanismo para el desarrollo de procesos inflamatorios que desencadenan la neuroinflamación. Díaz et al. (2013), establecen que el EOX promueve la generación de isoformas de α -syn sometidos a modificaciones oxidativas, favoreciendo su agregación en especies oligoméricas y desencadenando, procesos neurodegenerativos en poblaciones neuronales, particularmente vulnerables, como por ejemplo, en el núcleo motor dorsal del nervio vago. Asimismo, cuando existe la hiperexcitabilidad neuronal, aumenta en gran medida las reacciones oxidativas, potenciando la agregación de α -syn modificada y su propagación neuronal, lo que provocará la evolución de procesos neurodegenerativos. Esto subraya que las isoformas modificadas de esta proteína guardan relación con la evolución de procesos neurodegenerativos e inflamatorios. La α -syn es una proteína neuronal presináptica que participa en la función normal del cerebro, como la liberación de los neurotransmisores, esta proteína está ampliamente presente en el sistema nervioso central (SNC). Una amplia variedad de estudios ha demostrado que el nivel de α -syn-total (t- α -syn) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EP es significativamente menor que el LCR de pacientes sanos, esta disminución de t- α -syn se encuentra asociada con el deterioro cognitivo (Norman et al., 2021; Yu y Li, 2021).

El daño causado por el estrés oxidativo, es un proceso relacionado con la evolución de la EP. En estudios previos se detectaron residuos de malondialdehído (MDA, subproducto de la lipoperoxidación lipídica), en sangre de pacientes con EP, los cuales eran

significativamente más altos que en pacientes con EP que en pacientes sanos. Además, el MDA tuvo mayor sensibilidad y especificidad que otros biomarcadores (Dionísio et al., 2021), lo que indica una lesión grave inducida por estrés oxidativo en pacientes con EP (Pandey et al., 2018).

El biomarcador, de estrés oxidativo 8-OHdG se presenta como el principal producto del daño oxidativo del ADN (Días et al., 2013), cuya concentración en plasma es significativamente mayor en pacientes con EP que en pacientes sanos (Hata et al., 2018), al igual que se ha descrito que la medida de 8-OHdG urinaria (vía de excreción de este compuesto), aumenta al mismo tiempo que evoluciona la EP (Sato et al., 2005), esta evidencia sugiere que este marcador se puede utilizar para monitorear la progresión de la enfermedad. Los organismos que utilizan oxígeno para realizar sus funciones metabólicas, tienen varios sistemas de enzimas antioxidantes, uno de esos sistemas es el SOD, el cual incluye enzimas que tienen la capacidad de inactivar los radicales superóxido en oxígeno molecular, que contribuyen a la formación de compuestos reactivos, como el peróxido de hidrógeno y el radical de hidróxido, los cuales contribuyen al daño celular al oxidar, lípidos, proteínas y ADN de las células causando neuroinflamación, lo que posteriormente conduce a la progresión de enfermedades neurodegenerativas. Por lo que, las investigaciones continúan para determinar la relación directa de este grupo de enzimas en la EP, debido a que SOD pueden contribuir a la protección de neuronas dopaminérgicas de los daños causados por moléculas oxidantes, dentro de la familia de estas enzimas se pueden encontrar principalmente dos isoenzimas diferentes. La SOD1, es una proteína formada por cobre/zinc ubicada en el citosol y en el espacio intermembrana mitocondrial, al igual que está presente en los peroxisomas y el núcleo, (Przedborski et al., 1992). Mientras que la enzima SOD2, se encuentra a nivel mitocondrial, formada por manganeso, es la principal eliminadora de aniones superóxido producido durante la fosforilación oxidativa mitocondrial (Klivenyi et al., 1998).

Otras enzimas que demuestran tener algún efecto en las enfermedades (entre ellas enfermedades neurodegenerativas), son la glutatión peroxidasa (GPX), éstas son un grupo de ocho enzimas (GPX1-8) que son importantes para reducir el peróxido de hidrógeno a agua. Estas enzimas se utilizan el electro oxidante glutatión reducido (GSH) como agente reductor y requieren selenio para su función antioxidante (Rotruck et al., 1973).

Se ha demostrado que, si se produce la sobreexpresión de GPX en la EP, disminuye la pérdida de neuronas, reduce la acumulación de peróxido de hidrógeno y la peroxidación lipídica en condiciones neurotóxicas (Wang et al., 2003).

Estudios previos realizaron una evaluación sobre el papel que tienen las GPX en pacientes con EP, sus resultados enuncian que las neuronas dopaminérgicas de la SNpc expresaron niveles bajos de enzimas GPX1 (enzima que está dentro de la familia de las GPX, que

cumple funciones como proteger a las células por el daño de estrés oxidativo) en comparación con regiones no afectadas con EP como por ejemplo el área tegmental ventral, que expresó niveles más altos de esta enzima (Trépanier et al., 1996).

