

EFICACIA DE RESVERATROL EN CÁNCER DE PULMÓN, MAMA Y TRACTO COLORRECTAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA (2014-2024)

SELWIN PÉREZ NASSER

UNIVERSIDAD DE ORIENTE, República Bolivariana
de Venezuela

selwin_ndoc@hotmail.com

 <https://orcid.org/0009-0004-8721-602X>

YUSMELIS MARCANO

yusmelismarcano.udo.ve@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0009-0099-6040>

MARÍA EMILIA MENDIZABAL RODRÍGUEZ

UNIVERSIDAD DE ORIENTE, México

marie_14_mr@hotmail.com

 <https://orcid.org/0009-0007-5134-1437>

Recepción: 11 Septiembre 2025

Aprobación: 12 Noviembre 2025



Acceso abierto diamante

Resumen

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, su tratamiento sigue representando un desafío. En este contexto, el resveratrol, un polifenol presente en diversas plantas, ha sido ampliamente estudiado por sus potenciales efectos anticancerígenos. **OBJETIVO:** Esta revisión sistemática pretende evaluar los efectos de resveratrol en el crecimiento tumoral e inducción de apoptosis en cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal, a partir de estudios publicados entre 2014-2024. **MÉTODO:** Se realizó un análisis detallado de la literatura científica disponible en bases de datos biomédicas, seleccionando estudios preclínicos y clínicos que evaluaron la eficacia de resveratrol en modelos celulares y animales, y en ensayos clínicos con pacientes. **RESULTADOS:** Los estudios preclínicos sugieren que resveratrol modula procesos como viabilidad celular, proliferación, migración y necrosis, con efecto dosis- dependiente. Sin embargo, se ha observado notable variabilidad en la sensibilidad de las distintas líneas celulares al tratamiento, lo que limita generalizar los hallazgos. A nivel clínico, los ensayos disponibles son insuficientes y heterogéneos, que impide confirmar su eficacia terapéutica. **CONCLUSIÓN:** Los mecanismos moleculares descritos sobre la acción de resveratrol en células cancerígenas, como la modulación de proteínas y la regulación de microRNAs, requieren una mayor investigación para comprender su impacto en la progresión tumoral. Se ha identificado que resveratrol podría potenciar los efectos de tratamientos convencionales como quimioterapia y radioterapia, aunque se necesitan estudios adicionales para optimizar su intervención terapéutica.

Palabras clave: Resveratrol, cáncer, apoptosis, proliferación celular, quimioterapia, radioterapia.

Abstract

The cancer is one of the leading causes of death in the worldwide, and its treatment remains a significant challenge. In this context, resveratrol, a polyphenol found in various plants, has been extensively studied for its potential anticancer effects. **OBJECTIVE:** This systematic review aims to evaluate the effects of resveratrol on tumor growth and the induction of apoptosis in lung, breast and colorectal cancer, based on studies published from 2014 to 2024. **METHOD:** A detailed analysis of the available scientific literature

Notas de autor

selwin_ndoc@hotmail.com

was conducted in biomedical databases, selecting preclinical and clinical studies that assessed the efficacy of resveratrol in cellular and animal models, as well as in clinical trials with patients. **RESULTS:** The preclinical studies suggest that resveratrol modulates processes such as cell viability, proliferation, migration, and necrosis, with a dose-dependent effect. However, significant variability in the sensitivity of different cell lines to treatment has been observed, limiting the generalization of the findings. Clinically, the available trials are insufficient and heterogeneous, preventing confirmation of its therapeutic efficacy. **CONCLUSION:** The molecular mechanisms described regarding the action of resveratrol in the cancer cells, such as the modulation of key proteins and the regulation of microRNAs, require further investigation to understand their impact on tumor progression. Furthermore, resveratrol has been identified as potentially enhancing the effects of conventional treatments such as chemotherapy and radiotherapy, although additional studies are needed to optimize its therapeutic intervention.

Keywords: Resveratrol, cancer, apoptosis, cell proliferation, chemotherapy, radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo se centra en el estudio del cáncer, condición que representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con millones de muertes anuales, superada únicamente por las enfermedades cardiovasculares. Entre los tipos con mayor impacto en términos de letalidad se encuentran el cáncer de pulmón, mama y colorrectal⁽¹⁾. No obstante, el estudio del cáncer, independientemente del tipo, requiere una profunda comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares implicados en la transformación maligna, en cuyo contexto ha surgido denominaciones como “oncogenes” y “genes supresores tumorales” con crucial importancia en este ámbito, ya que estos cumplen un rol determinante en la progresión del cáncer^(2,3).

En el escenario de la tumorigénesis, se reconocen múltiples vías de señalización que intervienen en la activación de la proliferación celular y en la adquisición progresiva de otras propiedades que confieren a las células tumorales un comportamiento maligno⁽²⁾. Estas características, originadas por errores en secuencias específicas del DNA, permiten a las células neoplásicas sostener señales proliferativas, evadir la apoptosis, escapar del reconocimiento inmunológico, inducir angiogénesis, perder la adhesión a la matriz extracelular y diseminarse hacia sitios distantes, donde establecen nuevas interacciones con el microambiente. Estas capacidades facilitan la formación de metástasis y consolidan su potencial tumorigénico⁽⁴⁾.

Por otra parte, diversas plantas medicinales han sido empleadas históricamente en el tratamiento del cáncer, basándose en las propiedades terapéuticas que se les atribuían de forma empírica. En la actualidad, se ha demostrado que muchos de estos efectos están relacionados con la presencia de compuestos bioactivos específicos, como los polifenoles. Entre ellos, el resveratrol ha recibido particular atención por su potencial efecto antitumoral, evidenciado en múltiples estudios preclínicos y clínicos^(5,6).

Por tal razón, recientemente estudios clínicos y preclínicos han destacado los efectos anticancerígenos y antiinflamatorios de esta molécula. Diversos estudios científicos han demostrado que el resveratrol ejerce efectos terapéuticos mediante la modulación de múltiples mecanismos celulares y moleculares. Entre sus principales blancos se encuentran los microRNAs (miRNAs), los cuales han emergido como mediadores fundamentales de sus efectos biológicos. Los miRNAs son RNA no codificantes de cadena corta que actúan como reguladores postranscripcionales, involucrados en numerosos procesos relacionados con la iniciación y progresión tumoral, así como en diversas patologías inflamatorias^(7,8). En este contexto, la capacidad del resveratrol para modificar la expresión de perfiles específicos de miRNAs lo posiciona como un compuesto de interés en la investigación oncológica molecular, al igual que los miRNAs, cuya relevancia justifica su inclusión en el análisis integral del cáncer⁽⁹⁾.

Por consiguiente, el presente trabajo tiene como objetivo analizar en detalle los procesos celulares intrínsecos y eventos que comprometen la homeostasis celular y tisular, tales como necrosis y metástasis, con el fin de evaluar la eficacia de resveratrol en el control de la tumorigénesis en líneas celulares de pulmón, mama y tracto colorrectal. Este análisis se fundamenta en la revisión crítica de ensayos preclínicos y clínicos publicados durante la última década (2014-2024).

MÉTODO

Este estudio consiste en una revisión sistemática de la literatura científica publicada entre 2014 y 2024, enfocada en evaluar la eficacia preclínica y clínica de resveratrol en líneas celulares de cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal. La revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices establecidas por las normativas PRISMA⁽¹⁰⁾, cuyo esquema se ilustra en la Figura 1. Para la recopilación de información se consultaron las bases de datos Pubmed y Science Direct.

Criterios de inclusión y exclusión

La selección de artículos se fundamentó en estudios que reportaron la eficacia del resveratrol a nivel preclínico y clínico en líneas celulares de cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal, publicados entre 2014 y 2024. Los criterios de inclusión consideraron variables tales como proliferación celular, apoptosis, invasión y metástasis, así como parámetros relacionados con dosis, concentraciones y mecanismos de acción del resveratrol en modelos tumorales. Además, se incluyeron únicamente publicaciones de acceso abierto y texto completo, en idiomas español e inglés, provenientes de revistas indexadas y arbitradas, así como tesis de maestría y doctorado.

