



Revisión

Efecto de los polifenoles del vino sobre la prevención del cáncer

Marta Sancho¹ y Núria Mach^{1,2}

¹Àrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC), 08035, Barcelona, España. ²INRA, Animal Genetics and Integrative Biology lab - GABI department, Jouy-en-Josas, Francia.

Resumen

Introducción: El cáncer se ha convertido en las últimas décadas en una de las principales causas de muerte en todo el mundo. La búsqueda para la prevención efectiva, se ha convertido en una prioridad para la ciencia básica y clínica. Los polifenoles del vino se han propuesto como terapia alternativa para inducir o mantener la remisión del cáncer.

Objetivo: Revisar las evidencias científicas publicadas sobre el cáncer y la eficacia de la terapia con suplementos dietarios (especialmente polifenoles del vino).

Material y métodos: Se ha realizado una extensa búsqueda de publicaciones científicas en las principales bases de datos electrónicas especializadas: NBCI, Elsevier, Scielo, Scirus y Science Direct.

Resultados y Discusión: Se han reunido resultados de trabajos realizados *in vitro* y en animales de laboratorio en los que se pone de manifiesto el efecto de los polifenoles del vino (especialmente, el resveratrol) en el control de la apoptosis celular de diferentes tipos de cánceres mediante un aumento de las especies reactivas de oxígeno, así como también el retardo en el crecimiento de las mismas. El consumo de vino regular y moderado (uno o dos vasos al día) se asocia con la disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la diabetes, y ciertos tipos de cáncer, como el de colon, el de mama, el de pulmón, o de próstata. Sin embargo, las evidencias científicas a cerca de los efectos protectores del resveratrol son insuficientes.

Conclusiones: Los resultados publicados hasta la fecha referentes al rol de los polifenoles del vino en la prevención del cáncer contribuyen al mejor conocimiento y entendimiento de las modificaciones moleculares del cáncer. Los polifenoles del vino ha demostrado un papel significativo como antioxidante y prooxidante en el cáncer, aunque son necesarias más investigaciones en humanos.

(Nutr Hosp. 2015;31:535-551)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8091

Palabras clave: *Vino. Polifenoles. Alcohol. Prevención del cáncer. Carcinogénesis.*

EFFECTS OF WINE POLYPHENOLS ON CANCER PREVENTION

Abstract

Introduction: Cancer has become in the recent decades one of the leading causes of death worldwide. The search for effective prevention has become a priority for the basic and clinical science. Wine polyphenols have been proposed as alternative therapy for induction and on maintaining remission of cancer.

Objective: To review current scientific evidence of cancer and the efficacy of dietary supplement therapy (especially wine polyphenols).

Materials and Methods: Extensive search of scientific publications was performed in specialized electronic databases: NBCI, Elsevier, Scielo, Scirus and Science Direct.

Results and discussion: Results from *in vitro* and laboratory animals experiments demonstrate that wine polyphenols controls the cell apoptosis of different type of cancers through out the increase of reactive oxygen species, and decrease of cell growth. Different studies have shown that regular and moderate wine consumption (one or two glasses for day) is associated with decreased incidence of cardiovascular disease, hypertension, diabetes, and certain cancers, such as colon, breast, lung, or prostate. However, more scientific evidences are needed to strength the effect of resveratrol in controlling cancer.

Conclusions: A better knowledge and understanding of the wine polyphenol role in cancer disease patients is possible with the current published results. The wine polyphenols plays a significant role as antioxidant and prooxidant in cancer, although more extensive studies are required to determine the clinical significance in humans.

(Nutr Hosp. 2015;31:535-551)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8091

Keywords: *Wine. Polyphenols. Alcohol. Cancer prevention. Carcinogenesis.*

Correspondencia: Núria Mach
INRA, Génétique Animal et Biology Integrative (GABI).
Bâtiment 440, Domaine de Vilvert, INRA
78352 Jouy-en-Josas, France
E-mail: nuria.mach@jouy.inra.fr

Recibido: 30-IX-2014.

Aceptado: 23-X-2014.

Introducción

El vino es una bebida utilizada por el hombre desde más de 6.000 años, desarrollando tanto funciones dietéticas como socio-religiosas¹. En los países del Mediterráneo, el consumo moderado y regular de vino se ha asociado con beneficios para la salud². Más concretamente, de los diferentes componentes del vino, los compuestos polifenólicos se les han atribuido propiedades quimioprotectoras³. Estos compuestos los podemos encontrar en el vino y en una larga lista de alimentos, como puede ser la manzana, las uvas, cereales, té, café o chocolate, entre muchos otros⁴. Sin embargo, ha habido un creciente interés por éstos, realizándose estudios que han demostrado que la ingesta de vino produce efectos positivos sobre la capacidad antioxidante⁵, el perfil de lípidos y el sistema de coagulación⁶, que puede explicar la reducción en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV)⁷. Además se ha asociado al consumo de vino con propiedades antiinflamatorias, hipotensivas, anticoagulantes o anticarcinogénicas^{8,9,10,11} (Fig.1). Estudios recientes también han observado una disminución de la incidencia de patologías neurodegenerativas, como el Alzheimer o Parkinson¹². De entre estas propiedades, hemos centrado nuestro estudio con las anticarcinogénicas. El cáncer es una enfermedad multifactorial cuya incidencia ha ido en aumento¹³. La dieta está estrechamente asociada con el riesgo de padecer varios tipos de cáncer, y en esta línea, se ha estimado que el 25 y 35% de las muertes por cáncer puede estar relacionado con factores alimenticios¹⁴. En los últimos años, una gran cantidad de literatura ha sido dedicada a estudios que describen las posibles actividades quimiopreventivas frente al cáncer por parte de los polifenoles del vino^{1,15}, en los que se ha observado la capacidad de bloquear la carcinogénesis e inhibir el crecimiento de tumores en animales o en cultivos celulares. En muchos casos, estos efectos se pueden atribuir a mecanismos bioquímicos como la apoptosis, la detención del crecimiento en una o más fases en el ciclo celular, la inhibición de la síntesis de ADN, y la modulación de las vías de transducción de señales por la expresión alterada de enzimas tales como las ciclooxigenasas y las proteínas quinasas^{16,17}. Por el contrario, el abuso del alcohol,

sin duda, se ha relacionado con un gran número de problemas médicos, sociales y relacionados con el trabajo (efectos negativos), varias enfermedades crónicas (cirrosis hepática, cardiomiopatía, encefalopatías, polineuropatía, demencia) y los accidentes que eventualmente conducen a la muerte^{18,19}.

En esta revisión hemos recopilado diferentes estudios que relacionan la actividad quimiopreventiva de los polifenoles del vino sobre el cáncer, así como también el efecto negativo que pueda producirse debido al alcohol.

Pese a los enormes esfuerzos para buscar una cura, el cáncer sigue siendo un reto para la salud pública. Se espera que el número de muertes relacionadas con el cáncer pudieran duplicarse en los próximos 50 años²¹. El cáncer es una enfermedad multifactorial, siendo la alimentación un punto importante, además de las hormonas, la dieta, los hábitos tóxicos, el medio ambiente o la infección por microorganismos²². Conociendo los factores predisponentes, se puede actuar sobre algunos de ellos para disminuir el riesgo de prevalencia de esta enfermedad. El denominador común del cáncer es el desarrollo de células anómalas con crecimiento incontrolado y funcionalidad modificada, que pueden formar masas de tejido tumoral que invaden o comprimen otros tejidos u órganos. Debido a que se multiplican muy rápidamente y no tienen tiempo suficiente para crecer plenamente antes de dividirse, y con frecuencia son inmaduras para cumplir la función del tejido al cual pertenecen. Cuando una célula normal se transforma en una célula cancerosa debido a un cambio o mutación en el ADN, modifica su carga genética y esto puede conducirla a la muerte para luego ser eliminada por los ganglios linfáticos, o puede seguir con vida y reproducirse. Las células que conducen al desarrollo del cáncer pueden mostrar mutaciones en el ADN aunque también pueden presentar cambios epigenéticos que no afecten directamente el ADN pero sí al patrón de expresión de los genes²². Con el fin de simplificar la comprensión de las diferentes opciones posibles para la quimiopreención y la quimioterapia, se han descrito tres etapas para el desarrollo y progresión del cáncer²³: (i) La iniciación del cáncer es una fase rápida, comprendiendo la exposición o la captación y la interacción de las células, especialmente ADN, con un

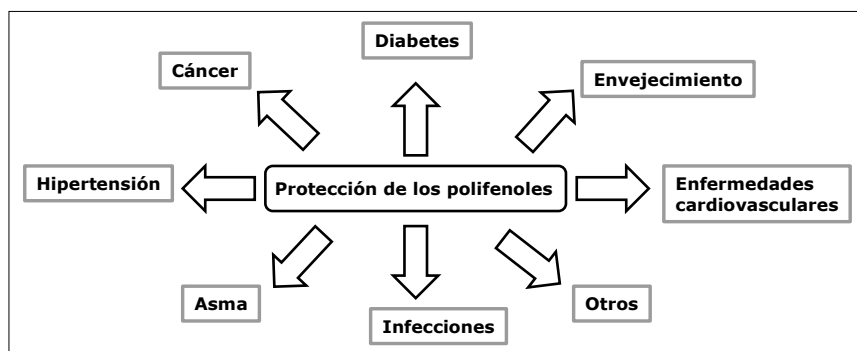


Fig. 1.—Principales beneficios que presentan los polifenoles para la salud, adaptado de K.B. Pandey²⁸.

agente carcinógeno. (ii) La promoción es relativamente larga en comparación con la etapa anterior, donde las células anormales persisten, se replican y se pueden originar un foco de células preneoplásicas. (iii) La etapa de progresión es la fase final de la tumorigénesis, donde se produce un crecimiento incontrolado de las células (tumoraes), implicando la conversión gradual de células premalignas a neoplásicas, con un incremento del potencial invasivo y metastásico, y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis)²⁴ (Fig. 2). Por lo tanto, la etapa de promoción, y posiblemente también la etapa de progresión, podrían ser consideradas como los pasos limitantes de la velocidad del desarrollo del cáncer, lo que hace que ambas etapas sean objetivos ideales para la intervención.