Mecanismos específicos y factores que intervienen en la enfermedad de Parkinson

Actualmente, se ha establecido que la protección mitocondrial es uno de los factores a considerar para la evolución de EP. Kung et al. (2021), establecieron que la disfunción mitocondrial, provocada por un exceso en la producción de ERO, juega un rol importante en el desarrollo de EP. Lo cual, también puede ser consecuencia de la deficiencia de antioxidantes (Kowalczyk et al., 2021).

Es importante notar que algunos de los mecanismos que intervienen en la neuroinflamación y desarrollo de EP suceden a nivel mitocondrial, debido a que estos organelos celulares son los principales generadores de ATP a través del proceso de fosforilación oxidativa, y constituyen, asimismo, una fuente relevante de ERO, debido a la filtración constante de electrones, a lo largo de la cadena de transporte de electrones (Murphy, 2008). En condiciones fisiológicas, los sistemas antioxidantes mitocondriales neutralizan las ERO, preservando un equilibrio entre la producción de radicales, potencialmente dañinos y los mecanismos de defensa antioxidante (Flynn y Melov, 2013). No obstante, cuando este balance se ve comprometido, se incrementa el estrés oxidativo, lo que vuelve a las macromoléculas de la estructura mitocondrial susceptibles al daño oxidativo, esto tendrá como consecuencia que las funciones a nivel celular no se lleven correctamente, desencadenando un desbalance (Lenaz, 1998). La acumulación progresiva de estas macromoléculas alteradas, deterioran la funcionalidad mitocondrial, lo que desencadena la liberación de citocromo C desde las mitocondrias y la activación de la apoptosis celular, un fenómeno observable en la degeneración neuronal, dopaminérgica, característica de la EP (Lin et al., 2012).

Es relevante señalar que Lim et al. (2018), describen que el depósito de amiloide- β ($A\beta$) demuestra una asociación comórbida en la EP, el cual está vinculado estrechamente con el deterioro cognitivo en esta patología. Asimismo, diversas evidencias indican que niveles reducidos de $A\beta$ 42 en el LCR constituyen un factor predictivo de un deterioro cognitivo futuro en pacientes con EP y la presencia de $A\beta$ se relaciona con la inestabilidad postural y las alteraciones de la marcha, asimismo, con el subtipo colinérgico recientemente propuesto de la EP, lo que podría representar un posible factor de riesgo adicional para el deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad (Alves et al., 2012).

Propiedades antioxidantes del resveratrol

El RES es capaz de neutralizar las ERO evitando el daño oxidativo y suprimiendo otras enzimas, como el óxido nítrico sintasa que reaccionan con las ERO,

dando como resultado especies reactivas de nitrógeno (ERN), como el peroxinitrito, oxidante que contribuye al daño celular, la neuroinflamación y el estrés oxidativo. Por lo que el RES resulta como un agente coadyuvante modulador contra la EP Belguendouz et al. (1997) .

Por otra parte, Zhang et al. (2010), demostraron que el RES protegía a las neuronas dopaminérgicas contra la neurotoxicidad inducida por lipopolisacáridos a través de la inhibición de la activación microglial y la señalización del factor nuclear kappa B (NF- κ B), que estas son un grupo de proteínas, representando un papel importante en el control de la expresión de genes relacionados con la inmunidad, la inflamación, el crecimiento celular y la supervivencia. Por otra parte, el RES demuestra que actúa como activador de Nrf2 protegiendo a las neuronas dopaminérgicas y disminuyendo la progresión de la EP Yang et al. (2022).

RES previene el estrés oxidativo

Se ha demostrado que el RES previene la muerte celular inducida al estrés oxidativo. Los investigadores confirmaron la acción protectora del RES midiendo las ERO intracelulares con una sonda fluorescente sensible a ROS (2',7'-diacetato de diclorofluoresceína [DCFH-DA]) (Wang et al., 2005). Cuando las células fueron expuestas a H₂O₂ durante 24 h, las ERO aumentaron en las células no tratadas, mientras que el pretratamiento con RES redujo las ERO al nivel basal en las células tratadas.

Efectos antiinflamatorios y neuroprotectores del RES

Se ha descrito que en la EP, existen procesos inflamatorios que producen citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) y las interleucinas (IL), moléculas que pueden aumentar el daño neuronal, debido a que son altamente inflamatorias (Kang et al., 2021).