En contraparte, se excluyeron aquellos estudios que no abordaron la eficacia del resveratrol en cáncer o en líneas celulares tumorales, así como los artículos que carecieran de datos claros sobre resultados preclínicos o clínicos relacionados con el resveratrol. También se descartaron investigaciones que no emplearan modelos de cáncer de pulmón, mama o tracto colorrectal, publicaciones provenientes de páginas Web institucionales (organizaciones, universidades, hospitales) y cualquier material en el que no se identificara el nombre de los autores.

Las palabras clave empleadas para la búsqueda de artículos de interés en el presente estudio fueron: “Resveratrol”, “Cancer” OR “Tumor”, “Breast cancer” OR “Lung cancer” OR “colorectal cancer”, “Cell lines” OR “preclinical” OR “clinical”, “Apoptosis” OR “proliferation” OR “metastasis”, “Effect” OR “Efficacy”.

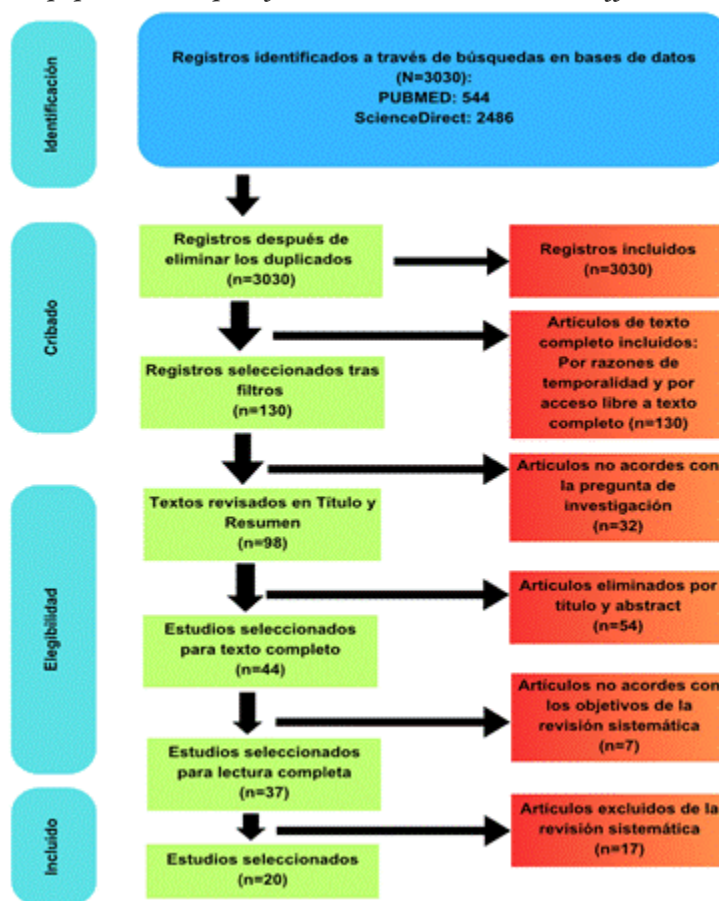


Figura 1

Identificación de los estudios a través de bases de datos y registros

Page y col ⁽¹⁰⁾

RESULTADOS

Resveratrol en ensayos preclínicos para cáncer de pulmón

Bai y col.,⁽¹¹⁾ investigaron las posibles asociaciones entre los niveles de miR-200c (un miRNA supresor tumoral, asociado con la reversión de la transición epitelio-mesénquima e implicaciones entre metástasis y quimiosensibilidad) y resveratrol en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, utilizando la línea celular NCI-H460. Los resultados mostraron que resveratrol inhibe el crecimiento tumoral, con efectos más significativos cuando se combinó con miR-200c exógeno. Este efecto fue más pronunciado en las células H460 positivas para miR-200c en comparación con las negativas para este micro. Además, el estudio reportó que el resveratrol aumentó la actividad de las caspasas-3 y 9 (medida a través de *western blot*) en células tratadas con miR-200c exógeno, pero no en aquellas no tratadas con dicho microRNA. Dichos investigadores observaron que los resultados in vitro fueron consistentes con los hallazgos en un modelo de ratón. Tras inducir tumores mediante la inoculación subcutánea de células H460 en ambos lados de la axila de los animales, y una vez que los tumores alcanzaron un diámetro de 3 mm-5 mm, los ratones recibieron dos inyecciones intratumorales de 200 µL de los tratamientos (miR-200c, resveratrol o ambos) cada dos días (a las 10 am y a las 5 pm) durante 30 días. Los resultados mostraron que el volumen y la masa tumoral fueron significativamente menores en los ratones tratados con resveratrol y similar a aquellos tratados con la combinación resveratrol/miR-200c en comparación con los no tratados, además de observarse una tasa de supervivencia más alta en los grupos tratados (estudios in vivo, Cuadro 1).

Tipo de cáncer	Modelo animal	Dosis	Resultado	Referencia
Pulmón	60 Ratones (nu/nu)	200 µL de resveratrol/ 200 µL de fórmula: resveratrol + miR-200c, interdiario, dos veces al día por 30 días	Disminución del volumen y masa del tumor y aumento de supervivencia	(11)
Mama	Ratones hembra (20 g-22 g)	Dosis única de 50 µL de fórmula: 2,5 mg de resveratrol y 20 mg de ácido hialurónico	No hubo acumulación relevante de resveratrol en órganos diferentes al tumor. Disminución significativa del tamaño del tumor	(24)
Colorrectal	Ratones	0, 50, 100 y 150 mg/kg de resveratrol durante 3 semanas	Disminución de metástasis	(28)

Cuadro 1

Efectos del resveratrol en diversos tipos de cáncer: resumen de los estudios in vivo

nu/un= *Nude mice* o ratones sin pelo (modificados genéticamente).

En el estudio de Wangy col.⁽¹²⁾, utilizando las líneas celulares de cáncer de pulmón A549 y H1299, se evaluaron tres concentraciones de resveratrol (25, 100 y 200 µM). Los resultados indicaron que el resveratrol indujo apoptosis de manera significativa en las concentraciones de 100 y 200 µM en comparación con el control, y redujo de forma dosis-dependiente la proliferación celular. Por otra parte, en la línea celular A549, resveratrol aumentó la expresión de SIRT1, lo que favoreció la autofagia protectora a 200 µM. Este mismo estudio también investigó la implicación de resveratrol en la vía AKT/mTOR, encontrando que inhibió la fosforilación (medida a través de *western blot*) de AKT, mTOR y p-70S6K, mientras que aumentó la fosforilación de p38, reduciendo las relaciones p-AKT/AKT, p-mTOR/mTOR y p-p-70S6K/p-70S6K, y promoviendo un incremento dosis-dependiente de la relación p-p-38/p-38.

Cabe señalar, que el efecto antitumoral de resveratrol en tumores de pulmón se ve potenciado cuando se combina con cisplatino (un fármaco quimioterapéutico), como lo demuestran los estudios de Ma y col.⁽¹³⁾ y Li y col.⁽¹⁴⁾. En el primero de estos estudios, se evaluaron nueve concentraciones de resveratrol (0, 25, 30, 40, 55, 70, 85, 100, 115, 130 $\mu\text{g}/\text{mL}$) en dos líneas celulares de cáncer de pulmón no microcítico, las H838 (KRAS-mutantes y p53-wild-type) y H520 (p53-mutantes), simultáneamente tratadas con cisplatino. Los resultados mostraron que, a concentraciones inferiores a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, resveratrol tuvo un efecto inhibitorio leve sobre la proliferación celular en H520, mientras que en H838, dosis superiores a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ demostraron un gran potencial del compuesto. Posteriormente, se trataron las H520 con 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y las H838 con 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de resveratrol para confirmar los hallazgos. Finalmente, se utilizó una dosis de 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para H520 y 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para H838, lo que resultó en un efecto significativo en la promoción de apoptosis, comparable al tratamiento con 5,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cisplatino. Sin embargo, el tratamiento combinado de 5,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cisplatino y 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de resveratrol mostró efectos más pronunciados que los tratamientos individuales.