De acuerdo con la clasificación convencional²⁵, los agentes quimiopreventivos se dividen en dos categorías principales; agentes de bloqueo y agentes de supresión. Los agentes de bloqueo evitan que los carcinógenos lleguen a los sitios de destino, mediante someterse a activación metabólica o de interactuar posteriormente con macromoléculas celulares cruciales (por ejemplo, ADN, ARN y proteínas). Por otro lado, los agentes de supresión inhiben la transformación maligna de las células iniciadas, ya sea en la etapa de promoción o en la etapa de progresión.

Actualmente se sabe que existe una asociación entre la incidencia de cáncer y la dieta. Se ha descrito la posible relación fisiopatológica entre el cáncer y la peroxidación lipídica, por lo que impedir este proceso

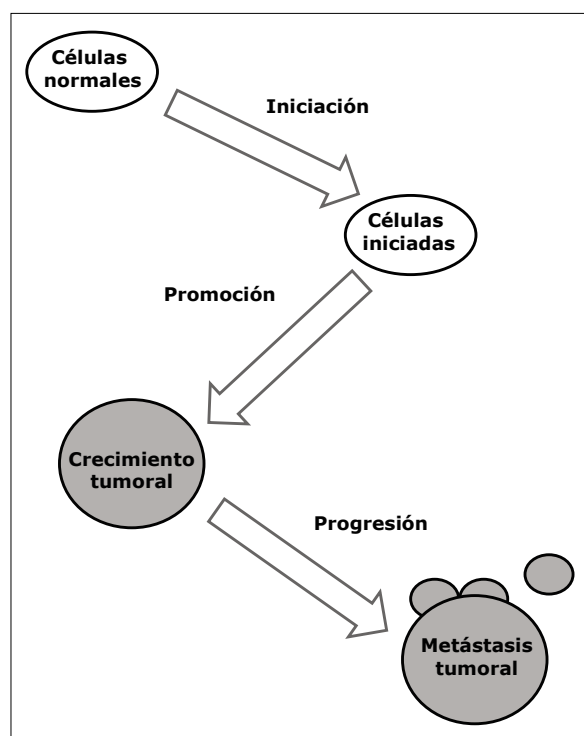


Fig. 2.—Secuencia de las múltiples etapas del proceso de la carcinogénesis, adaptado de Ramos²³.

mediante el uso de antioxidantes, como los polifenoles, podría ser fundamental en la prevención de diferentes tipos de tumores malignos. Además, los antioxidantes de los polifenoles, pueden inducir la apoptosis de algunas células neoplásicas y actuar como coadyuvantes de los agentes quimioterápicos²⁶.

Los polifenoles del vino tinto son una mezcla compleja de flavonoides (tales como las antocianinas y flavan-3-oles) y no flavonoides (como el resveratrol, cinamatos y ácido gálico). Flavan-3-oles o flavanoles son los más abundante, con procianidinas poliméricas (taninos condensados) que componen hasta el 50% del total de los constituyentes fenólicos²⁷. Estos compuestos actúan como potentes antioxidantes, ya que reducen la lipoproteína de baja densidad (LDL), modulan las vías de señalización celular, y reducen la agregación de plaquetas y también se muestran como agentes antiinflamatorios e inductores de apoptosis y moduladores de las rutas metabólicas de señalización de transducción^{1,28}. El vino tinto contiene más polifenoles que el vino blanco (alrededor de 10 veces más), debido a que durante la elaboración del proceso del vino tinto, a diferencia del vino blanco, se macera durante semanas con la piel, que es una de las partes de la uva con las más altas concentraciones de compuestos fenólicos²⁹. Las concentraciones en el vino tinto están alrededor 1,2 a 3,0 g / L (Tabla I).

La composición total del vino es compleja. La mayoría de sus componentes provienen de la uva y del proceso fermentativo³¹. Los compuestos polifenólicos de la uva se encuentran en la piel, sobre todo en las células epidérmicas y en las semillas, y su concentración es muy baja en la pulpa. La concentración y variedad de polifenoles en el vino dependerá de numerosos factores, tales como la variedad de vid, tipo de vino, clima y terreno, cosecha temprana o tardía, procedimientos de prensado de la uva, tiempo de fermentación del mosto con la piel y las semillas, etc.³². A pesar de esto, los principales compuestos fenólicos del vino con capacidad antioxidante más estudiados son la quercetina, la (+)-Catequina y el *trans*-resveratrol. La quercetina es un flavanol que tiene un amplio espectro de propiedades anticarcinógenas, incluyendo la inhibición del crecimiento de células derivadas de cánceres humanos tales como los de estómago³³, de colon^{34,35}, de próstata³⁶ y de mama³⁷. Además, suprime el crecimiento y el desarrollo de cáncer de cuello uterino³⁸, los melanomas³⁹ y tumores intestinales⁴⁰ en estudios con ratones. La (+)-Catequina es un flavanol abundante en el vino, las frutas y verduras, y en grandes cantidades en otros productos como el té verde. Es eficaz en el bloqueo del crecimiento de líneas celulares humanas procedentes de cánceres de próstata^{36,41} y de mama³⁷, así como la inhibición de la carcinogénesis inducida por el tabaco en hepatocitos de rata⁴². Su capacidad para prevenir la iniciación del cáncer recibe un fuerte apoyo de una reciente investigación en el que se suprime hasta un 75% de la aparición de tumores intestinales en ratones portadores de un defecto de la línea germinal causan-

Tabla I

Principales compuestos fenólicos encontrados en vinos tintos. Tabla adaptada de Arranz et al³⁰

<i>Compuestos fenólicos</i>	<i>(mg/L)</i>	<i>Compuestos fenólicos</i>	<i>(mg/L)</i>
Antocianos		Kaempferol	2.3
Cianidina 3-(6'-acetil-glucósido)	0.8	Kaempferol 3-glucósido	7.9
Cianidina 3-glucósido	2.1	Miricetina	8.3
Delfinidina 3-(6'-acetil-glucósido)	4.2	Quercetina	8.3
Delfinidina 3-(6'-p-cumaroil-glucósido)	1.8	Quercetina 3-arabinósida	4.9
Delfinidina 3-glucósido	10.6	Quercetina 3-glucósida	11.4
Malvidina 3-(6'-acetil-glucósido)	35.2	Quercetina 3-ramnósida	11.5
Malvidina 3-(6'-cafeoil-glucósido)	1.8	Quercetina 3-rutinósida	8.1
Malvidina 3-(6'-p-cumaroil-glucósido)	19.5	Ácidos hidroxibenzoicos	
Malvidina 3-glucósido	99.7	Ácido 2,3-dihidroxibenzoico	0.8
Peonidina 3-(6'-acetil-glucósido)	4.7	Ácido 2-hidroxibenzoico	0.4
Peonidina 3-(6''-p-cumaroil-glucósido)	5.2	Ácido 4-hidroxibenzoico	5.5
Peonidina 3-glucósido	8.2	Ácido gálico	35.9
Petunidina 3-(6'-acetil-glucósido)	5.7	Éster etílico del ácido gálico	15.3
Petunidina 3-(6'-p-cumaroil-glucósido)	3.9	Ácido gentísico	4.6
Petunidina 3-glucósido	14.0	Ácido protocatéquico	1.7
Pigmento A	0.7	Ácido siríngico	2.7
Pinotina A	2.2	Ácido vanílico	3.2
Vitisina A	3.1	Ácidos hidroxicinámico	
Dihidroflavonoles		Ácido 2,5-di-S-glutationil caftárico	28.6
Dihidromiricetina-3-ramnósido	44.7	Ácido cafeico	18.8
Dihidroquercetina-3-ramnósido	9.7	Ácido cafeoil tartárico	33.5
Flavanoles		Ácido ferúlico	0.8
(+)-Catequina	68.1	Ácido o-cumárico	0.3
(+)-Galocatequina	0.8	Ácido p-cumárico	5.5
(-)-Epicatequina	37.8	Ácido p-cumaroil tartárico	11.8
(-)-Epicatequina-3-galato	7.7	Ácido sinápico	0.7
(-)-Epigalocatequina	0.6	Ácidos hidroxifenilacético	
Dímero de procianidina B1	41.4	Ácido 4-hidroxifenilacético	1.6
Dímero de procianidina B2	49.7	Estilbenos	
Dímero de procianidina B3	94.7	δ-Viniferin	6.4
Dímero de procianidina B4	72.9	ε-Viniferin	1.5
Dímero de procianidina B7	2.7	Pallidol	2.0
Trímero de procianidina C1	25.6	Piceatannol	5.8
Trímero de procianidina T2	67.1	Piceatannol 3-glucósido	9.5
Dímero de prodelfinidina B3	1.1	Resveratrol	2.7
Flavanones		Resveratrol 3-O-glucósido	6.2
Hesperetina	0.5	Hidroxibenzaldehido	
Naringenina	0.5	Aldehído protocatéquico	0.5
Naringina	7.5	Siringaldehído	6.6
Flavonoles		Tirosoles	
Isoramnetina	3.3	Hidroxitirosol	5.3
Isoramnetina-3-glucósido	3.6	Tirosol	31.2

do estas lesiones que surjan de forma espontánea⁴³. El *trans*-resveratrol es un estilbeno presente en muchas plantas, pero en pocas fuentes de la nutrición humana. Es el polifenol vínico más estudiado. Las principales fuentes son las nueces, uvas y vino tinto. Un estudio realizado demostró que este estilbeno inhibe la iniciación y promoción de cáncer de piel inducido por hidrocarburos en ratones, como así también la progresión del cáncer de mama en esta especie⁴⁴. También quedó demostrada su potente actividad anti-mutagénica⁴⁵. Estas observaciones se han extendido en múltiples estudios que confirman por medio, tanto *in vitro* como modelos de animales, que el *trans*-resveratrol es un muy potente y versátil agente anticanceroso dirigido a diferentes dianas en el proceso neoplásico. Su actividad anticancerígena contra neoplasmas humanos también se ha estudiado, como en los de mama^{37,46}, de próstata^{36,47}, de colon^{48,49} y en los carcinomas orales⁵⁰. El ácido gálico es un ácido hidroxibenzoico presente en muchas frutas y verduras, pero al igual que (+)-catequina, una de las fuentes más importante es el té verde. Este compuesto se ha estudiado en células humanas cancerosas de pulmón⁵¹, de estómago y de colon⁵², así como células humanas leucémicas⁵³. Como un constituyente de té verde, los derivados de galato son capaces de detener la promoción del crecimiento de las células cancerígenas en el cáncer de mama⁵⁴, inhibir la mutagénesis inducida por hidrocarburos en ratones⁵⁵, inducir la apoptosis en los linfocitos humanos periféricos de sangre⁵⁶ y en células humanas de cáncer de próstata⁵⁷.