El receptor 1 del factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR1), es un receptor de TNF que puede afectar el desarrollo neuronal y desencadenar trastornos cognitivos (Bae et al., 2022); estudios previos establecieron que los niveles séricos de TNF- α y sTNFR1 en pacientes con EP fueron significativamente más altos que en pacientes sanos (Kang et al., 2021). Otros estudios (Fan et al., 2020) demuestran que en pacientes con EP presentan niveles significativamente más altos de otras citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-2, y IL-6.

Estudios previos realizados por Wang et al. (2020), demuestran que el RES participa en la reducción en la producción de citocinas proinflamatorias y fue capaz de inhibir las respuestas inflamatorias estimuladas por lipopolisacáridos (LPS), mediante el bloqueo de la fosfolipasa D (PLD) y sus moléculas de señalización descendentes SphK1, ERK1/2 y NF- κ B.

Esto guarda relación con otros resultados obtenidos, donde también se ha descrito la participación de SphK en las vías de señalización activadas por señales proinflamatorias como LPS y C5a (Pchejetski et al., 2010). Basándose en estos resultados Wang et al.

(2020), señalan la hipótesis de que la inhibición de la actividad de NF- κ B por el RES, donde este agente antioxidante podría modularse mediante su efecto sobre la actividad de SphK. Otros resultados obtenidos por Gonzales y Orlando (2008), mostraron que el tratamiento con curcumina y RES inhibe la activación de NF- κ B, resultando en una reducción de la expresión de los genes TNF- α , IL-1 β , IL-6 y COX-2 y de la IL-6.

Se ha demostrado que el RES puede activar la α -Syn, la cual está relacionada tanto con el deterioro en las neuronas cuando existe un desequilibrio en los niveles de esta proteína, como con biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos para la EP (Hall et al., 2014). Estudios previos, demostraron que el RES inhibe la citotoxicidad inducida por isoformas de α -syn en células de neuroblastoma SH-SY5Y. Además, mejoró los efectos adversos de isoformas de α -syn, cuando esta se encontraba en un desequilibrio, en un modelo de ratones A53T por numerosas vías, observándose cambios positivos en los déficits de memoria, alivió la neuroinflamación, equilibró los niveles de α -syn positivo para cuerpos de Lewy-509 en el cerebro (Zhang et al., 2018).

Papel del RES en mecanismos neuroprotectores específicos

RES influye en la disfunción mitocondrial y posibles efectos neuroprotectores, modulando genes cruciales involucrados en la regulación de enzimas antioxidantes como la SIRT-1 (involucradas en la reparación del ADN y el metabolismo energético, así como en la protección contra el estrés oxidativo y el envejecimiento, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial), la dinámica mitocondrial y la supervivencia celular. Además, el RES ofrece efectos neuroprotectores al aumentar la mitofagia a través de múltiples vías, incluyendo las vías como la antes mencionada SIRT-1 y otras como la AMPK/ ERK. Esta evidencia apunta a que el RES tiene posibles efectos neuroprotectores (Kung et al., 2021), mediante la activación de las SIRT1 directamente o indirectamente a través de la quinasa activada por AMP (AMPK), cofactor de la actividad de SIRT1 (Liang et al., 2020).

Este grupo de enzimas son clave para la protección celular en enfermedades neurodegenerativas, incluyendo a la EP, ya que regulan vías metabólicas, la respuesta al estrés oxidativo y la inflamación, que se expresa en el cerebro de los mamíferos adultos, predominantemente en las neuronas (Guida et al., 2015). La activación de SIRT1 inducida por el RES, previene la muerte microglial provocada por A β , de esta manera el RES contribuye a una mejor función cognitiva (Chen et al., 2005)

Actualmente, la evidencia disponible en bases de datos es limitada, ya que la presencia de ensayos clínicos es prácticamente nula, sin embargo, algunos autores han realizado estudios en modelos animales y afirman que el RES tiene efectos neuroprotectores contra la EP.

En un estudio realizado (Da Rocha et al., 2015), demostro que las nanopartículas de poli(lactida)

recubiertas de polisorbato 80 (PS80) cargadas con RES, registraron algunos efectos neuroprotectores en ratones C57BL/6, de igual manera a estos ratones se les suministro una neurotoxina que fue la MPTP, la cual indujo alteraciones significativas en la discriminación olfativa y la memoria de reconocimiento social, además de causar estrés oxidativo estriatal y reducir la expresión de la tirosina hidroxilasa en el cuerpo estriado. Los investigadores administraron durante 15 días por vía intraperitoneal nanopartículas cargadas con RES, el tratamiento demostró una neuroprotección significativa contra los cambios conductuales y neuroquímicos inducidos por MPTP. Lo cual coincide con lo reportado por Lofrumento et al. (2013), quienes administraron 50 mg/kg de RES diariamente por sonda intragástrica a ratones, tratados con la neurotoxina MPTP (20 mg/kg).