Resveratrol en ensayos preclínicos para cáncer de mama

La toxicidad del resveratrol en modelos de cáncer de mama ha sido evaluada en estudios preclínicos in vitro. Wu y col.,⁽¹⁵⁾ analizaron sus efectos en la línea celular murina 4T1, un modelo altamente metastásico de carcinoma mamario triple negativo. En dicho estudio se examinó la viabilidad celular, la progresión del ciclo celular y la inducción de apoptosis tras el tratamiento con diferentes concentraciones de resveratrol (50-200 μM) durante un período de 24 a 48 h. Se observó una reducción dosis-dependiente en la viabilidad y proliferación celular. La apoptosis, evaluada mediante citometría de flujo con tinción Annexin V/PI, mostró un incremento significativo a concentraciones de 100 y 150 μM , alcanzando tasas entre el 40 % y 70 %. Sin embargo, a concentraciones superiores a 150 μM , más del 85 % de las células presentaron pérdida de integridad de membrana, sugiriendo toxicidad celular generalizada. A 50 μM , los efectos fueron mínimos, con un aumento no significativo en la apoptosis (1%-6 %). Estos hallazgos evidencian una relación directa entre la concentración de resveratrol y su efecto citotóxico, aunque las dosis efectivas in vitro superan ampliamente las concentraciones que podrían alcanzarse en un entorno fisiológico, lo que limita su potencial inmediato como agente terapéutico. La validación de estos efectos en líneas celulares humanas y modelos in vivo será esencial para establecer su relevancia clínica.

Por su parte, Hamad Y col.,⁽¹⁶⁾ analizaron el ciclo celular, la activación de caspasas y la muerte celular programada en células MCF-7 tratadas con resveratrol y doxorrubicina (una antraciclina, utilizada como quimioterapia). Los resultados obtenidos mediante citometría de flujo mostraron que una concentración de 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de resveratrol no tuvo efectos significativos en las fases del ciclo celular en comparación con el control, tras 24 h de exposición. Sin embargo, al comparar los efectos de ambos compuestos con el control positivo (doxorrubicina), el tratamiento con 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de resveratrol aumentó significativamente el porcentaje de células en la fase S, lo que sugiere la activación de la síntesis de DNA y proliferación celular. Por otro lado, el tratamiento con 1 μM de doxorrubicina provocó un aumento significativo en la fase G1, indicando un arresto del ciclo celular en las células tumorales MCF-7.

Cruz E⁽¹⁷⁾ demostró que el resveratrol ejerce un efecto antiproliferativo dosis-dependiente en la línea celular T47D, una línea de cáncer de mama luminal A, ER+. Se probaron cinco concentraciones crecientes de resveratrol (0, 25, 50, 100, 150, 200 μM) y un grupo control. Los resultados mostraron que la viabilidad celular disminuyó significativamente con el aumento de la concentración, y que la concentración letal media (IC50) fue de 83,94 μM . En consecuencia, se sugiere la implementación de concentraciones inferiores a 100 μM para optimizar el tratamiento en condiciones in vitro o in vivo, pero no a nivel clínico.

De manera similar, Alhur y col.,⁽¹⁸⁾ observaron un efecto inhibitorio dosis-dependiente en las líneas celulares EMT-6/P (progenitoras del cáncer mamario triple negativo en ratones) y EMT-6/Dox (línea de cáncer mamario de ratón triple negativo resistentes a doxorrubicina), con IC50 de 146,

De manera similar, Alhur y col., ⁽¹⁸⁾ observaron un efecto inhibitorio dosis-dependiente en las líneas celulares EMT-6/P (progenitoras del cáncer mamario triple negativo en ratones) y EMT-6/Dox (línea de cáncer mamario de ratón triple negativo resistentes a doxorubicina), con IC50 de $146,511 \pm 5,35 \mu\text{M}$ y $88,635 \pm 29,507 \mu\text{M}$, respectivamente. Estos resultados indican que, en las células resistentes a doxorubicina (EMT-6/Dox), se requiere una menor concentración de resveratrol para lograr un efecto antiproliferativo. Asimismo, Acosta A ⁽¹⁹⁾, realizó ensayos en diversas líneas celulares, incluyendo MDA-MB-231(R280K), T47D (L194F) y SK-BR-3 (R175H), observando que el resveratrol indujo un efecto antiproliferativo dosis-dependiente, acompañado de un aumento en los niveles de la proteína p53 (medida a través de *western blot*) en todas las líneas celulares estudiadas. Cabe destacar que, estas líneas celulares presentan mutaciones puntuales en el gen TP53 que están asociadas con pérdida o alteración de función, lo cual puede modular la respuesta a compuestos como resveratrol.

Hamad y col., ⁽¹⁶⁾ trataron la línea celular MCF-7 con concentraciones de 1 y 2 $\mu\text{g/mL}$ de resveratrol, observando un incremento dosis-dependiente en la actividad de caspasa 8 (1,64 y 2,13 veces, respectivamente), una proteasa clave en la vía extrínseca de apoptosis. Asimismo, se reportó un aumento significativo en la actividad de caspasa 9, asociada a la vía intrínseca, siendo más pronunciado con 2 $\mu\text{g/mL}$ ($34,45 \pm 3,07$ unidades) frente al control (15,83 unidades). Como control positivo, la doxorubicina indujo una activación superior ($67,56 \pm 2,63$ unidades). Estos hallazgos sugieren que el resveratrol puede inducir apoptosis mediante la activación coordinada de ambas vías apoptóticas, incluso a concentraciones bajas. Aunque la activación inducida por doxorubicina fue mayor, los efectos del resveratrol resultan prometedores por su menor toxicidad esperada y su potencial como adyuvante terapéutico.

Un estudio relevante, realizado por Wu y col., ⁽¹⁵⁾ exploró los posibles blancos moleculares y vías de señalización del resveratrol mediante un análisis transcriptómico en la línea celular 4T1. Los autores emplearon la Plataforma de Análisis y Base de Datos de Farmacología de Sistemas de Medicina Tradicional China (TCMSP), junto con herramientas bioinformáticas como STRING (para analizar interacciones proteína-proteína) y Cytoscape v3.2.1 (para visualizar redes de interacción). Los resultados mostraron que resveratrol puede inducir apoptosis y detener el ciclo celular. Se identificaron como elementos clave los genes BRCA1/2, BCL-2 y BAX, relacionados con la regulación de la apoptosis, así como otros genes implicados en el control del ciclo celular, lo que respalda el potencial terapéutico de este compuesto como agente antitumoral (Figura 2).