Es importante señalar que, aunque la biodisponibilidad de los polifenoles queda plenamente establecida, el vino tinto proporciona una matriz alimentaria más favorables que la de las frutas y verduras, la fuente dietética alternativa de flavonoides en los seres humanos. Las formas poliméricas y glicosídicas de flavonoides en frutas y verduras no son fácilmente degradadas por los jugos digestivos y su absorción puede ser limitada debido a su relativa insolubilidad en medios acuosos. La fermentación vínica rompe los agregados a las formas monoméricas y el alcohol mantiene la estabilidad de los flavonoides en solución, haciendo más probable su asimilación en el intestino¹.

Materiales y Métodos

En la presente revisión se ha realizado una búsqueda de publicaciones recientes en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: PubMed, Elsevier Journal, Google Scholar, Springer Link y Science Direct. Se han reunido resultados de trabajos llevados a cabo en ensayos *in vitro*, modelos animales y estudios en humanos.

Las palabras clave utilizados han sido: vino, polifenoles, cáncer, carcinogénesis. Por la gran extensión de los resultados, solo se consideraron aquellos en que se simulaba una matriz vínica y contenían como mínimo dos polifenoles.

Se revisaron en total 107 artículos para el desarrollo del presente trabajo. Los artículos seleccionados se dividieron en artículos genéricos sobre las características y propiedades de los polifenoles; artículos de ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre la relación existente entre los polifenoles y el cáncer; artículos sobre la relación del consumo de alcohol vínico y los efectos que provoca frente el cáncer, tanto a nivel protector como antiproliferativo.

Resultados y discusión

En los últimos años se han realizado diferentes estudios para evaluar la capacidad quimiopreventiva de algunos de los polifenoles vínicos, como puede ser el resveratrol⁴⁴, la quercetina^{33,34,35}, la catequina⁴¹, y el ácido gálico^{51,52}. Sin embargo, el vino tiene una amplia gama de polifenoles²⁷, y el efecto protector todavía no ha sido asignado a una fracción o compuesto específico. Por lo tanto, investigar los efectos quimiopreventivos de los polifenoles del vino, como el extracto total o fracciones, es importante para elucidar este efecto. En este trabajo hemos recopilado diferentes artículos relacionados con los polifenoles del vino, simulando al máximo ésta matriz, y su efecto frente al cáncer. Hemos excluidos los artículos en los que solo se trabajaba con un único polifenol o polifenoles provenientes solo de uvas y no de vino. En la tabla II se presenta la recopilación de los principales estudios relacionados con los polifenoles vínicos y el cáncer, realizados tanto a nivel *in vitro*, *in vivo*. En ellos se evalúan principalmente la capacidad quimiopreventiva de los polifenoles por separado y de forma conjunta. Los principales investigaciones presentadas utilizaron ratones con distintos tipos de cáncer o diferentes líneas de células tumorales. Así, hemos encontrado estudios relacionados con diferentes modelos *in vitro* de células tumorales: líneas celulares humanas de carcinomas bucales⁵⁰, líneas celulares de cáncer de próstata^{36,64,65}, líneas celulares de cáncer de mama^{37,66,67}, cáncer de colon^{60,61,62,63}, teratocarcinoma⁷⁰, osteosarcoma⁷¹, y líneas celulares de cáncer de pulmón⁷². *In vivo*, hemos encontrado trabajos en ratones transgénicos con tumores en todo el cuerpo⁵⁸, ratas con carcinoma de colon⁵⁹, ratones con cáncer de piel⁶⁹, o ratones atímicos transplantados con células receptores de estrógenos⁶⁸. La mayoría de los estudios revisados han encontrado una relación positiva entre los polifenoles estudiados y los modelos tumorales, inhibiendo o retrasando el crecimiento y provocando la apoptosis. Aunque la acción de los polifenoles vínicos vendrá determinada por la concentración y el tiempo de exposición, en la mayoría de estos trabajos se ha observado que producen efectos antiproliferativos, dados por alteraciones de las actividades enzimáticas, reducción de daño oxidativo del ADN, procesos de autofagia o inducción de la apoptosis. Adicionalmente, Dolara y colaboradores⁶² observaron también cambios en la flora intestinal, así como la represión de diferentes genes implicados en diferen-

Tabla II

Recopilación de los principales estudios relacionados con los polifenoles vínicos y el cáncer, realizados tanto a nivel *in vitro*, *in vivo*.

Autor	Año	Tipo de estudio	Objetivos	Matriz vínica o simulada	Polifenoles implicados	Concentración polifenólica del experimento	Modelo tumoral
Clifford <i>et al.</i> ⁵⁸	1996	<i>In vivo</i> . Ratones transgénicos Sibling.	Determinar si el extracto polifenólico de un vino desalcoholizado puede retrasar la aparición del tumor.	Vino tinto deshidratado y desalcoholizado.	Ácido gálico, catequina, ácido cafeico, epicatequina, myricetin, malvidina-3-glucósido, y quercetina.	7,5 ml del extracto vínico mezclado con 500 g de la dieta del animal.	Tumores en el cuerpo.
Elattar <i>et al.</i> ⁵⁹	1999	<i>In vitro</i> . Líneas celulares humanas de cáncer de boca SCC-2.	Evaluar la capacidad antiproliferativa de dos polifenoles presentes en el vino frente al carcinoma oral.	Diferentes concentraciones de los polifenoles sintéticos disueltos.	Resveratrol y quercetina.	1 a 100 μ M cada uno y combinados entre ellos.	Carcinomas bucales.
Caderni <i>et al.</i> ⁵⁹	2000	<i>In vivo</i> . Ratas F344 machos.	Evaluar el efecto de los polifenoles (vino y té negro y verde) en los ratones tratados.	Extracto polifenólico de vino Cabernet Sauvignon desalcoholizado.	Aunque no se especifica cada compuesto, el extracto vínico estaba compuesto por 4,4% de antocianinas, 0,8% flavonoles, el 2,0% ácidos fenólicos, 1,4% catequina, epicatequina 1,0% y el 28,0% de unidades de proantocianidinas.	50 mg/kg de extracto polifenólico.	Cáncer de colon.
Kampa <i>et al.</i> ³⁶	2000	<i>In vitro</i> . Líneas celulares de cáncer de próstata (LNCaP, PC3, y DU145).	Evaluar el efecto de diferentes polifenoles presentes en el vino sobre el crecimiento de tres líneas celulares de cáncer de próstata diferentes.	Diferentes concentraciones de los polifenoles sintéticos disueltos.	Catequina, epicatequina, quercetina y el resveratrol.	Diferentes concentraciones de los polifenoles.	Cáncer de próstata.
Damianaki <i>et al.</i> ³⁷	2000	<i>In vitro</i> . Diferentes líneas celulares humanas de cáncer de mama (MCF7, T47D, MDA-MB-231).	El efecto antiproliferativo que ejerce el vino tinto, el conjunto polifenólico y los polifenoles concentrados de forma aislada, sobre cultivos celulares de cáncer de mama.	Vino Cabernet Sauvignon desalcoholizado y diferentes polifenoles vínicos de forma aislada y mezclados todos juntos.	Vino y resveratrol, catequina, epicatequina y quercetina.	10^{-11} , 10^{-9} , 10^{-7} , 10^{-5} mol/l de cada uno y del conjunto; 10^{-3} , 10^{-2} y 10^{-1} mol/l de la concentración vínica.	Cáncer de mama.
Soleas <i>et al.</i> ⁶⁰	2001	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanas de cáncer de mama (MCF-7, T47D; MDA-MB-486) y de colon (Colo 320 HSR (1)).	Determinar la capacidad anticancerígena de los polifenoles vínicos, debido a la modulación sobre la expresión de p53 en células cancerígenas.	Diferentes concentraciones de los polifenoles sintéticos disueltos.	Trans-resveratrol, ácido cafeico y quercetina.	10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} mol/l de cada uno.	Cáncer de mama y de colon.

Tabla II (cont.)

Recopilación de los principales estudios relacionados con los polifenoles vínicos y el cáncer, realizados tanto a nivel *in vitro*, *in vivo*.