Los resultados mostraron una marcada disminución de la inmunorreactividad de TH (enzima que cataliza la biosíntesis de dopamina), en el cuerpo estriado y SNpc. como consecuencia de la administración de MPTP Mientras que, la inmunotinción de TH en ratones administrados con MPTP tratados con RES, fue más pronunciada, lo que sugiere que el RES protege, en parte, a las neuronas dopaminérgicas de la SNpc contra la muerte celular inducida por MPTP. Por otro lado, el tratamiento con RES también mostró una disminución de los niveles de expresión de ARNm de IL-1 β , IL-6 y TNF- α .

Aunque la evidencia clínica sobre el RES y su relación con la EP continúa siendo limitada, predominando, estudios preclínicos en modelos animales que han demostrado efectos neuroprotectores, mediados por mecanismos, antioxidantes, antiinflamatorios y la optimización de la función mitocondrial, lo cual respalda su potencial en la evaluación en seres humanos. Si bien en modelos de roedores se han reportado beneficios en la disminución motora y la regulación en los niveles de dopamina, la ausencia de ensayos clínicos sólidos y consistentes restringe por el momento su recomendación en el tratamiento de la EP en la población humana.

Los estudios realizados por Albani et al. (2009), en células SK-N-BE (línea celular de neuroblastoma humano). Los investigadores describen que se sembraron 3.5X10⁶ de estas células, se les añadió 7.5 μ M de RES, después de 15 horas se les añadió nuevamente 7.5 μ M de RES.

RES inhibe de la muerte celular provocada por α -Syn mutante

Los investigadores utilizaron una proteína mutante propensa a la agregación, α -syn(A30P), variante de proteína alfa-sinucleína que ha sufrido una mutación específica en el residuo de alanina en la posición 30, resultando en la adición de una prolina, presentando mayor toxicidad afectando a las neuronas y causando inflamación, que además está vinculada a la evolución de la EP. En el modelo de células utilizadas para el

estudio demostró ser un agente nocivo y tóxico. En su experimento se observó que α -syn(A30P) aumentó el nivel de ERO y se observó que el RES contrarresta la actividad de α -syn(A30P) y sus efectos nocivos, así como neurodegenerativos.

Referencias

- Abushouk, A. I., Negida, A., Ahmed, H., & Abdel-Daim, M. M. (2016). Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 635-645. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.074>
- Albani, D., Polito, L., Batelli, S., De Mauro, S., Fracasso, C., Martelli, G., Colombo, L., Manzoni, C., Salmona, M., Caccia, S., Negro, A., & Forloni, G. (2009). The SIRT1 activator resveratrol protects SK-N-BE cells from oxidative stress and against toxicity caused by α -synuclein or amyloid- β (1-42) peptide. *Journal Of Neurochemistry*, 110(5), 1445-1456. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06228.x>
- Alves, G., Pedersen, K. F., Bloem, B. R., Blennow, K., Zetterberg, H., Borm, G. F., Dalaker, T. O., Beyer, M. K., Aarsland, D., Andreasson, U., Lange, J., Tysnes, O., Zivadinov, R., & Larsen, J. P. (2012). Cerebrospinal fluid amyloid- and phenotypic heterogeneity in de novo Parkinson's disease. *Journal Of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 84(5), 537-543. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303808>
- Bae, E., Choi, M., Kim, J. T., Kim, D., Jung, M. K., Kim, C., Kim, T., Lee, J. S., Jung, B. C., Shin, S. J., Rhee, K. H., & Lee, S. (2022). TNF- α promotes α -synuclein propagation through stimulation of senescence-associated lysosomal exocytosis. *Experimental & Molecular Medicine*, 54(6), 788-800. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00789-x>
- Bastianetto, S., Ménard, C., & Quirion, R. (2014). Neuroprotective action of resveratrol. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis Of Disease*, 1852(6), 1195-1201. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.011>
- Belguendouz, L., Fremont, L. y Linard, A. (1997). El resveratrol inhibe la peroxidación dependiente e independiente de iones metálicos de las lipoproteínas de baja densidad porcinas. *Farmacología bioquímica*, 53 (9), 1347-1355.
- Ben-Shlomo, Y., Darweesh, S., Llibre-Guerra, J., Marras, C., San Luciano, M., & Tanner, C. (2024). The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet* (London, England), 403(10423), 283-292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01419-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01419-8)
- Blanchet, J., Longpré, F., Bureau, G., Morissette, M., DiPaolo, T., Bronchti, G., & Martinoli, M. (2008). Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 32(5), 1243-1250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.03.024>
- Burns, J., Yokota, T., Ashihara, H., Lean, M. E., & Crozier, A. (2002). Plant foods and herbal sources of resveratrol. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(11), 3337-3340. <https://doi.org/10.1021/jf0112973>