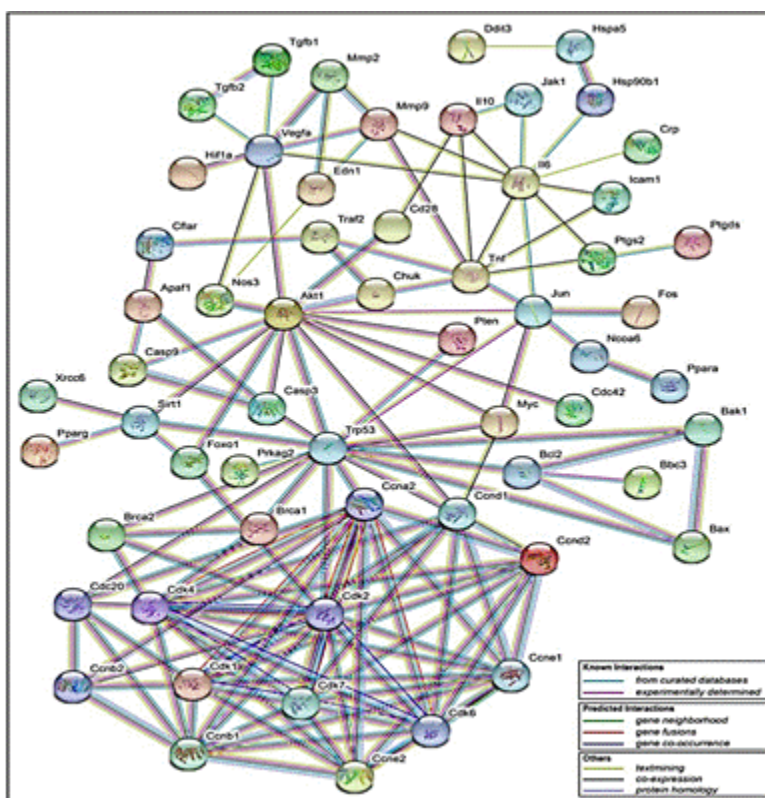


Figura 2

Análisis de transcriptoma en línea celular 4T1

Nota. Tomado de Wu y col. ⁽¹⁵⁾

En cuanto a la regulación epigenética, se ha demostrado que el resveratrol puede modular la expresión de microRNAs en células de cáncer de mama. Según Pan y col.,⁽²⁰⁾ este compuesto inhibe la expresión del clúster oncomiR miR-17-92, en particular miR-17, a través de la supresión del proto-oncogén c-Myc. Esta modulación se asocia con un aumento en la susceptibilidad de las células tumorales a la lisis mediada por células asesinas naturales (NK), lo que sugiere un posible efecto inmunomodulador antitumoral del resveratrol.

De manera interesante, diversos estudios han explorado combinaciones de resveratrol con otros polifenoles para potenciar sus efectos antitumorales. En este sentido, Algarni y col.,⁽²¹⁾ evaluaron una formulación que incluía resveratrol, curcumina, epigallocatequina galato y quercetina en líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-231). Esta combinación produjo efectos inhibitorios en la proliferación y migración celular, además de promover la apoptosis. A nivel molecular, se observó una disminución en la expresión del oncomiR miR-155 y de la enzima glucolítica hexocinasa 2 (HK2), sugiriendo que la mezcla ejerce su acción mediante mecanismos epigenéticos y metabólicos complementarios.

Además, Yang y col.,⁽²²⁾ demostraron que la combinación de resveratrol (50 μ M) con cisplatino (4 μ M), probado durante 3 períodos de exposición a estos tratamientos (24, 48, 72 h), produce un efecto más potente en la inhibición de la migración, invasión y crecimiento tumoral, tanto en cultivos celulares como en modelos murinos. Este efecto fue superior al observado con cada compuesto por separado, sugiriendo una acción sinérgica en la supresión de la tumorigénesis. Por su parte, Ozdemir y col.,⁽²³⁾ observaron que resveratrol (144 μ M) potencia la sensibilidad de las células MDA-MB-231 al tratamiento (a 24 h de exposición al compuesto), mediante la activación de la vía intrínseca de apoptosis, lo cual refuerza su potencial como agente coadyuvante en cáncer de mama triple negativo.

En un estudio posterior, Alhur y col.,⁽¹⁸⁾ evaluaron el efecto combinado de resveratrol y piperina en líneas celulares EMT-6/P y EMT-6/DOX, ambas representativas del cáncer de mama triple negativo, siendo la segunda resistente a doxorrubicina. Mientras que los valores de IC₅₀ individuales fueron relativamente altos para ambos compuestos, la combinación permitió una reducción drástica en la dosis necesaria para alcanzar el 50 % de inhibición de la viabilidad celular: en EMT-6/P, resveratrol < 2,3 μ M y piperina < 2,4 μ M; y en EMT-6/DOX, resveratrol < 0,35 μ M y piperina \approx 0,24 μ M. Estos hallazgos *in vitro* se reforzaron en un modelo *in vivo* con ratones Balb/C hembra resistentes a doxorrubicina, donde la combinación mostró una mejor respuesta antitumoral, aunque se reportó toxicidad leve, lo que subraya la importancia de evaluar la seguridad en estudios posteriores.

Finalmente, en un modelo murino, Shin y col.,⁽²⁴⁾ desarrollaron una formulación innovadora (Res-Cx-HA), compuesta por 2,5 mg de resveratrol y 20 mg de ácido hialurónico reticulado mediante química “click” (formando un hidrogel), la cual fue inyectada directamente en el tumor mamario. Esta formulación presentó una excelente capacidad de difusión en el tejido tumoral, logrando una retención del 74 % al día 1, que se mantuvo durante 12 días con una disponibilidad residual del 12 %. En contraste, el resveratrol administrado solo mostró una disponibilidad tumoral del 0,5 %. Asimismo, no se detectó acumulación del compuesto en órganos como intestino, colon, estómago, pulmones, corazón, riñones o hígado. En conjunto, esta estrategia logró una reducción significativa del crecimiento tumoral, lo que resalta su potencial terapéutico (Cuadro 1).

Resveratrol en ensayos preclínicos para cáncer colorrectal

En un estudio realizado por Yang y col.⁽²⁵⁾, se evaluó el efecto del resveratrol sobre las líneas celulares HT-29 y HCT-116 de cáncer colorrectal. Los resultados mostraron que el compuesto inhibe de forma significativa la viabilidad celular, incluso a dosis bajas (12,5 μ M), con efectos más marcados a dosis intermedias (25, 50, 100 μ M) y altamente significativos a dosis elevadas (200–400 μ M), siendo la línea HT-29 la más sensible. El tratamiento con resveratrol también indujo arresto del ciclo celular: en HCT-116, un 54,4 % de las células se encontraban en fase G₀/G₁, mientras que en HT-29 predominó la fase G₂/M (37,1 %). Además, la formación y número de colonias disminuyeron significativamente en ambas líneas tras el tratamiento.

Respecto a las variables de proliferación, migración e invasión, se observó una reducción dependiente del tiempo posterior al tratamiento en comparación con el control (DMSO): la proliferación se redujo entre las 25 y 30 h; la migración disminuyó inicialmente, aunque repuntó posteriormente sin alcanzar los niveles del control; y la invasión disminuyó desde las 5 h, con un aumento posterior entre las 25 y 30 h, pero igualmente por debajo del control. Finalmente, se detectó un incremento altamente significativo en el porcentaje de apoptosis en ambas líneas celulares.

El estudio de Buhrmann y col.,⁽²⁷⁾ confirmó el efecto inhibitorio del resveratrol sobre la línea celular HCT-116, evidenciado por una reducción significativa en la viabilidad celular en comparación con el control (etanol al 0,1 %) tras la exposición a 5 μ M de resveratrol. Un efecto comparable se observó en la línea SW480, también derivada de cáncer colorrectal. Además, el tratamiento redujo significativamente la adherencia celular y aumentó notablemente la muerte celular programada, con un incremento de menos del 20 % en el grupo control a aproximadamente un 60 % en el grupo tratado.

En el estudio de Yang y col.⁽²⁵⁾, se observó que resveratrol induce la expresión del microRNA supresor tumoral miR-34a en la línea celular HCT-116, mientras que otros microRNAs evaluados no presentaron cambios significativos. Para ello, se trataron las líneas celulares HT-29 y HCT-116 con 100 μ M y 50 μ M de resveratrol, respectivamente. El aumento en la expresión de miR-34a fue más pronunciado en la línea HT-29 (portadora de p53 funcional) en comparación con la HCT-116 (deficiente en p53), tras 24 h de tratamiento en comparación con el control (tratado con inhibidor de miR-34c). Además, la suplementación de las células HCT-116 con el inhibidor de miR-34c promovió la proliferación, migración e invasión celular, procesos que se inhibieron significativamente con resveratrol, en paralelo con el aumento de miR-34a. Estos resultados sugieren que miR-34a podría mediar parte de los efectos antitumorales de resveratrol, posiblemente a través de

una vía dependiente de p53, lo que subraya la importancia del contexto genético de la célula tumoral en la respuesta al tratamiento.