Autor	Año	Tipo de estudio	Objetivos	Matriz vínica o simulada	Polifenoles implicados	Concentración polifenólica del experimento	Modelo tumoral
Romero <i>et al.</i> ⁶⁴	2002	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanos de LNCaP.	Evaluar el efecto de cinco polifenol constituyentes del vino tinto sobre la proliferación de células LNCaP y para cuantificar el grado de apoptosis con cada polifenol.	Diferentes concentraciones de los polifenoles sintéticos, disueltos en DMSO.	Quercetina, morin, rutina, ácido gálico y ácido tánico	Ácido gálico, ácido tánico y quercitina: 1, 5 and 10 $\mu\text{mol/L}$. Morin y rutina: 25, 50 and 75 $\mu\text{mol/L}$.	Cáncer de próstata.
Soleas <i>et al.</i> ⁶⁹	2002	<i>In vivo</i> . Ratonos con cáncer de piel.	Comparar la actividad antitumoral de los diferentes compuestos fenólicos encontrados en vinos.	Diferentes concentraciones de los polifenoles sintéticos, disueltos.	Quercitina, ácido gálico, catequina y resveratrol.	0, 1, 5, 10 y 25 μmol de cada compuesto en 200 μl de acetona.	Cáncer de piel.
Briviba <i>et al.</i> ⁶¹	2002	<i>In vitro</i> . Líneas celulares de cáncer de colon humano (HT29 19A).	Evaluar la capacidad antiproliferativa de los polifenoles del vino tinto en una línea de células cancerígenas.	Extracto polifenólico de vino tinto variedad Lamberger.	Extracto polifenólico del vino compuesto principalmente por: Catequina, epicatequina, malvidina y resveratrol.	982 mg/g de equivalentes de ácido gálico (GAE). El experimento fue llevado con 20 a 60 $\mu\text{mol/L}$ de extracto polifenólico.	Cáncer de colon.
Hakimuddin <i>et al.</i> ⁶⁶	2004	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanos de HMEC, MCF-7 y MCF-10.	Evaluar el efecto antiproliferativo de flavonoides auténticos y procedentes del vino en líneas celulares de cáncer de mama, normal y células no tumorigénicas.	Fracción polifenólica de vino Merlot y quercitina, naringenina y catequina.	Diferentes antociananos característicos del vino como glucósidos, glucósidos acetatos de cianidina, peonidina, delphinidina, petunidina y malvidina, y la quercitina, naringenina y catequina.	El extracto polifenólico crudo, al 60 %, 80 %, en concentraciones entre 0.01 y 100 $\mu\text{g/ml}$. Y quercitina, naringenina y catequina en 0, 10, 100 μM .	Cáncer de mama.
Dolara <i>et al.</i> ⁶²	2005	<i>In vivo</i> . Ratas F344 machos.	Evaluar el daño oxidativo, modulación de la flora colónica y la expresión génica.	Extracto polifenólico de vino Cabernet Sauvignon desalcoholizado y destilado y atomizado.	Aunque no se especifica cada compuesto, el extracto vínico estaba compuesto por 4,4% de antocianinas, 0,8% flavonoles, el 2,0% ácidos fenólicos, 1,4% catequina, epicatequina 1,0% y el 28,0% de unidades de proantocianidinas.	50 mg/kg de extracto polifenólico.	Cáncer de colon.
Kim <i>et al.</i> ⁶³	2006	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanos de SNU-C4.	Evaluación de los efectos apoptóticos de los polifenoles del vino en el cáncer de colon humano.	Extracto polifenólico de vino Cabernet Sauvignon.	Los propios del extracto vínico (no determinados).	0, 10, 50, 100 y 500 $\mu\text{g/ml}$.	Cáncer de colon.

Tabla II (cont.)

Recopilación de los principales estudios relacionados con los polifenoles vínicos y el cáncer, realizados tanto a nivel *in vitro*, *in vivo*.

Autor	Año	Tipo de estudio	Objetivos	Matriz vínica o simulada	Polifenoles implicados	Concentración polifenólica del experimento	Modelo tumoral
Schlachterman <i>et al.</i> ⁶⁷	2008	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanos de cáncer de mama MDA-MB-231. <i>In vivo</i> . Ratonés hembras nu/nu atímicos.	La comprensión de la prevención y la eficacia terapéutica de resveratrol combinado, quercetina, catequina y sobre el cáncer de mama.	Diferentes concentraciones de los polifenoles sintéticos, disueltos en una concentración final de etanol de 0.1%(v/v).	Resveratrol, quercetina y catequina.	0.5, 5, o 20 μ M de cada uno o una combinación de los 3 en 0.5, 5, o 20 μ M. La administración polifenólica en los ratones era de: 0.5, 5, y 25 mg/kg de la combinación de los tres polifenoles administrados por sonda.	Cáncer de mama.
Hakimuddin <i>et al.</i> ⁶⁸	2008	<i>In vivo</i> . Ratonés atímicos transplantados con células receptoras de estrógeno negativas MDA-MB231.	Comprobar la inhibición del crecimiento tumoral a través de los polifenoles de la uva y del vino.	Extracción polifenólica de uvas y vino Merlot.	Glucósidos de delphinidina, cianidina, peonidina, petunidina y malvidina.	100 mg/kg de peso corporal equivalente de polifenoles.	Cáncer de mama.
Sharif <i>et al.</i> ⁷⁰	2011	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares de ratón: P19 y NIH/3T3.	Evaluar el poder quimiopreventivo de los polifenoles vínicos sobre células cancerígenas, sin afectar a las células madre normales.	Extracto polifenólico del vino tinto.	471 mg/g de equivalentes de ácido gálico (GAE). Éste estaba compuesto por: catequina (8.6 mg/g), epicatequina (8.6 mg/g), dímeros de procianidina (B1: 6.9 mg/g; B2: 8.0 mg/g; B3: 20.7 mg/g; B4: 0.7 mg/g), antocianinas (malvidina-3-glucósido: 11.7 mg/g; peonidina-3-glucósido: 0.1 mg/g; cianidina-3-glucósido: 0.1 mg/g) y ácidos fenólicos (ácido gálico: 5.0 mg/g; ácido cafeico: 2.5 mg/g; ácido caftarico: 12.5 mg/g).	0, 15, 30, 50 y 75 μ g/ml del extracto polifenólico.	Teratocarcinoma.
Tedesco <i>et al.</i> ⁷¹	2013	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanos de U2Os.	Demostración de los efectos de los polifenoles del vino de la variedad Aglianico, desencadenan la apoptosis y la muerte celular por autofagia en una línea celular de osteosarcoma humano.	Vino tinto Aglianico liofilizado y resuspendido en PBS.	No se especifican, ya que se estima la concentración polifenólica de la matriz en equivalentes de ácido gálico.	25, 50, 100 y 200 μ g/ml de equivalentes de ácido gálico (GAE).	Osteosarcoma.

Tabla II (cont.)

Recopilación de los principales estudios relacionados con los polifenoles vínicos y el cáncer, realizados tanto a nivel *in vitro*, *in vivo*.

Autor	Año	Tipo de estudio	Objetivos	Matriz vínica o simulada	Polifenoles implicados	Concentración polifenólica del experimento	Modelo tumoral
Ferruelo <i>et al.</i> ⁶⁵	2014	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanos de LNCaP.	Para abordar el efecto del resveratrol y otros polifenoles del vino tinto sobre la proliferación celular, apoptosis y receptor de andrógenos (AR) en la expresión de células LNCaP.	Diferentes concentraciones de los polifenoles sintéticos, disueltos en DMSO o etanol.	Quercetina, morin, rutina, ácido gálico y ácido tánico.	Ácido gálico, ácido tánico y quercitina: 1, 5 and 10 $\mu\text{mol/L}$. Morin y rutina: 25, 50 and 75 $\mu\text{mol/L}$. Resveratrol 5, 10 y 25 $\mu\text{mol/L}$.	Cáncer de próstata.
Barron <i>et al.</i> ⁷²	2014	<i>In vitro</i> . Cultivos celulares humanos de A549 y H1299.	Efectos del vino en la proliferación y supervivencia en células humanas de cáncer de pulmón.	Diferentes vinos tintos y blancos y diferentes concentraciones de los polifenoles preparados.	Resveratrol en el vino tinto (valor estimado) y resveratrol, quercetina, catequina, epicatequina sintéticos.	0.02, 0.2, 0.5, 2, o 5% del vino tinto.	Cáncer de pulmón.

tes funciones fisiológicas tales como el metabolismo, transporte, transducción de señales y la señalización intercelular. Por otra parte, también observaron una represión de muchos genes que regulan los antígenos de la superficie celular, enzimas metabólicas y la respuesta celular al estrés oxidativo. Todo ello, la reducción de daño oxidativo, la modulación de la flora y la variación del colon en la expresión génica, podría todo concurrir en la modulación de la función intestinal y la carcinogénesis a través de los polifenoles del vino. Como indica la tabla II, un elevado porcentaje de estudios sobre los efectos preventivos del cáncer relacionados con el consumo de vino, se centran en uno compuesto en particular: el resveratrol. Gran parte de las revisiones realizadas se han realizado sobre este estilbeno^{73,74,75}. El resveratrol ha sido el componente polifenólico vínico más estudiado por sus propiedades anticancerígenas en estudios experimentales^{76,77}. Estos estudios han sido apoyados por su capacidad de inhibir la proliferación de una amplia variedad de células tumorales humanas *in vitro*, así como tumores implantados, por lo general en ratones^{74,78}. Sin embargo, debe hacerse hincapié en que estos resultados son mediciones de las respuestas de resveratrol en líneas celulares humanas cancerígenas en cultivo, o tomados como conclusiones de los estudios epidemiológicos, en lugar de los resultados de ensayos clínicos de pacientes de cáncer, ya que no hay datos de como interviene el resveratrol sobre el cáncer humano. Con todo esto, las evidencias científicas a cerca de los efectos protectores del resveratrol son insuficientes⁷⁹. En un reciente estudio se ha observado que la capacidad antioxidante del resveratrol era más baja que alguno de los otros compuestos polifenólicos, dando entender que la capacidad antioxidante del vino tinto es el conjunto total que forma la matriz vínica⁸⁰. Además, las concentraciones de resveratrol en las que presenta eficacia frente al cáncer, no puede ser alcanzado únicamente por los contenidos naturales del vino, por lo que sería necesario suplementos para obtener un resultado positivo.

A pesar de la importancia que tienen estas diferentes investigaciones para entender el mecanismo de acción de forma individual y sinérgica, en todos los casos se trabaja con fracciones polifenólicos de vino, extractos polifenólicos desalcoholizados o preparaciones de polifenoles sintéticos. Por tanto, es muy difícil extrapolar estos resultados en humanos, ya que las matrices vínicas son mucho más complejas, conteniendo concentraciones polifenólicas en muchos casos inferiores a las de estudio, siendo la absorción de éstos limitada, y sin poder obviar la importancia del alcohol.

El consumo de alcohol ha sido clasificado entre los diez primeros riesgos que contribuyen a desarrollar enfermedades en el mundo. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC), ha clasificado el etanol como carcinógeno en humanos⁸¹. Por lo tanto, los efectos cancerígenos de las bebidas alcohólicas son esencialmente debidos a su contenido de etanol y la

cantidad que se ingiere. A pesar que la interpretación de los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos es difícil debido a otros factores que pueden interferir, tales como fumar, la dieta, la terapia de reemplazo hormonal y los antecedentes familiares, queda demostrado de que el consumo moderado de vino puede disminuir el riesgo de varios cánceres^{30,82,83}.