- Burré, J., Sharma, M., Tsetsenis, T., Buchman, V., Etherton, M. R., & Südhof, T. C. (2010). α -Synuclein Promotes SNARE-Complex Assembly in Vivo and in Vitro. *Science*, 329(5999), 1663-1667. <https://doi.org/10.1126/science.1195227>
- Chen, J., Zhou, Y., Mueller-Steiner, S., Chen, L. F., Kwon, H., Yi, S., Mucke, L., & Gan, L. (2005). SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-kappaB signaling. *The Journal of biological chemistry*, 280(48), 40364-40374. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509329200>
- Chen, S., Chan, P., Sun, S., Chen, H., Zhang, B., Le, W., Liu, C., Peng, G., Tang, B., Wang, L., Cheng, Y., Shao, M., Liu, Z., Wang, Z., Chen, X., Wang, M., Wan, X., Shang, H., Liu, Y., . . . Xiao, Q. (2016). The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40035-016-0059-z>
- Da Rocha Lindner, G., Santos, D. B., Colle, D., Moreira, E. L. G., Prediger, R. D., Farina, M., Khalil, N. M., & Mainardes, R. M. (2015). Improved Neuroprotective Effects of Resveratrol-Loaded Polysorbate 80-Coated Poly(Lactide) Nanoparticles in MPTP-Induced Parkinsonism. *Nanomedicine*, 10(7), 1127-1138. <https://doi.org/10.2217/nnm.14.165>
- Davenport, F., Gallacher, J., Kourtzi, Z., Koychev, I., Matthews, P. M., Oxtoby, N. P., Parkes, L. M., Priesemann, V., Rowe, J. B., Smye, S. W., & Zetterberg, H. (2023). Neurodegenerative disease of the brain: a survey of interdisciplinary approaches. *Journal Of The Royal Society Interface*, 20(198). <https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0406>
- De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70471-9)
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Journal Of Parkinson S Disease*, 3(4), 461-491. <https://doi.org/10.3233/jpd-130230>
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013b). The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Journal Of Parkinson S Disease*, 3(4), 461-491. <https://doi.org/10.3233/jpd-130230>
- Dionísio, P., Amaral, J., & Rodrigues, C. (2021). Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, 67, 101263. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101263>
- Erer, S., Egeli, U., Zarifoglu, M., Tezcan, G., Cecener, G., Tunca, B., Ak, S., Demirdogen, E., Kenangil, G., Kalegasi, H., Dogu, O., Saka, E., & Elibol, B. (2016). Mutation analysis of the PARKIN, PINK1, DJ1, and SNCA genes in Turkish early-onset Parkinson's patients and genotype-phenotype correlations. *Clinical Neurology And Neurosurgery*, 148, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.07.005>
- Fan, Z., Pan, Y., Zhang, Z., Yang, H., Yu, S., Zheng, Y., Ma, J., & Wang, X. (2020). Systemic activation of NLRP3 inflammasome and plasma α -synuclein levels are correlated with motor severity and progression in Parkinson's disease. *Journal Of Neuroinflammation*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1670-6>
- Flynn, J. M., & Melov, S. (2013). SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Free Radical Biology And Medicine*, 62, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.027>
- GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 17(11), 939-953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Gershanik, O. S. (2014). Improving l-dopa therapy: The development of enzyme inhibitors. *Movement Disorders*, 30(1), 103-113. <https://doi.org/10.1002/mds.26050>
- Gonzales, A. M., & Orlando, R. A. (2008). Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutrition & Metabolism*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-17>
- Guida, N., Laudati, G., Anzilotti, S., Secondo, A., Montuori, P., Di Renzo, G., Canzoniero, L. M., & Formisano, L. (2015). Resveratrol via sirtuin-1 downregulates RE1-silencing transcription factor (REST) expression preventing PCB-95-induced neuronal cell death. *Toxicology and applied pharmacology*, 288(3), 387-398. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.08.010>
- Hall, S., Surova, Y., Öhrfelt, A., Zetterberg, H., Lindqvist, D., & Hansson, O. (2014). CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. *Neurology*, 84(1), 57-63. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001098>
- Hata, Y., Ma, N., Yoneda, M., Morimoto, S., Okano, H., Murayama, S., Kawanishi, S., Kuzuhara, S., & Kokubo, Y. (2018). Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. *Frontiers In Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00751>
- He, S., & Yan, X. (2013). From resveratrol to its derivatives: new sources of natural antioxidant. *Current medicinal chemistry*, 20(8), 1005-1017.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism. *Neurology*, 17(5), 427. <https://doi.org/10.1212/wnl.17.5.427>
- Hu, L., Lu, M., Tiong, C. X., Dawe, G. S., Hu, G., & Bian, J. (2009). Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell*, 9(2), 135-146. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00543.x>
- Jiang, F., Xu, X., Li, W., Xia, K., Wang, L., & Yang, X. (2020). Monotropein alleviates H2O2-induced inflammation, oxidative stress and apoptosis via NF- κ B/AP-1 signaling. *Molecular Medicine Reports*, 22(6), 4828-4836. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11548>
- Jones, D. P. (2006). Redefining oxidative stress.