El efecto pleiotrópico de resveratrol también se refleja en su capacidad para modular la expresión de SIRT1, una sirtuina con funciones duales en cáncer, ya que puede actuar tanto como supresor tumoral como oncoproteína, dependiendo del contexto celular. En este sentido, Buhrmann y col.,⁽²⁷⁾ reportaron un aumento significativo en la expresión de SIRT1 en las líneas celulares HCT-116 y SW480 tras la exposición a concentraciones crecientes de resveratrol (1, 2, 3, 5 y 10 μM). En las células HCT-116, la sobreexpresión de SIRT1 fue evidente a partir de 3 μM , mientras que, en las SW480, el efecto se observó desde los 2 μM , en comparación con el grupo control.

Estos resultados sugieren que la activación de SIRT1 podría ser un mecanismo clave mediante el cual resveratrol ejerce sus efectos antitumorales en cáncer colorrectal, aunque la función ambivalente de esta enzima requiere mayor estudio para definir su papel exacto en cada tipo celular y estadio tumoral.

En ensayos in vivo, Ji y col.,⁽²⁸⁾ emplearon un modelo murino de metástasis pulmonar mediante la inoculación intravenosa de la línea celular de cáncer colorrectal LoVo, marcada con proteína fluorescente verde para facilitar su seguimiento. Los animales fueron tratados con resveratrol administrado diariamente por vía intragástrica en dosis de 0, 50, 100 y 150 mg/kg durante un período de tres semanas. Los resultados demostraron que el resveratrol inhibió de manera dosis-dependiente la capacidad metastásica de las células tumorales, evidenciado por una reducción significativa en el número y tamaño de focos metastásicos pulmonares. En los animales no tratados, se observaron extensas lesiones metastásicas en los pulmones, mientras que estas fueron significativamente menores en los grupos tratados, siendo el efecto más pronunciado en el grupo que recibió la dosis de 150 mg/kg. A largo plazo, también se detectaron lesiones metastásicas en hígado y pulmón de los animales sin tratamiento; sin embargo, dichas lesiones fueron infrecuentes en los ratones tratados con la dosis más alta de resveratrol. Además, la carga tumoral mostró una reducción dosis-dependiente en el rango de 50 mg/kg a 150 mg/kg, confirmando la capacidad del resveratrol para prevenir la invasión y diseminación tumoral en este modelo experimental (estudios in vivo, Cuadro 1).

Una estrategia comúnmente explorada para mejorar la eficacia de los tratamientos contra el cáncer es la combinación de 5-Fluorouracilo (5-FU), un agente quimioterapéutico, con resveratrol. En este contexto, Chung y col.,⁽²⁹⁾ evaluaron el efecto combinado de distintas concentraciones de resveratrol (0, 3,06, 6,12, 12,5, 25, 50, 100 y 200 μM) junto con 10 μM de 5-FU sobre la proliferación celular en la línea HCT-116. Los resultados indicaron una inhibición celular altamente significativa con la combinación de 200 μM de resveratrol y 10 μM de 5-FU; sin embargo, este efecto fue estadísticamente comparable al observado con 200 μM de resveratrol o 200 μM de 5-FU utilizados de forma individual. En la línea celular DLD1, se observó que solo a partir de 50 μM de resveratrol se producía una inhibición leve de la proliferación celular, mientras que la combinación de 25 μM de resveratrol con 10 μM de 5-FU generó un efecto inhibitorio similar y significativo. Por otro lado, la combinación de 50 μM de resveratrol con 10 μM de 5-FU resultó en una inhibición significativamente mayor en comparación con las dosis individuales, sugiriendo un posible efecto sinérgico a esta concentración.

Además, Chung y col.,⁽²⁹⁾ reportaron que la combinación de 25 μM de resveratrol con 10 μM de 5-FU promovió un aumento significativo en la apoptosis, alteraciones en el ciclo celular y una reducción de la migración celular en ambas líneas tumorales analizadas. En un contexto similar, la doxorubicina es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado, aunque su efectividad en cáncer colorrectal es limitada y su toxicidad es un factor restrictivo. Para potenciar su acción y reducir efectos adversos, se ha explorado su combinación con resveratrol. En un estudio realizado por Khaleel y col.,⁽³⁰⁾ se observó que la adición de 10 μM de resveratrol potenció la actividad citotóxica de doxorubicina en la línea celular HCT-116, evidenciada por una disminución significativa en la viabilidad celular al usar 0,52 μM de doxorubicina en combinación, en comparación con el tratamiento con 0,96 μM de doxorubicina sola.

En la línea celular HT-29, la combinación de 100 μM de resveratrol con doxorrubicina permitió reducir la concentración necesaria de doxorrubicina de 0,88 μM a 0,47 μM para alcanzar un efecto similar, evidenciando una mejora en la eficacia del tratamiento ⁽³⁰⁾.

Por otro lado, Khaleel y col., ⁽³⁰⁾ reportaron un aumento significativo en la expresión de los genes proapoptóticos *Bax* y caspasa 3 en células HCT-116 tratadas con la combinación de ambos compuestos, en comparación con los tratamientos individuales, que no indujeron cambios significativos. En contraste, los niveles de expresión de los genes antiapoptóticos BCL-2, BCL-XL y del regulador p53 no mostraron variaciones relevantes bajo estas condiciones.

En la línea HT-29, los mismos investigadores documentaron que la combinación de doxorrubicina y resveratrol también aumentó significativamente la expresión de Bax, de manera comparable al efecto observado con los tratamientos individuales. Sin embargo, se detectó un incremento aún más marcado en la expresión de BCL-XL respecto a los controles, mientras que la expresión de caspasa 3 permaneció sin cambios significativos.

Estos resultados sugieren que la combinación de resveratrol con doxorrubicina modula diferencialmente la expresión de genes relacionados con la apoptosis, lo que podría contribuir a la mejora en la respuesta antitumoral observada.

Resveratrol en ensayos clínicos para cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal

Numerosos estudios preclínicos han evidenciado los efectos antitumorales del resveratrol en modelos animales y cultivos celulares. Sin embargo, los ensayos clínicos disponibles son limitados tanto en número como en tamaño muestral. Además, la mayoría de estos ensayos clínicos son relativamente antiguos, lo que contrasta con el período de revisión de la presente investigación (2014-2024) y restringe la capacidad de generalización de los resultados obtenidos.

Por lo tanto, en esta sección se incluyen únicamente los estudios que cumplen con los criterios establecidos para este trabajo. En el Cuadro 2 se resumen todos los ensayos clínicos registrados en <https://www.clinicaltrials.gov> relacionados con el uso de resveratrol en cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal.

Tipo de Cáncer	Ensayo clínico	Estado	ID Estudio (https://clinicaltrials.gov) Acceso en marzo de 2025
Pulmón	----	----	----
Mama	N.A	Suspendido debido al COVID-19	NCT04266353
	N.A	Finalizado (2019)	NCT03482401
	N.A	Finalizado (2022)	NCT05306002
Colorrectal	Fase 1	Finalizado (2009)	NCT00920803
	Fase 1	Finalizado (2009)	NCT00256334
	Fase 1	Finalizado (2009)	NCT00433576
	Fase 1	Finalizado (2007)	NCT00578396

Cuadro 2.

Ensayos clínicos con resveratrol en cáncer de pulmón, mama y colorrectal

N.A. No aplicable se utiliza para describir ensayos sin fases definidas por la FDA, incluidos ensayos de dispositivos o intervenciones conductuales.