En la tabla III hemos recopilado algunos de los principales estudios epidemiológicos relacionados sobre la ingesta de alcohol, que estuvieran relacionados con el consumo de vino, y sus beneficios sobre los cánceres como el de mama^{84,85,86,87,88,89}, de esófago, boca o faringe^{90,91,92}, linfoma de no-Hodgkin^{93,94}, cáncer de ovario^{95,96}, de vejiga⁹⁷, cáncer de próstata^{98,99}, de pulmón¹⁰⁰, colorrectal¹⁰¹ o de cerebro¹⁰².

En 2009, Anderson y colaboradores observaron que el consumo de aproximadamente 1 vaso de vino al día se asoció con un menor riesgo de desarrollar esófago de Barrett, un precursor de adenocarcinoma de esófago, cuando se compara con grandes bebedores o no bebedores. En un estudio realizado en un cohorte de 90.371 mujeres, no se encontró ninguna relación directa entre el consumo de vino y el riesgo de padecer cáncer de ovario⁹⁶. Un metaanálisis encontró que el consumo moderado de vino presentaba una asociación inversa para el desarrollo de cáncer de pulmón, tanto por el consumo de menos de un vaso de vino al día como el de un vaso de vino o más por día⁹⁹. Otro estudio con un cohorte de 10.125 participantes no observó ningún incremento del riesgo de padecer cáncer de vejiga con el consumo moderado de vino⁹⁷. Así como tampoco se encontró ninguna asociación entre un aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata en los bebedores moderados de vino tinto¹⁰⁰. La conclusión generalizada en estos estudios es que un consumo moderado de vino (estimado de manera general como un vaso de vino al día), se asocia con una menor incidencia de estos cánceres o un aumento en la supervivencia. Estos efectos positivos que aparentemente presenta el vino, no se han visto en las otras bebidas alcohólicas, como los licores o el consumo de cerveza, siendo en algunos casos los resultados confusos.

De los diferentes cánceres de estudio relacionados con la ingesta de vino, el que presenta resultados más contradictorios es el cáncer de mama. Éste cáncer puede ser dependiente de hormonas y según su sensibilidad a hormonas¹⁰³, puede ser positivo a estrógenos (RE), progesterona (RP) y HER2/neu (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, por sus siglas en inglés). Entre éstos, el RE representa hasta un 60% de los cánceres de mama¹⁰⁴. Los polifenoles pueden influir en el metabolismo de los estrógenos en el cuerpo debido a su capacidad para inhibir las enzimas responsables de la desintoxicación de hormonas¹⁰⁵. Algunos de los polifenoles pueden actuar como fitoestrógenos, que influyen positivamente o negativamente en la proliferación de células de cáncer de mama dependiendo de varios factores, como la concentración y el tipo de polifenoles, tipo de célula, etc⁶⁶.

En 1997, Viel y colaboradores observó en su estudio realizado en mujeres premenopáusicas en Francia, que una ingesta superior a 9 g de alcohol, que en concreto se evaluó el vino, aumentaba el riesgo de padecer cáncer de mama, siendo el riesgo relativo de 2.69 (95% CI: 1.40-5.17). En otro estudio, realizado en 2009 por Allen y colaboradores⁸⁸ en el Reino Unido, el cual incluyó 1.280.296 de mujeres de las que 21.971 se les detectó cáncer de mama, se observó un incremento del 12% en del riesgo de padecer cáncer de mama, entre otros, por la ingesta baja o moderada de alcohol, sin diferencias de comportamiento en las que consumieron exclusivamente vino. Li y colaboradores⁸⁶, también observaron que ingestas superiores de dos copas de vino diarias, aumentaba el riesgo de padecer cáncer de mama en esas pacientes que presentaban el receptor de estrógeno activado. Se ha sugerido que la ingesta de alcohol aumenta los niveles de estrógeno y la producción de especies reactivas del oxígeno durante el metabolismo del alcohol, induciendo daño al ADN, resultando con cáncer de mama^{106,107}. Sin embargo, otros estudios realizados, muestran que una ingesta de baja a moderada de alcohol no se asocia con un aumento de la mortalidad después de haber sufrido un cáncer de mama, en una cohorte de mujeres de mediana edad con diagnóstico previo de mama cáncer⁸⁹. Como tampoco se observó ningún aumento del riesgo de padecer cáncer de mama, entre consumidoras de vino tinto y blanco⁸⁷. Además, el patrón de consumo parece importante en términos del consumo de alcohol con la asociación del cáncer de mama, ya que algunos autores han sugerido que el consumo moderado y regular de vino no aumenta el riesgo de cáncer de mama⁸⁵.

Conclusiones

Hay diferentes estudios en los que ciertos polifenoles, tales como el resveratrol, antocianinas, flavonoles y catequinas del vino proporcionan una gran cantidad de beneficios para la salud. Hay que destacar que los beneficios asociados con el vino tinto son dependientes del consumo regular y moderado. Aunque las recomendaciones generales son un vaso (150 ml de vino o 10 g de alcohol) al día para mujeres y dos vasos (300 ml de vino o 20 g de alcohol al día) para los hombres, las recomendaciones pueden variar según la edad, el género, la genética, tipo de cuerpo y el uso de drogas o suplementos. Estas diferentes dosis diarias recomendadas de alcohol entre géneros se explican por el hecho de que las mujeres son más sensibles a los efectos del alcohol en el cuerpo. Además, los efectos saludables del vino son mayores en combinación con una dieta y estilo de vida saludable. Los beneficios para la salud asociados con la “Dieta mediterránea”, que combina el consumo moderado de vino con una dieta rica en frutas, verduras y granos enteros, sugiere que los polifenoles tienen efectos sinérgicos con los compuestos que se encuentran en otros grupos de alimentos.

Tabla III

Algunos de los principales estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta de alcohol, considerando el vino, con el riesgo de padecer o el aumento de la supervivencia de diferentes cánceres

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Cáncer de estudio</i>	<i>Clase de bebida</i>	<i>Frecuencia de consumo</i>	<i>Principales resultados</i>
<i>Viel et al.⁸⁴</i>	1997	Cohorte de 154 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y 154 casos control.	Evaluar la relación entre el consumo de vino y el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.	Cáncer de mama.	Vino tinto y blanco y fortificado.	Comparación entre bebedoras de menos de 4 litros al mes o más de 4 litros al mes, y años de consumo.	Se observó un incremento en la incidencia de éste cáncer frente al consumo de alcohol.
<i>Bosetti et al.⁹⁰</i>	2000	Cohorte de 714 casos de cáncer de esófago y 3.137 casos control.	Investigar el efecto del vino y otras bebidas alcohólicas con el riesgo de padecer cáncer de esófago en la población del norte de Italia.	Cáncer de esófago.	Vino, cerveza y bebidas espirituosas.	Comparación entre abstemios, bebedores moderados (menos de 3 por día), 3-4 bebidas por día, 5-7 bebidas por día, 8-11 bebidas por día y 12 o más bebidas por día.	Un elevado consumo de alcohol, especialmente vino, aumenta la incidencia de cáncer de esófago.
<i>Briggs et al.⁹⁵</i>	2002	Cohorte de 2.073 posibles casos de linfoma de no-Hodgkin y 1.910 casos control.	Determinar la asociación entre el riesgo de padecer Linfoma de no-Hodgkin y de beber vino, cerveza o algún licor, entre diferentes áreas metropolitanas de USA.	Linfoma de no-Hodgkin.	Vino, cerveza y bebidas espirituosas.	Comparación entre abstemios, bebedores, tipos de bebidas que consumen y si combinan las bebidas.	A pesar de las limitaciones, concluyeron que consumir un vaso de vino al día disminuía el riesgo de padecer éste cáncer.
<i>Altieri et al.⁹¹</i>	2004	Cohorte de 749 casos de cáncer de boca y faringe y 1.772 casos control.	Analizar los casos de cáncer de boca y faringe junto con casos control, realizado en el norte de Italia y la Suiza de habla francesa, dos zonas que se caracterizadas por una elevada incidencia de éstos cánceres y un elevado consumo de alcohol, siendo el vino el principal.	Cáncer de boca y faringe.	Vino, cerveza y bebidas espirituosas.	Comparación de abstemios, bebedores moderados (2 bebidas o menos al día), bebedores de 3-4 bebidas al día, bebedores de 5-7 bebidas al día, bebedores de 8-11 bebidas al día y bebedores de 12 o más bebidas al día.	Poblaciones con elevado consumo de vino se las relaciona con un alto riesgo de padecer estos cánceres.
<i>Webb et al.⁹⁵</i>	2004	Cohorte de 696 casos de cáncer epitelial de ovario y 786 casos control.	Determinar el riesgo de padecer cáncer epitelial de ovario y el consumo de bebidas alcohólicas en un grupo de mujeres australianas.	Cáncer epitelial de ovario.	Vino, champagne, cerveza, cerveza de baja graduación y bebidas espirituosas.	Comparación entre abstemias, menos de una bebida a la semana, entre 1 y 6 bebidas a la semana, entre 1 y 1,9 al día, y más de dos bebidas al día.	El consumo de alcohol parece reducir el riesgo de padecer éste cáncer.
<i>Djoussé et al.⁹⁷</i>	2004	Cohorte de 10.125 participantes, de los 126 cuales padecieron cáncer de vejiga.	Determinar si existe relación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el cáncer de vejiga.	Cáncer de vejiga.	Vino, cerveza y licores.	Comparación entre abstemios, bebedores de menos de una bebida a la semana, entre 1 y 4, y más de 4.	No se observó ningún incremento del riesgo de padecer éste cáncer con el consumo de vino.

Tabla III (cont.)