- Antioxidants And Redox Signaling, 8(9-10), 1865-1879. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>
- Kang, X., Ploner, A., Pedersen, N. L., Bandres-Ciga, S., Noyce, A. J., Wirdefeldt, K., & Williams, D. M. (2021). Tumor Necrosis Factor Inhibition and Parkinson Disease. *Neurology*, 96(12). <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001630>
- Kang, X., Ploner, A., Pedersen, N. L., Bandres-Ciga, S., Noyce, A. J., Wirdefeldt, K., & Williams, D. M. (2021b). Tumor Necrosis Factor Inhibition and Parkinson Disease. *Neurology*, 96(12). <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001630>
- Kiebertz, K., & Wunderle, K. B. (2013). Parkinson's disease: evidence for environmental risk factors. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(1), 8–13. <https://doi.org/10.1002/mds.25150>
- Kim, E. N., Lim, J. H., Kim, M. Y., Ban, T. H., Jang, I., Yoon, H. E., Park, C. W., Chang, Y. S., & Choi, B. S. (2018). Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury. *Aging*, 10(1), 83-99. <https://doi.org/10.18632/aging.101361>
- Klivenyi, P., St Clair, D., Wermer, M., Yen, H., Oberley, T., Yang, L., & Beal, M. (1998). Manganese superoxide dismutase overexpression attenuates MPTP toxicity. *Neurobiology Of Disease*, 5(4), 253-258. <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0191>
- Kowalczyk, P., Sulejczak, D., Kleczkowska, P., Bukowska-Ośko, I., Kucia, M., Popiel, M., Wietrak, E., Kramkowski, K., Wrzosek, K., & Kaczyńska, K. (2021). Mitochondrial Oxidative Stress—A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(24), 13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>
- Kung, H., Lin, K., Kung, C., & Lin, T. (2021). Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroprotection of Polyphenols with Respect to Resveratrol in Parkinson's Disease. *Biomedicines*, 9(8), 918. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080918>
- Langston, J. W., Forno, L. S., Rebert, C. S., & Irwin, I. (1984). Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Research*, 292(2), 390-394. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90777-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90777-7)
- Lashuel, H. A., Overk, C. R., Oueslati, A., & Masliah, E. (2012). The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(1), 38-48. <https://doi.org/10.1038/nrn3406>
- Lenaz, G. (1998). Role of mitochondria in oxidative stress and ageing. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1366(1-2), 53-67. [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(98\)00120-0](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(98)00120-0)
- Li, Y., Cao, Z., & Zhu, H. (2005). Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacological Research*, 53(1), 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.08.002>
- Li, Y., Cao, Z., & Zhu, H. (2005). Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacological Research*, 53(1), 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.08.002>
- Liang, D., Zhuo, Y., Guo, Z., He, L., Wang, X., He, Y., Li, L., & Dai, H. (2019). SIRT1/PGC-1 pathway activation triggers autophagy/mitophagy and attenuates oxidative damage in intestinal epithelial cells. *Biochimie*, 170, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.12.001>
- Lim, E. W., Aarsland, D., Ffytche, D., Taddei, R. N., Van Wamelen, D. J., Wan, Y., Tan, E. K., & Chaudhuri, K. R. (2018). Amyloid- β and Parkinson's disease. *Journal Of Neurology*, 266(11), 2605-2619. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9100-8>
- Lin, T., Cheng, C., Chen, S., Liou, C., Huang, C., & Chuang, Y. (2012). Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress Promote Apoptotic Cell Death in the Striatum via Cytochrome c/ Caspase-3 Signaling Cascade Following Chronic Rotenone Intoxication in Rats. *International Journal Of Molecular Sciences*, 13(7), 8722-8739. <https://doi.org/10.3390/ijms13078722>
- Lofrumento, D. D., Nicolardi, G., Cianciulli, A., De Nuccio, F., La Pesa, V., Carofiglio, V., Dragone, T., Calvello, R., & Panaro, M. A. (2014). Neuroprotective effects of resveratrol in an MPTP mouse model of Parkinson's-like disease: possible role of SOCS-1 in reducing pro-inflammatory responses. *Innate immunity*, 20(3), 249–260. <https://doi.org/10.1177/1753425913488429>
- Lofrumento, D. D., Nicolardi, G., Cianciulli, A., De Nuccio, F., La Pesa, V., Carofiglio, V., Dragone, T., Calvello, R., & Panaro, M. A. (2013). Neuroprotective effects of resveratrol in an MPTP mouse model of Parkinson's-like disease: Possible role of SOCS-1 in reducing pro-inflammatory responses. *Innate Immunity*, 20(3), 249-260. <https://doi.org/10.1177/1753425913488429>
- Luk, K. C., Kehm, V., Carroll, J., Zhang, B., O'Brien, P., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. (2012). Pathological α -Synuclein Transmission Initiates Parkinson-like Neurodegeneration in Nontransgenic Mice. *Science*, 338(6109), 949-953. <https://doi.org/10.1126/science.1227157>
- Michel, P. P., Hirsch, E. C., & Hunot, S. (2016). Understanding Dopaminergic Cell Death Pathways in Parkinson Disease. *Neuron*, 90(4), 675-691. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.038>
- Morgado, H. V., Vilatela, M. E. A., & López, M. L. (2007). Factores genéticos involucrados en la susceptibilidad para desarrollar enfermedad de Parkinson. *Redalyc.org*. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=58230103>
- Murphy, M. P. (2008). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(1), 1-13. <https://doi.org/10.1042/bj20081386>
- Norman, M., Gilboa, T., & Walt, D. R. (2021). High-Sensitivity Single Molecule Array Assays for Pathological Isoforms in Parkinson's Disease.