Actualmente, los ensayos clínicos sobre resveratrol no proporcionan suficiente información concluyente acerca de sus efectos en los cánceres de mama, pulmón y colorrectal. En el caso específico del cáncer de mama, el ensayo clínico NCT03482401 ⁽³¹⁾ investigó el efecto de una combinación de 37 compuestos fenólicos administrados por vía oral a 19 mujeres antes de someterse a cirugía. El objetivo principal fue generar un perfil metabólico integral en tejidos malignos y normales, detectando metabolitos de resveratrol que no demostraron actividad antiproliferativa ni efectos estrogénicos o antiestrogénicos en células de cáncer de mama MCF-7.

Los resultados indicaron que esta mezcla compleja de metabolitos fenólicos alcanzó los tejidos mamarios de las pacientes con cáncer de mama, sugiriendo que algunos metabolitos, en particular la curcumina libre presente en dichos tejidos, podrían ejercer efectos anticancerígenos tras una exposición prolongada. Sin embargo, el estudio también destaca que la dosis específica de la combinación y los polifenoles individuales necesarios para inducir dichos efectos permanecen inciertos, lo cual dificulta establecer una relación causal precisa entre los polifenoles administrados y los resultados observados.

Además, los hallazgos anteriores sugieren que la ingesta elevada de una mezcla compleja de polifenoles podría generar un efecto paradójico: por un lado, la presencia de concentraciones significativas de numerosos metabolitos de fase II podría provocar competencia por transportadores y receptores, disminuyendo la actividad en lugar de promover sinergia. Por otro lado, el consumo masivo de estos compuestos podría saturar los procesos de glucuronidación, facilitando que algunos fenoles dietéticos, como la curcumina, alcancen los tejidos sistémicos en sus formas libres y, por ende, más bioactivas.

El cáncer de mama se caracteriza, entre otras alteraciones, por la presencia de mutaciones en genes supresores de tumores como BRCA1 y BRCA2, las cuales incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario en las portadoras. En esta enfermedad, el daño al DNA se ve exacerbado por un estado inflamatorio crónico asociado al estrés oxidativo, que puede derivar tanto de la terapia antitumoral como de modificaciones en la composición corporal. Mediante la inducción de modificaciones epigenéticas, el ensayo clínico

NCT05306002 ⁽³³⁾ evalúa si la intervención con resveratrol podía reducir el daño al DNA en pacientes después de su tratamiento.

Estos resultados preliminares sugieren que el resveratrol es un agente preventivo y/o terapéutico prometedor. Sin embargo, al igual que otros compuestos naturales, presenta limitaciones importantes, como baja biodisponibilidad, solubilidad reducida y metabolismo acelerado. Por ello, el estudio enfatiza la necesidad urgente de superar estos desafíos mediante el desarrollo de estrategias tecnológicas como nanopartículas, formulaciones biodegradables y el uso de derivados o metabolitos de resveratrol, entre otros enfoques innovadores.

Para concluir la sección de resultados, el compuesto resveratrol modula diversos procesos moleculares relevantes en el contexto del cáncer, como se sintetiza en el Cuadro 3. No obstante, es necesario continuar con investigaciones adicionales para evaluar de manera más profunda y precisa su potencial terapéutico en el tratamiento oncológico.

Mecanismo molecular implicado				
Proceso celular	Cáncer de mama	Cáncer de pulmón	Cáncer colorrectal	Referencia
Proliferación	STAT3	BCL-2, Bax, AKT/mTOR, PI3K/AKT	miR-34, p53, AKT	(12, 13, 17, 18, 23, 24)
Apoptosis	Activación de p53, p21 caspasa 3, caspasa 8, Bax, BRCA1, BRCA2, reparación-estabilidad del DNA	Activación de p53, caspasa 3, Bax	Activación de Bax, caspasas, miR-200c, miR-34 SIRT1	(11, 14-16, 21, 26, 30-32)
Migración	Inhibición de NF-kB	Inhibición de NF-kB	Inhibición de NF-kB, E-cadherina, STAT3, AKT, SIRT1	(22, 27, 29)
Adhesión	-----	-----	TGF-B1, E-cadherina	(27)

Cuadro 3

Análisis de los mecanismos moleculares de resveratrol en la modulación de procesos celulares en cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal en los estudios preclínicos y clínicos

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia preclínica y clínica de resveratrol en líneas celulares de cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal durante el período 2014-2024. Tras revisar estudios relevantes, se observa que, aunque diversos ensayos preclínicos han documentado efectos anticancerígenos de resveratrol en modelos animales y cultivos celulares ^(11,12,15), la investigación clínica en humanos sigue siendo limitada, lo que impide disponer de suficientes datos para sugerir su eficacia en pacientes con cáncer.

No obstante, el interés global en el compuesto resveratrol es evidente, tal como lo demuestra la realización de ensayos clínicos en 31 países distribuidos en los cinco continentes ⁽³³⁾, con mayor concentración en Irán, seguido por los EE UU, China, Brasil, Reino Unido y Australia.

En este contexto, la exhaustiva revisión realizada por Brown y col. ⁽³³⁾, que abarca casi dos décadas (2004-2023), analizó 194 ensayos clínicos en los que participaron aproximadamente 6 126 personas de diversas edades, desde niños hasta adultos mayores. Estos participantes recibieron resveratrol en diferentes dosis, en estudios controlados y no controlados, enfocados principalmente en enfermedades cerebrales, cardiometabólicas, cardiovasculares, renales, trastornos ginecológicos y menstruales, hígado graso, diabetes, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, colitis ulcerativa, obesidad, artritis reumatoide, Alzheimer, y en los efectos antiinflamatorios y antioxidantes generales del compuesto. La revisión incluye un análisis detallado de las características de los participantes, los esquemas de dosificación, los objetivos primarios y los resultados obtenidos.

Entre las principales limitaciones que han frenado el avance clínico del resveratrol destacan el tamaño reducido de las muestras, la heterogeneidad en las formulaciones utilizadas, los métodos de aleatorización y el riesgo de sesgo en muchos estudios. Sin embargo, el compuesto ha mostrado ser generalmente bien tolerado ⁽³³⁾, con escasos efectos secundarios y sin eventos adversos graves atribuibles de forma directa y concluyente a su consumo. Se han detectado posibles interacciones farmacológicas con fármacos que modulan la actividad de ciertas isoenzimas del citocromo P450, como CYP3A4 y CYP2E1, aunque la relevancia clínica de estas interacciones aún no está clara, dado que la mayoría de los ensayos excluyó pacientes con medicación concomitante.

Por otro lado, los resultados de estudios preclínicos^(13,14,18,21,29) sugieren que el resveratrol podría potenciar la eficacia de tratamientos convencionales contra el cáncer, como la quimioterapia (por ejemplo, cisplatino) y la radioterapia. Sin embargo, la definición precisa de los efectos combinados en humanos requiere investigaciones adicionales. En este sentido, la evidencia preliminar indica que combinaciones de resveratrol con agentes como doxorubicina, 5-FU y piperina han mostrado resultados prometedores, aumentando la sensibilidad de las células tumorales y mejorando la respuesta terapéutica ^(18,30).

Asimismo, se han identificado posibles blancos moleculares, tales como la proteína p53 y diversos miRNAs^(34,35,36, 37, 38,39, 40, 41, 42,43, 44,45, 46, 47, 48, 49), aunque los mecanismos exactos mediante los cuales resveratrol ejerce sus efectos anticancerígenos aún no se comprenden completamente. Investigaciones recientes apuntan a que el resveratrol actúa modulando la expresión de miRNAs supresores de tumores, como el miR-34a, y bloqueando miRNAs oncológicos como el miR-17, lo que podría explicar parte de su acción antitumoral ^(22,24). Profundizar en estos mecanismos permitiría diseñar estrategias terapéuticas combinadas que maximicen los efectos beneficiosos del compuesto.

Es fundamental la realización de ensayos clínicos multicéntricos, controlados y aleatorizados que incluyan una población diversa, para evaluar la seguridad, eficacia y optimización de dosis del resveratrol, especialmente en combinación con terapias estándar como la quimioterapia y radioterapia. Además, a nivel molecular, se requiere una mejor comprensión de cómo el resveratrol induce apoptosis, inhibe la proliferación celular y regula la expresión de genes relacionados con el cáncer, tales como P53, BCL-2 y diferentes miRNAs, para abrir nuevas vías terapéuticas más efectivas ^(26,28).