Algunos de los principales estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta de alcohol, considerando el vino, con el riesgo de padecer o el aumento de la supervivencia de diferentes cánceres

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Cáncer de estudio</i>	<i>Clase de bebida</i>	<i>Frecuencia de consumo</i>	<i>Principales resultados</i>
Sutcliffe <i>et al.</i> ⁹⁸	2007	Cohorte de 454.333 hombres americanos, de los cuales 3.348 padecieron cáncer de próstata.	Evaluar la relación entre el consumo de vino tinto en largos periodos (y el de otras bebidas) frente a la incidencia del cáncer de próstata.	Cáncer de próstata.	Vino tinto y blanco, cerveza y licores.	Comparación entre abstemios o bebedores de ninguna o menos de una bebida al mes, 1-3 por mes; 1 por semana; 2-4 por semana; 5-6 por semana; 1 por día; 2-3 por día; 4-5 por día y 6 o más por día.	Aunque no se determinó una asociación directa, observaron una disminución del riesgo de padecer cáncer entre hombres bebedores de menos de 4 vasos de vino a la semana durante 10 años.
Chang <i>et al.</i> ⁹⁶	2007	Cohorte de 90.371 mujeres, de las cuales 253 presentaron cáncer de ovario.	Relacionar el consumo de alcohol con el riesgo de padecer cáncer de ovario, entre maestras de California.	Cáncer de ovario.	Vino, cerveza, champagne y bebidas espirituosas.	Comparación entre abstemias, bebedoras de menos de 3 bebidas, entre 4-10, entre 11-17, entre 18-24, y más de 25.	El consumo de alcohol no parece afectar el riesgo de cáncer de ovario.
Chao <i>et al.</i> ⁹⁹	2007	17 estudios que relacionaron las bebidas alcohólicas con la incidencia de éste cáncer.	Evaluar el riesgo de padecer cáncer de pulmón y el consumo de cerveza, vino o licores.	Cáncer de pulmón.	Vino, cerveza y licor.	Comparación entre bebedores de menos de una bebida al día y bebedores de más de una.	Se observó una relación inversa entre el riesgo de padecer cáncer de pulmón y un consumo moderado de vino.
Bessaoud <i>et al.</i> ⁸⁵	2008	Cohorte de 437 casos de cáncer de mama y 922 casos control.	Examinar la asociación entre el patrón de consumo de bebidas alcohólicas, en particular el vino, y el cáncer de mama en una población del sur de Francia.	Cáncer de mama.	Vino, cerveza, bebidas espirituosas y aperitivos.	Comparación entre abstemias, bebedoras excepcionales (menos de 1 bebida al mes), bebedoras ocasionales (más de una al mes y menos de a la semana), bebedoras regulares (al menos una a la semana) y casi todos los días (al menos 5 veces a la semana).	El consumo ocasional y moderado de vino parece disminuir el riesgo de cáncer de mama.
Toriola <i>et al.</i> ¹⁰¹	2008	Cohorte de 2.682 hombres, de los cuales 59 presentaron cáncer colorrectal.	Evaluar la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de padecer cáncer colorrectal en una población de Finlandia.	Cáncer colorrectal.	Cerveza, licor, vino fortificado, vino suave.	Comparación entre la cantidad de g de alcohol ingerida a la semana y el tipo: menos de 3,3 g; entre 3,3 y 17,2 g; entre 17,3 y 48,8; entre 48,9 y 115,3 g; y más de 115,3 g.	Se observó un incremento en la incidencia del cáncer colorrectal en aquellos grupos con elevadas ingestas de alcohol.

Tabla III (cont.)

Algunos de los principales estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta de alcohol, considerando el vino, con el riesgo de padecer o el aumento de la supervivencia de diferentes cánceres

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Cáncer de estudio</i>	<i>Clase de bebida</i>	<i>Frecuencia de consumo</i>	<i>Principales resultados</i>
Anderson <i>et al.</i> ⁹²	2009	Cohorte de 230 casos de reflujo de esófago, 224 de esófago de Barret, 227 de adenocarcinoma de esófago y 260 casos control.	Evaluar la relación entre el consumo de alcohol, el tipo de alcohol y el riesgo de padecer reflujo de esófago, esófago de Barret o adenocarcinoma de esófago.	Reflujo de esófago, esófago de Barret o adenocarci-noma de esófago.	Cerveza, licor y vino.	En el caso del vino, comparación entre abstemios o bebedores de menos de una bebida al mes, y bebedores de más de una al mes.	Se asoció el consumo diario de un vaso de vino con un menor riesgo de padecer esófago de Barret.
Li <i>et al.</i> ⁸⁶	2009	Cohorte de 70.033 casos controles, de los cuales 2.829 desarrollaron cáncer de mama.	Analizar los diferentes casos de cáncer de mama en la zona de San Francisco (USA), siendo una cohorte multiétnica.	Cáncer de mama.	Vino, licor o cerveza.	Comparación entre abstemias (que nunca o casi nunca han bebido), ex bebedoras (no bebieron nada durante el año anterior), y bebedoras de menos de una bebida por mes, de más de una bebida al mes pero menos de una al día, entre 1 y dos al día y más de 3.	Con un umbral de una o dos bebidas diarias, aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama en esas pacientes que presentan el receptor de estrógeno positivo.
Newcomb <i>et al.</i> ⁸⁷	2009	Cohorte de 6.327 casos de cáncer de mama y 7.558 casos control.	Evaluar el consumo de vino tinto y blanco por separado, y relacionarlo con el riesgo de padecer cáncer de mama, en tres estados diferentes de USA.	Cáncer de mama.	Vino tinto y blanco.	Comparación entre abstemias, bebedoras de menos de una bebida a la semana, entre 1 y 3,4 bebidas, entre 3,5 y 6,9 bebidas, 7 y 13,9 bebidas y más de 14 bebidas a la semana.	No se observó ningún incremento del riesgo de padecer éste cáncer con el consumo de vino, tanto tinto como blanco.
Allen <i>et al.</i> ⁸⁸	2009	Cohorte de 1.280 296 mujeres del Reino Unido.	Evaluar el riesgo de la ingesta de alcohol, o del tipo de alcohol, y el riesgo de padecer cáncer en mujeres.	Diferentes tipos de cáncer en mujeres.	Cerveza, vino y licor.	Comparación entre abstemias, bebedores moderados (menos de 2 por día), 3-6 bebidas por día, 7-14 bebidas por día, y 15 o más bebidas por día.	Un bajo y moderado consumo de alcohol aumenta el riesgo de padecer cáncer, incluso cuando se consume exclusivamente vino.
Han <i>et al.</i> ⁹⁴	2010	Cohorte de 575 mujeres que presentaron linfoma de no-Hodgkin.	Determinar cómo afectan los patrones de ingesta de alcohol en la supervivencia de Linfoma de no-Hodgkin.	Linfoma de no-Hodgkin.	Cerveza, vino y licor.	Comparación entre la ingesta del tipo de alcohol, si es abstemio o bebedor, la edad de iniciación, la duración de consumo (años), intensidad de alcohol (g de alcohol al mes).	El consumo moderado de vino se relacionó con un aumento de la supervivencia de este cáncer.

Tabla III (cont.)
 Algunos de los principales estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta de alcohol, considerando el vino, con el riesgo de padecer o el aumento de la supervivencia de diferentes cánceres

Autor	Año	Tipo de estudio	Objetivos	Cáncer de estudio	Clase de bebida	Frecuencia de consumo	Principales resultados
Chao <i>et al.</i> ¹⁰⁰	2010	Cohorte de 65.942 hombres que completaron los datos, de los cuales 1.340 padecieron cáncer de próstata.	Evaluar los efectos del consumo del vino tinto frente al cáncer de próstata en un cohorte multiétnico de las poblaciones del norte y sur de California.	Cáncer de próstata.	Vino tinto, blanco o rosé, cerveza y licores.	Comparación entre abstemios, bebedores de menos de una bebida a la semana, más de una bebida a la semana pero menos de una al día y más de una bebida al día.	No se asoció un aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata en los bebedores moderados de vino tinto.
Flatt <i>et al.</i> ⁸⁹	2010	Cohorte de 3.088 mujeres que padecieron cáncer de mama.	Evaluar cómo afecta la ingesta de alcohol en pacientes que han sufrido un cáncer de mama.	Cáncer de mama.	Cerveza, vino y licores.	Comparación entre abstemias y que ingerían entre 10 g a 900 g al mes de alcohol.	El consumo de vino no se asoció con el riesgo de la recurrencia del cáncer de mama.
Galeone <i>et al.</i> ¹⁰²	2012	19 estudios que relacionaron las bebidas alcohólicas con la incidencia de este cáncer.	Metaanálisis de diferentes estudios que relacionan el cáncer de cerebro con las bebidas alcohólicas.	Cáncer de cerebro.	Vino, cerveza y bebidas espirituosas.	Comparación entre abstemios, bebedores moderados (menos de dos bebidas al día), y fuertes bebedores.	No encontraron ninguna relación entre los bebedores y la incidencia de este cáncer.

Aunque el consumo de alcohol es una moneda de dos caras, el consumo moderado de éste, especialmente de vino, ha demostrado la provisión de un papel protector para el sistema cardiovascular y en algunos tipos de cáncer. La mayoría de los profesionales médicos, están de acuerdo en no promocionar el consumo de vino únicamente por razones de salud, con lo que no se puede reemplazar un estilo de vida saludable por el consumo de vino. Sin embargo, los consumidores moderados de vino, sin complicaciones médicas, pueden estar seguros de que su consumo de vino es un hábito saludable. No obstante, más ensayos clínicos son necesarios para elucidar los mecanismos de la acción del alcohol y los polifenoles.