- Clinical Chemistry, 68(3), 431-440.
<https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab251>
- Pandey, S., Singh, B., Yadav, S. K., & Mahdi, A. A. (2018). Novel biomarker for neurodegenerative diseases-motor neuron disease (MND), cerebellar ataxia (CA) and Parkinson's disease (PD). *Clinica Chimica Acta*, 485, 258-261.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.07.021>
- Pchejetski, D., Nunes, J., Coughlan, K., Lall, H., Pitson, S. M., Waxman, J., & Sumbayev, V. V. (2010). The involvement of sphingosine kinase 1 in LPS-induced Toll-like receptor 4-mediated accumulation of HIF-1 α protein, activation of ASK1 and production of the pro-inflammatory cytokine IL-6. *Immunology And Cell Biology*, 89(2), 268-274. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.91>
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I., & Nussbaum, R. L. (1997). Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*, 276(5321), 2045-2047.
<https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045>
- Przedborski, S., Kostic, V., Jackson-Lewis, V., Naini, A., Simonetti, S., Fahn, S., Carlson, E., Epstein, C., & Cadet, J. (1992). Transgenic mice with increased Cu/Zn-superoxide dismutase activity are resistant to N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity. *Journal Of Neuroscience*, 12(5), 1658-1667.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.12-05-01658.1992>
- Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G., & Hoekstra, W. G. (1973). Selenium: Biochemical Role as a Component of Glutathione Peroxidase. *Science*, 179(4073), 588-590. <https://doi.org/10.1126/science.179.4073.588>
- Sato, S., Mizuno, Y., & Hattori, N. (2005). Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson disease. *Neurology*, 64(6), 1081-1083.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000154597.24838.6b>
- Sienes Bailo, P., Llorente Martín, E., Calmarza, P., Montolio Breva, S., Bravo Gómez, A., Pozo Giráldez, A., Sánchez-Pascuala Callau, J., Vaquer Santamaría, J., Dayaldasani Khialani, A., Cerdá Micó, C., Camps Andreu, J., Sáez Tormo, G. & Fort Gallifa, I. (2022). Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 3(4), 351-360. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0022>
- Sienes Bailo, P., Llorente Martín, E., Calmarza, P., Montolio Breva, S., Bravo Gómez, A., Pozo Giráldez, A., Sánchez-Pascuala Callau, J., Vaquer Santamaría, J., Dayaldasani Khialani, A., Cerdá Micó, C., Camps Andreu, J., Sáez Tormo, G. & Fort Gallifa, I. (2022). Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 3(4), 351-360. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0022>
- Singh, A., Yadawa, A. K., Chaturvedi, S., Wahajuddin, M., Mishra, A., & Singh, S. (2021). Mechanism for antiParkinsonian effect of resveratrol: Involvement of transporters, synaptic proteins, dendrite arborization, biochemical alterations, ER stress and apoptosis. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 155, 112433. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112433>
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388(6645), 839-840. <https://doi.org/10.1038/42166>
- Stervbo, U., Vang, O., & Bonnesen, C. (2006). A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chemistry*, 101(2), 449-457.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.01.047>
- Tambasco, N., Romoli, M., & Calabresi, P. (2018). Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Current neuropharmacology*, 16(8), 1239-1252.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170510143821>
- Tapias, V., Cannon, J. R., & Greenamyre, J. T. (2013b). Pomegranate juice exacerbates oxidative stress and nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *Neurobiology Of Aging*, 35(5), 1162-1176.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.077>
- Tellone, E., Galtieri, A., Russo, A., Giardina, B., & Ficarra, S. (2015). Resveratrol: A Focus on Several Neurodegenerative Diseases. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2015, 1-14.
<https://doi.org/10.1155/2015/392169>
- Thanan, R., Oikawa, S., Hiraku, Y., Ohnishi, S., Ma, N., Pinlaor, S., Yongvanit, P., Kawanishi, S., & Murata, M. (2014). Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 193-217.
<https://doi.org/10.3390/ijms16010193>
- Trépanier, G., Furling, D., Puymirat, J., & Mirault, M. (1996). Immunocytochemical localization of seleno-glutathione peroxidase in the adult mouse brain. *Neuroscience*, 75(1), 231-243.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00222-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00222-9)
- Wang, B., Bellot, G. L., Iskandar, K., Chong, T. W., Goh, F. Y., Tai, J. J., Schwarz, H., Wong, S. C., & Pervaiz, S. (2020). Resveratrol attenuates TLR-4 mediated inflammation and elicits therapeutic potential in models of sepsis. *Scientific Reports*, 10(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74578-9>
- Wang, D., Hang, T., Wu, C., & Liu, W. (2005). Identification of the major metabolites of resveratrol in rat urine by HPLC-MS/MS. *Journal Of Chromatography B*, 829(1-2), 97-106.
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.09.040>
- Wang, H., Cheng, E., Brooke, S., Chang, P., & Sapolsky, R. (2003). Over-expression of antioxidant enzymes protects cultured hippocampal and