En conclusión, aunque el resveratrol muestra un potencial prometedor como agente antitumoral, es necesario profundizar en estudios que aborden su seguridad, dosis óptima y mecanismos de acción. No obstante, la evidencia preclínica y los resultados preliminares en combinaciones terapéuticas brindan una perspectiva alentadora para su posible inclusión en el tratamiento oncológico.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Crece la carga mundial de cáncer en medio de una creciente necesidad de servicios [Internet]. Who.int. [citado el 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: URL: <https://www.who.int/es/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>
2. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: A review. *Anticancer Res* [Internet]. 2020 [citado el 29 de noviembre de 2024]; 40(11):6009–15. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.14622>
3. Fajardo P, Mateo N, Ganchozo D, Tapia J, Guañuna M, Rivadeneira M, et al. Relación de los genes supresores de tumores y los oncogenes en el desarrollo del cáncer. *Bra J of Health Rev.* [Internet]. 2023 Jun [citado el 29 de noviembre de 2024]; 6(3):12501-12519. Disponible en: URL: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60636/43801>
4. Ju F, Atyah MM, Horstmann N, Gul S, Vago R, Bruns CJ, et al. Characteristics of the cancer stem cell niche and therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2022 Jun [citado el 01 de diciembre de 2024]; 13(1):233. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-022-02904-1>
5. Owusu M, Zhou X, Mao M, Rafique F, Ma J. MicroRNAs Roles in Plants Secondary Metabolism. *Plant Signaling & Behavior* [Internet]. 2021 Feb [citado el 29 de noviembre de 2024]; 16(7). Disponible en: URL: <https://doi.org/10.1080/15592324.2021.1915590>
6. Gamero-Vega G, Ormeño Llanos M, Bazalar Palacios JDR, Armas Juárez C, Quitral V. Efectos terapéuticos del género *Physalis L*: una revisión de la literatura. *Perspect Nutr Humana* [Internet]. 2022 Nov [citado el 01 de noviembre de 2024]; 24(2):247–65. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.penh.v24n2a07>
7. Amiri A, Mahjoubin-Tehran M, Asemi Z, Shafiee A, Hajighadimi S, Moradzarmehri S, et al. Role of resveratrol in modulating microRNAs in human diseases: From cancer to inflammatory disorder. *Curr Med Chem* [Internet]. 2021 [citado el 29 de noviembre de 2024]; 28(2):360-76. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.2174/0929867326666191212102407>
8. Galvão-Lima LJ, Morais AHF, Valentim RAM, Barreto EJSS. miRNAs as biomarkers for early cancer detection and their application in the development of new diagnostic tools. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2021 Feb [citado el 29 de noviembre de 2024]; 20(1):21. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s12938-021-00857-9>
9. Keshavarzmotamed A, Mousavi V, Mashipour N, Rahmati A, Mousavi Dehmordi R, Ghezelbash B, et al. Regulating miRNAs expression by resveratrol: Novel insights based on molecular mechanism and strategies for cancer therapy. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2023 Oct [citado el 01 de noviembre de 2024]; 17. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.2174/0118761429249717230920113227>
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar [citado el 01 de noviembre de 2024]; 372:n71. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
11. Bai T, Dong D-S, Pei L. Synergistic antitumor activity of resveratrol and miR-200c in human lung cancer. *Oncol Rep* [Internet]. 2014 Mar [citado el 30 de noviembre de 2024]; 31(5):2293-2297. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.3892/or.2014.3090>

12. Wang J, Li J, Cao N, Li Z, Han J, Li L. Resveratrol, an activator of SIRT1, induces protective autophagy in non-small-cell lung cancer via inhibiting Akt/mTOR and activating p38-MAPK. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018 May [citado el 02 de diciembre de 2024]; 11:7777-7786. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S159095>
13. Ma L, Li W, Wang R, Nan Y, Wang Q, Liu W, et al. Resveratrol enhanced anticancer effects of cisplatin on non-small cell lung cancer cell lines by inducing mitochondrial dysfunction and cell apoptosis. *Int J Oncol* [Internet]. 2015 Agosto [citado el 01 de diciembre de 2024]; 47(4):1460-1468. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2015.3124>
14. Li W, Shi Y, Wang R, Pan L, Ma L, Jin F. Resveratrol promotes the sensitivity of small-cell lung cancer H446 cells to cisplatin by regulating intrinsic apoptosis. *Int J Oncol* [Internet]. 2018 Agos [citado el 30 de noviembre de 2024]; 53(5):2123-2230. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2018.4533>
15. Wu H, Chen L, Zhu F, Han X, Sun L, Chen K. The cytotoxicity effect of resveratrol: Cell cycle arrest and induced apoptosis of breast cancer 4T1 cells. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2019 Dic; 11(12):731. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins11120731>
16. Hamad S, Musleh Z, Nasir K, Hameed A, Eskander G. Resveratrol inhibits cell cycle dynamics, caspase activation, and programmed cell death: Implications for cancer treatment in MCF-7 cells". *Egypt J Vet Sci* [Internet]. 2024 Dic [citado el 30 de noviembre de 2024]; 55(6):1659-68. Disponible en URL: https://ejvs.journals.ekb.eg/article_343283_0a7d7ecd886174981c9a801236472dcc.pdf
17. Cruz E. Efecto del resveratrol sobre la expresión de LIN28A en la línea celular de cáncer de mama T47D [Tesis de Maestría]. México: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. 2023. Disponible en: URL: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/4802/SSIT0018194.pdf?sequence=1>
18. AlHur MJ, Barakova N, Talib WH. Combination of resveratrol and piperine to target doxorubicin resistance in breast cancer: An in vitro and in vivo study. *Farmatsiia (Sofia)* [Internet]. 2024 Agos [citado el 05 de diciembre de 2024]; 71:1-10. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.3897/pharmacia.71.e122171>
19. Acosta A. Reactivación de las vías antiproliferativa y proapoptótica de p53 por el compuesto Resveratrol en células con un fenotipo p53 mutante [Tesis de Maestría]. México: Instituto Politécnico Nacional Repositorio Cinvestav. 2016. Disponible en: URL: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/2415/SSIT0014107.pdf?sequence=1>
20. Pan J, Shen J, Si W, Du C, Chen D, Xu L, et al. Resveratrol promotes MICA/B expression and natural killer cell lysis of breast cancer cells by suppressing c-Myc/miR-17 pathway. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Abr [citado el 08 de diciembre de 2024]; 8(39):65743-58. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19445>
21. Algarni AA, Alamoudi AA, Allam RM, Ajabnoor GM, Harakeh SM, Al-Abd AM. The influence of antioxidant dietary-derived polyphenolic combination on breast cancer: Molecular study. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 May [citado el 20 de diciembre de 2024]; 149(112835):112835. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112835>
22. Y22.ang M-D, Sun Y, Zhou W-J, Xie X-Z, Zhou Q-M, Lu Y-Y, et al. Resveratrol enhances inhibition effects of cisplatin on cell migration and invasion and tumor growth in breast cancer MDA-MB-231 cell models in vivo and in vitro. *Molecules* [Internet]. 2021 Abr [citado el 20 de diciembre de 2024]; 26(8):2204. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26082204>