Referencias

- Soleas, G. J.; Diamandis, E. P.; Goldberg, D. M. Wine as a biological fluid: History, production, and role in disease prevention. *J. Clin. Lab. Anal* 1997; 11: 287-313.
- Willett, W.C.; Sacks, F.; Trichopoulou, A.; Drescher, G.; Ferro-Luzzi, A.; Helsing, E.; Trichopoulos, D. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr* 1995; 61: 1402S-1406S.
- Tapiero H, Tew KD, Ba GN, Mathé G. Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies? *Biomed Pharmacother* 2002; 56(4):200-7.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:727-47.
- Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, Syms J, Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin Chem* 1995; 41:32-5.
- Lindberg, M.L.; Amsterdam, E.A. Alcohol, wine, and cardiovascular health. *Clin. Cardiol* 2008; 31, 347-351.
- Friedman, L.A.; Kimball, A.W. Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in framingham. *Am. J. Epidemiol* 1986; 124, 481-489.
- Joo N, Ho S, Joo H, Won K. Pharmacology & Therapeutics Polyphenols as small molecular inhibitors of signaling cascades in carcinogenesis. *Pharmacol Ther.* Elsevier Inc.; 2011; 130(3):310-24.
- Palmieri, D.; Pane, B.; Barisione, C.; Spinella, G.; Garibaldi, S.; Ghigliotti, G.; Brunelli, C.; Fulcheri, E.; Palombo, D. Resveratrol counteracts systemic and local inflammation involved in early abdominal aortic aneurysm development. *J. Surg. Res* 2011; 171, e237-e246.
- Bhatt, S.R.; Lokhandwala, M.F.; Banday, A.A. Resveratrol prevents endothelial nitric oxide synthase uncoupling and attenuates development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol* 2011; 667: 258-264.
- Crescente, M.; Jessen, G.; Momi, S.; Holtje, H.D.; Gressele, P.; Cerletti, C.; de Gaetano, G. Interactions of gallic acid, resveratrol, quercetin and aspirin at the platelet cyclooxygenase-1 level. Functional and modelling studies. *Thromb. Haemost* 2009; 102, 336-346.
- Sun, A. Y., Wang, Q., Simonyi, A., & Sun, G. Y. Botanical phenolics and brain health. *Neuromolecular Medicine* 2008; 10(4), 259-274.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61, 69-90.
- Manson, M., Cancer prevention - the potential for diet to modulate molecular signaling, *Trends Mol. Med* 2003; 9, 11-18.
- Bradlow, H. L.; Telang, N. T.; Sepkovic, D. W.; Osborne, M. P. Phytochemicals as modulators of cancer risk. *Adv. Exp. Med. Biol* 1999; 472: 207-221.

16. Yang, C. S.; Landau, J. M.; Huang, M. T.; Newmark, H. L. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu. Rev. Nutr* 2001; 21: 381-406.
17. Soleas, G. J.; Diamandis, E. P.; Goldberg, D. M. The world of resveratrol. In *Nutrition and cancer prevention: new insights into the role of phytochemicals*; American Institute for Cancer Research, Ed.; Kluwer Academic Publishers/Plenum Publishers: New York, NY, 2001.
18. Muntwyler, J.; Hennekens, C.H.; Buring, J.E.; Gaziano, J.M. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 352: 1882-1885.
19. Gronbaek, M.; Deis, A.; Sorensen, T.I.; Becker, U.; Schnohr, P.; Jensen, G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1999; 310: 1165-1169.
20. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer E a, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2007; 7(1a):187-200.
21. Mann JR, Backlund MG, DuBois RN. Mechanisms of disease: Inflammatory mediators and cancer prevention. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(4):202-10.
22. Kang NJ, Shin SH, Lee HJ, Lee KW. Polyphenols as small molecular inhibitors of signaling cascades in carcinogenesis. *Pharmacol Ther. Elsevier Inc* 2011; 130(3):310-24.
23. Ramos, S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signaling pathways. *Mol. Nutr. Food Res* 2008; 52: 507-526.
24. Bodey B, Bodey B, Siegel SE. Mechanisms and markers of carcinogenesis and neoplastic progression. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5(10):1317-32.
25. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Prev Med (Baltimore)* 1996; 25(1):44-5.
26. Surh Y-J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(10):768-80.
27. Waterhouse, A.L. Wine Phenolics. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2002; 957: 21-36.
28. K.B. Pandey, S.I. Rizvi. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2 : 270-278
29. Fuhrman, B.; Volkova, N.; Suraski, A.; Aviram, M. White wine with red wine-like properties: increased extraction of grape skin polyphenols improves the antioxidant capacity of the derived white wine. *J. Agric. Food Chem* 2001; 49: 3164-3168.
30. Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients* 2012; 4(7):759-81.
31. Ribereau-Gayon P, Glories Y, Maujean A, Dubourdiou D. Phenolic compounds. *Handbook of enology: Vol. 2. The chemistry of wine, stabilization and treatments*. John Wiley and Sons, Ltd, *Chichester* 2006; 141-204.
32. Frankel EN, Waterhouse A L, Teissedre P L. Principal Phenolic Phytochemicals in Selected California Wine and Their Antioxidant Activity in Inhibiting Oxidation of Human Low-Density Lipoproteins. *J. Agric. Food Chem* 1995; 43: 890-894.
33. Yoshida M, Sakai T, Hosokawa N, Marui N, Matsumoto K, Fujioka A, Nishino H, Aoike A. The effect of quercetin on cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells. *FEBS Lett* 1990; 260:10-13.
34. Hosokawa N, Hosokawa Y, Sakai T, Yoshida M, Aoike A, Kawai K, Nishino H, Fukushima M. Inhibitory effect of quercetin on the synthesis of a possible cell-cycle-related 17 kDa protein in human colon cancer cells. *Int J Cancer* 1990; 45:1119-24.
35. Pawlikowska-Pawlega B, Jakubowicz-Gil J, Rzymowska J, Gawron A. The effect of quercetin on apoptosis and necrosis induction in human colon adenocarcinoma cell line LS180. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39:217-18.
36. Kampa M, Hatzoglou A, Notas G, Damianaki A, Bakogeorgou E, Gemetzi C, Kouroumalis E, Martin PM, Castanas E. Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer cell lines. *Nutr Cancer* 2000; 37:223-33.
37. Damianaki A, Bakogeorgou E, Kampa M, Notas G, Hatzoglou A, Panagioutou S, Gemetzi C, Kouroumalis E, Martin PM, Castanas E. Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *J Cell Biochem* 2000; 78:429-41.
38. De S, Chakraborty J, Chakraborty RN, Das S. Chemopreventive activity of quercetin during carcinogenesis in cervix uteri in mice. *Phytother Res* 2000; 14:347-51.
39. Caltagirone S, Rossi C, Poggi A, Ranelletti FO, Natali PG, Brunetti M, Aiello FB, Piantelli M. Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential. *Int J Cancer* 2000; 87: 595-600.
40. Mahmoud NN, Carothers AM, Grunberger D, Bilinski RT, Churchill MR, Martucci C, Newmark HL, Bertagnolli MM. Plant phenolics decrease intestinal tumors in an animal model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis* 2000; 21:921-7.
41. Chung LY, Cheung TC, Kong SK, Fung KP, Choy YM, Chan ZY, Kwok TT. Induction of apoptosis by green tea catechins in human prostate cancer DU145 cells. *Life Sci* 2001; 68:1207-14.
42. Liu L, Castonguay A. Inhibition of the metabolism and genotoxicity of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in rat hepatocytes by (-)-catechin. *Carcinogenesis* 1991; 12:1203-8.
43. Weyant MJ, Carothers AM, Dannenberg AJ, Bertagnolli MM. (+)-Catechin inhibits intestinal tumor formation, and suppresses focal adhesion kinase activation in the min/_ mouse. *Cancer Res* 2001; 61:118-25.
44. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, Fong HH, Farnsworth NR, Kinghorn AD, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275:218-20.
45. Uenobe F, Nakamura S-I, Miyazawa M. Antimutagenic effect of resveratrol against Trp-P-1. *Mutat Res* 1997; 373:197-200.
46. Hiroyuki N, Yasuhiko K, Yoshiko U, Hideto S, Nobuaki S, Koshiro H, Airo T. Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127:258-64.
47. Hsieh TC, Wu JM. Differential effects on growth, cell cycle arrest, and induction of apoptosis by resveratrol in human prostate cancer cell lines. *Exp Cell Res* 1999; 249:109-15.
48. Ider Y, Vincent F, Duranton B, Badolo L, Gosse F, Bergmann C, Seiler N, Raoul F. Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes, and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Lett* 2000; 158:85-91.
49. Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, Matsushima-Hibiya Y, Mutoh H, Sugimura T, Wakabayashi K. Suppression of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells by chemopreventive agents with a resorcin-type structure. *Carcinogenesis* 2000; 21:959-63.
50. ElAttar, T. M.; Virji, A. S. Modulating effect of resveratrol and quercetin on oral cancer cell growth and proliferation. *Anti-Cancer drugs*. 1999; 10: 187-193.
51. Ohno Y, Fukuda K, Takemura G, Toyota M, Watanabe M, Yasuda N, Xinbin Q, Maruyama R, Akao S, Gotou K, Fujiwara T, Fujiwara H. Induction of apoptosis by gallic acid in lung cancer cells. *Anticancer Drugs* 1999; 10:845-51.
52. Yoshioka K, Kataoka T, Hayashi T, Hasegawa M, Ishi Y, Hibasami H. Induction of apoptosis by gallic acid in human stomach cancer KATO 111 and colon adenocarcinoma COLO 205 cell lines. *Oncol Rep* 2000; 7: 1221-3.
53. Saeki K, Yuo A, Isemura M, Abe II, Seki T, Noguchi H. Apoptosis-inducing activity of lipid derivatives of gallic acid. *Biol Pharm Bull* 2000; 23:1391-4.
54. Liang YC, Lin-Shiau SY, Chen CF, Lin JK. Inhibition of cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as induction of Cdk inhibitors p21 and p27 during growth arrest of human breast carcinoma cells by (-)-epigallocatechin-3-gallate. *J Cell Biochem* 1999; 75:1-12.