- cortical neurons from necrotic insults. *Journal Of Neurochemistry*, 87(6), 1527-1534.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02123.x>
- Weatherall, D. J., Ledingham, J. G. G., & Warrell, D. A. (1996). *Oxford textbook of medicine* / edited by D.J. Weatherall, J.G.G. Ledingham, D.A. Warrell. (3rd ed.). Oxford University Press.
<http://catdir.loc.gov/catdir/enhancements/fy0637/95030733-d.html>
- Wirdefeldt, K., Adami, H. O., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J. (2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*, 26(Suppl 1), 1.
- World Health Organization: WHO. (2024, 14 marzo). Más de 1 de cada 3 tienen afecciones neurológicas, la principal causa de enfermedad y discapacidad en todo el mundo. Who.
<https://www.who.int/es/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide#:~:text=%C2%A9-.M%C3%A1s%20de%201%20de%20cada%203%20tienen%20afecciones%20neurol%C3%B3gicas%20la,discapacidad%20en%20todo%20el%20mundo&text=Un%20nuevo%20estudio%20de%20gran,viv%C3%ADan%20con%20alguna%20afecci%C3%B3n%20neurol%C3%B3gica>
- Yang, X., Yang, R., & Zhang, F. (2022). Role of Nrf2 in Parkinson's Disease: Toward New Perspectives. *Frontiers In Pharmacology*, 13.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.919233>
- Yu, Z., & Li, Y. (2021). Association of autonomic symptoms with cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease and scans without evidence of dopaminergic deficit. *Medicine*, 100(7), e24837.
<https://doi.org/10.1097/md.00000000000024837>
- Zhang, F., Shi, J. S., Zhou, H., Wilson, B., Hong, J. S., & Gao, H. M. (2010). Resveratrol protects dopamine neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity through its anti-inflammatory actions. *Molecular pharmacology*, 78(3), 466–477.
<https://doi.org/10.1124/mol.110.064535>
- Zhang, L. F., Yu, X. L., Ji, M., Liu, S. Y., Wu, X. L., Wang, Y. J., & Liu, R. T., (2018). Resveratrol alleviates motor and cognitive deficits and neuropathology in the A53T α -synuclein mouse model of Parkinson's disease. *Food & function*, 9(12), 6414–6426.
<https://doi.org/10.1039/c8fo00964c>
- Zhang, L., Yu, X., Ji, M., Liu, S., Wu, X., Wang, Y., & Liu, R. (2018c). Resveratrol alleviates motor and cognitive deficits and neuropathology in the A53T α -synuclein mouse model of Parkinson's disease. *Food & Function*, 9(12), 6414-6426.
<https://doi.org/10.1039/c8fo00964c>