55. Muto S, Yokoi T, Gondo Y, Katsuki M, Shioyama Y, Fujita K, Kamataki T. Inhibition of benzo[a]pyrene-induced mutagenesis by (-)-epigallocatechin gallate in the lung of rpsL transgenic mice. *Carcinogenesis* 1999; 20:421-4.
56. Li HC, Yashiki S, Sonoda J, Lou H, Ghosh SK, Byrnes JJ, Lema C, Fujiyoshi T, Karasuyama M, Sonoda S. Green tea polyphenols induce apoptosis in vitro in peripheral blood T lymphocytes of adult T-cell leukemia patients. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91:34-40.
57. Gupta S, Ahmad N, Nieminen AL, Mukhtar H. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164:82-90.
58. Clifford A J, Ebeler SE, Ebeler JD, Bills ND, Hinrichs SH, Teissedre PL, et al. Delayed tumor onset in transgenic mice fed an amino acid-based diet supplemented with red wine solids. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(5):748-56.
59. Caderni G, Filippo C De, Luceri C, Salvadori M, Giannini A, Biggeri A, et al. Effects of black tea, green tea and wine extracts on intestinal carcinogenesis induced by azoxymethane in F344 rats: green tea or red wine affect azoxymethane (AOM). *Carcinogenesis* 2000; 21:1965-1969.
60. Soleas GJ, Goldberg DM, Grass L, Levesque M, Diamandis EP. Do wine polyphenols modulate p53 gene expression in human cancer cell lines? *Clin Biochem* 2001; 34(5):415-20.
61. Briviba K, Pan L, Rechkemmer G. Nutrition and Cancer Red Wine Polyphenols Inhibit the Growth of Colon Carcinoma Cells and Modulate the Activation Pattern of Mitogen-Activated Protein Kinases 1. *J. Nutr* 2002; 132: 2814-2818.
62. Dolara P, Luceri C, De Filippo C, Femia A, Pietro, Giovannelli L, Caderni G, et al. Red wine polyphenols influence carcinogenesis, intestinal microflora, oxidative damage and gene expression profiles of colonic mucosa in F344 rats. *Mutat Res* 2005; 591(1-2):237-46.
63. Kim M-J, Kim Y-J, Park H-J, Chung J-H, Leem K-H, Kim H-K. Apoptotic effect of red wine polyphenols on human colon cancer SNU-C4 cells. *Food Chem Toxicol* 2006; 44(6):898-902.
64. Romero I, Páez A, Ferruelo A, Luján M, Berenguer A. Polyphenols in red wine inhibit the proliferation and induce apoptosis of LNCaP cells. *BJU Int* 2002; 89(9):950-4.
65. Ferruelo A, Romero I, Cabrera PM, Arance I, Andrés G, Angulo JC. Effects of resveratrol and other wine polyphenols on the proliferation, apoptosis and androgen receptor expression in LNCaP cells. *Actas Urológicas Españolas (English Ed)*. AEU; 2014; (xx).
66. Hakimuddin F, Paliyath G, Meckling K. Selective cytotoxicity of a red grape wine flavonoid fraction against MCF-7 cells. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 85(1):65-79.
67. Schlachterman A, Valle F, Wall KM, Azios NG, Castillo L, Morell L, et al. Combined Resveratrol, Quercetin, and Catechin Treatment Reduces Breast Tumor Growth in a Nude Mouse Model. *Transl Oncol. Neoplasia Press, Inc.*; 2008; 1(1):19-27.
68. Hakimuddin F, Tiwari K, Paliyath G, Meckling K. Grape and wine polyphenols down-regulate the expression of signal transduction genes and inhibit the growth of estrogen receptor-negative MDA-MB231 tumors in nu/nu mouse xenografts. *Nutr Res* 2008; 28(10):702-13.
69. Soleas GJ, Grass L, Josephy PD, Goldberg DM, Diamandis EP. A comparison of the anticarcinogenic properties of four red wine polyphenols. *Clin Biochem* 2002; 35(2):119-24.
70. Sharif T, Auger C, Bronner C, Alhosin M, Klein T, Etienne-Selloum N, et al. Selective proapoptotic activity of polyphenols from red wine on teratocarcinoma cell, a model of cancer stem-like cell. *Invest New Drugs* 2011; 29(2):239-47.
71. Tedesco I, Russo M, Bilotto S, Spagnuolo C, Scognamiglio a, Palumbo R, et al. Dealcoholated red wine induces autophagic and apoptotic cell death in an osteosarcoma cell line. *Food Chem Toxicol. Elsevier Ltd*; 2013; 60(2013):377-84.
72. Barron CC, Moore J, Tsakiridis T, Pickering G, Tsiani E. Inhibition of human lung cancer cell proliferation and survival by wine. *Cancer Cell Int. Cancer Cell International*; 2014; 14(1):6.
73. Brown, L.; Kroon, P.A.; Das, D.K.; Das, S.; Tosaki, A.; Chan, V.; Singer, M.V.; Feick, P. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol. Clin. Exp. Res* 2009, 33, 1513-1523.
74. Aggarwal, B.B.; Bhardwaj, A.; Aggarwal, R.S.; Seeram, N.P.; Shishodia, S.; Takada, Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2004; 24: 2783-2840.
75. Guerrero, R.F.; Garcia-Parrilla, M.C.; Puertas, B.; Cantos-Villar, E. Wine, resveratrol and health: A review. *Nat. Prod. Commun* 2009; 4: 635-658.
76. Fulda, S. Resveratrol and derivatives for the prevention and treatment of cancer. *Drug Discov. Today* 2010; 15(17-18):757-65.
77. Aluyen JK, Ton QN, Tran T, Yang AE, Gottlieb HB, Bellanger RA. Resveratrol: potential as anticancer agent. *J Diet Suppl* 2012; 9:45-56.
78. Athar, M.; Back, J.H.; Tang, X.; Kim, K.H.; Kopelovich, L.; Bickers, D.R.; Kim, A.L. Resveratrol: A review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 2007; 224: 274-283.
79. Lachenmeier, D.W., Godelmann, R., Witt B. et al. Can resveratrol in wine protect against the carcinogenicity of ethanol? A probabilistic dose-response assessment. *Int J Cancer* 2014; 134 (1): 144-53.
80. Xiang L, Xiao L, Wang Y, Li H, Huang Z, He X. Health benefits of wine: don't expect resveratrol too much. *Food Chem* 2014; 156(2014):258-63.
81. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate; IARC: Lyon, France, 2010; 96:3-1383.
82. He S, Sun C, Pan Y. Red wine polyphenols for cancer prevention. *Int J Mol Sci* 2008; 9(5):842-53.
83. German JB, Walzem RL. The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:561-93.
84. Viel JF, Perarnau JM, Challier B, Faivre-Nappey I. Alcoholic calories, red wine consumption and breast cancer among premenopausal women. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(6):639-43.
85. Bessaoud F, Daurès JP. Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France. *Ann Epidemiol* 2008; 18(6):467-75.
86. Li Y, Baer D, Friedman GD, Udaltsova N, Shim V, Klatsky AL. Wine, liquor, beer and risk of breast cancer in a large population. *Eur J Cancer. Elsevier Ltd*; 2009; 45(5):843-50.
87. Newcomb P A, Nichols HB, Beasley JM, Egan K, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, et al. No difference between red wine or white wine consumption and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3):1007-10.
88. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101(5):296-305.
89. Flatt, S.W.; Thomson, C.A.; Gold, E.B.; Natarajan, L.; Rock, C.L.; Al-Delaimy, W.K.; Patterson, R.E.; Saquib, N.; Caan, B.J.; Pierce, J.P. Low to moderate alcohol intake is not associated with increased mortality after breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2010; 19: 681-688.
90. Bosetti C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Wine and other types of alcoholic beverages and the risk of esophageal cancer. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(12):918-20.
91. Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Dal Maso L, Talamini R, et al. Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 2004; 40(9):904-9.
92. Anderson, L.A.; Cantwell, M.M.; Watson, R.G.; Johnston, B.T.; Murphy, S.J.; Ferguson, H.R.; McGuigan, J.; Comber, H.; Reynolds, J.V.; Murray, L.J. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 799-805.

93. Briggs NC. Wine Drinking and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma among Men in the United States: A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156(5):454-62.
94. Han, X.; Zheng, T.; Foss, F.M.; Ma, S.; Holford, T.R.; Boyle, P.; Leaderer, B.; Zhao, P.; Dai, M.; Zhang, Y. Alcohol consumption and non-hodgkin lymphoma survival. *J. Cancer Surviv* 2010; 4: 101-109.
95. Webb PM, Purdie DM, Bain CJ. *Alcohol, Wine, and Risk of Epithelial Ovarian Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(4):592-9.
96. Chang ET, Canchola AJ, Lee VS, Clarke C a, Purdie DM, Reynolds P, et al. Wine and other alcohol consumption and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2007; 18(1):91-103.
97. Djoussé L, Schatzkin A, Chibnik LB, D'Agostino RB, Kreger BE, Ellison RC. Alcohol consumption and the risk of bladder cancer in the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(18):1397-400.
98. Sutcliffe S, Giovannucci E, Leitzmann MF, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective cohort study of red wine consumption and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(7):1529-35.
99. Chao C, Haque R, Van Den Eeden SK, Caan BJ, Poon K-YT, Quinn VP. Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. *Int J Cancer* 2010; 126(1):171-9.
100. Chao C. Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(11):2436-47.
101. Toriola AT, Kurl S, Laukanen J a, Mazengo C, Kauhanen J. Alcohol consumption and risk of colorectal cancer: the Fin-drink study. *Eur J Epidemiol* 2008; 23(6):395-401.
102. Galeone C, Malerba S, Rota M, Bagnardi V, Negri E, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of brain tumours. *Ann Oncol* 2013; 24(2):514-23.
103. Lower EE, Glass EL, Bradley DA, Blau R, Heffelfinger S. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(1): 65-70.
104. Schiaffino O, Rodrigo, Ibarra P, Andrés, González A, Raúl, Urrutia M. Julio. Correlacion entre distintos tipos histologicos de cancer de mama y receptores estrogenicos. *Rev. chil. obstet. Ginecol* 2002; 67(5): 377-380.
105. Zhai S, Dai R, Friedman FK, Vestal RE. Comparative inhibition of human cytochromes P450 1A1 and 1A2 by flavonoids. *Drug Metab Dispos* 1998; 26:989-92.
106. Seitz, H.K.; Pelucchi, C.; Bagnardi, V.; La Vecchia, C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol* 2012, 47, 204-212.
107. Coronado, G.D.; Beasley, J.; Livaudais, J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex* 2011, 53, 440-447.