- 23.Özdemir F, Sever A, Keçeci YÖ, Incesu Z. Resveratrol increases the sensitivity of breast cancer MDA-MB-231 cell line to cisplatin by regulating intrinsic apoptosis. *Iran J Basic Med Sci* [Internet]. 2021 Ene [citado el 20 de diciembre de 2024]; 24(1):66–72. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.22038/ijbms.2020.50485.11501>
- 24.Shin GR, Kim HE, Ju HJ, Kim JH, Choi S, Choi HS, et al. Injectable click-crosslinked hydrogel containing resveratrol to improve the therapeutic effect in triple negative breast cancer. *Mater Today Bio* [Internet]. 2022 Dic [citado el 21 de diciembre de 2024]; 16(100386):100386. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100386>
- 25.Yang S, Li W, Sun H, Wu B, Ji F, Sun T, et al. Resveratrol elicits anti-colorectal cancer effect by activating miR-34c-KITLG in vitro and in vivo. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dic [citado el 26 de diciembre de 2024]; 15(1):969. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1958-6>
- 26.Buhrmann C, Shayan P, Goel A, Shakibaei M. Resveratrol regulates colorectal cancer cell invasion by modulation of focal adhesion molecules. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep [citado el 2 de enero de 2025]; 9(10). Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.3390/nu9101073>
- 27.Buhrmann C, Shayan P, Popper B, Goel A, Shakibaei M. Sirt1 is required for resveratrol-mediated chemopreventive effects in colorectal cancer cells. *Nutrients* [Internet]. 2016 Mar [citado el 5 de enero de 2025]; 8(3):145. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.3390/nu8030145>
- 28.Ji Q, Liu X, Han Z, Zhou L, Sui H, Yan L, et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF- β 1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Mar [citado el 2 de enero de 2025]; 15(1):97. Disponible en:URL: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1119-y>
- 29.Chung SS, Dutta P, Austin D, Wang P, Awad A, Vadgama JV. Combination of resveratrol and 5-fluorouracil enhanced anti-telomerase activity and apoptosis by inhibiting STAT3 and Akt signaling pathways in human colorectal cancer cells. *Oncotarget* [Internet]. 2018 Ag [citado el 5 de enero de 2025]; 9(68):32943–57. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.25993>
- 30.Khaleel SA, Al-Abd AM, Ali AA, Abdel-Naim AB. Didox and resveratrol sensitize colorectal cancer cells to doxorubicin via activating apoptosis and ameliorating P-glycoprotein activity. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Nov [citado el 2 de enero de 2025]; 6:36855. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1038/srep36855>
31. Ávila-Gálvez MÁ, González-Sarrías A, Martínez-Díaz F, Abellán B, Martínez-Torrano AJ, Fernández-López AJ, et al. Disposition of dietary polyphenols in breast cancer patients' tumors, and their associated anticancer activity: The particular case of curcumin. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2021 Jun [citado el 29 de diciembre de 2024]; 65(12):e2100163. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.202100163>
32. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Intervención nutricional y daño en el ADN de pacientes con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (NCT05306002). *Clinicaltrials.gov* [Internet]. *Clinicaltrials.gov*. [citado el 01 de mayo de 2025]. Disponible en: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05306002>
33. Brown K, Theofanous D, Britton RG, Aburido G, Pepper C, Sri Undru S, et al. Resveratrol for the management of human health: How far have we come? A systematic review of resveratrol clinical trials to highlight gaps and opportunities. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Ene [citado el 29 de diciembre de 2024]; 25(2):747. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.3390/ijms25020747>
34. Van Roosbroeck K, Fanini F, Setoyama T, Ivan C, Rodriguez-Aguayo C, Fuentes-Mattei E, et al. Combining anti-Mir-155 with chemotherapy for the treatment of lung cancers. *Clin Cancer Res*

- [Internet]. 2017 Ene [citado el 10 de enero de 2025]; 23(11):2891–904. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1025>
35. Wu Y, Song Y, Xiong Y, Wang X, Xu K, Han B, et al. MicroRNA-21 (Mir-21) promotes cell growth and invasion by repressing tumor suppressor PTEN in colorectal cancer. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2017 Sep [citado el 10 de enero de 2025]; 43(3):945–58. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1159/000481648>
 36. Zhang X, Li Y, Qi P, Ma Z. Biology of MiR-17-92 cluster and its progress in lung cancer. *Int J Med Sci* [Internet]. 2018 Sep [citado el 13 de enero de 2025]; 15(13):1443–8. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.7150/ijms.27341>
 37. Yu C, Wan H, Shan R, Wen W, Li J, Luo D, et al. The prognostic value of the MiR-200 family in colorectal cancer: A meta-analysis with 1882 patients. *J Cancer* [Internet]. 2019 Jul [citado el 10 de enero de 2025]; 10(17):4009–16. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.7150/jca.27529>
 38. Griñán C. Effects of ionizing radiation in breast cancer stem cells: miRNAs as a radio-response biomarkers [Tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada. 2020. Disponible en: URL:<https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/62280/62821.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
 39. Hossain MM, Sultana A, Barua D, Islam MN, Gupta A, Gupta S. Differential expression, function and prognostic value of miR-17-92 cluster in ER-positive and triple-negative breast cancer. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2020 [citado el 02 de enero de 2025]; 25(100224):100224. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100224>
 40. Liu X, Liu B, Li R, Wang F, Wang N, Zhang M, et al. MiR-146a-5p plays an oncogenic role in NSCLC via suppression of TRAF6. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 Sep [citado el 14 de enero de 2025]; 8:847. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.00847>
 41. Afshar-Khamseh R, Javeri A, Taha MF. MiR-146a suppresses the expression of CXCR4 and alters survival, proliferation and migration rate in colorectal cancer cells. *Tissue Cell* [Internet]. 2021 Dic [citado el 26 de enero de 2025]; 73(101654):101654. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tice.2021.101654>
 42. Tang J, Li X, Cheng T, Wu J. miR-21-5p/SMAD7 axis promotes the progress of lung cancer. *Thorac Cancer* [Internet]. 2021 Jul [citado el 10 de febrero de 2025]; 12(17):2307–13. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.14060>
 43. Cavallari I, Ciccicarese F, Sharova E, Urso L, Raimondi V, Silic-Benussi M, et al. The miR-200 family of microRNAs: Fine tuners of epithelial-mesenchymal transition and circulating cancer biomarkers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Nov [citado el 09 de febrero de 2025]; 13(23):5874. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13235874>
 44. Meng F, Yang M, Chen Y, Chen W, Wang W. miR-34a induces immunosuppression in colorectal carcinoma through modulating a SIRT1/NF- κ B/B7-H3/TNF- α axis. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2021 Ene [citado el 26 de febrero de 2025]; 70(8):2247–59. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1007/s00262-021-02862-2>
 45. Wang Y-S, Guo R, Yang D-C, Xu Y, Hui Y-X, Li D-D, et al. The interaction of NTN4 and miR-17-92 polymorphisms on breast cancer susceptibility in a Chinese population. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2022 Jun [citado el 27 de febrero de 2025]; 22(4):e544–51. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2021.12.002>
 46. Cabello P, Torres-Ruiz S, Adam-Artigues A, Forés-Martos J, Martínez MT, Hernando C, et al. MiR-146a-5p promotes angiogenesis and confers trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer.

Cancers (Basel) [Internet]. 2023 Abr [citado el 10 de enero de 2025]; 15(7):2138. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.3390/cancers15072138>

47. Yusuf M. miR-21, miR-221, and miR-222 upregulation in lung cancer promotes metastasis by reducing oxidative stress and apoptosis. Rev da Associacao Medica Brasileira. 2023 [citado el 01 de marzo de 2025]; 69(6). Disponible en: URL:<https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221688>
48. Al-Nakhle HH. Unraveling the multifaceted role of the miR-17-92 cluster in colorectal cancer: From mechanisms to biomarker potential. Curr Issues Mol Biol [Internet]. 2024 Feb [citado el 10 de marzo de 2025]; 46(3):1832–50. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.3390/cimb46030120>
49. Li J, Zhong X, Zhao Y, Shen J, Xiao Z, Pilapong C. Acacetin inhibited non-small-cell lung cancer (NSCLC) cell growth via upregulating miR-34a in vitro and in vivo. Sci Rep [Internet]. 2024 Ene [citado el 10 de marzo de 2025]; 14(1):2348. Disponible en: URL:<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-52896-6>

Información adicional

AGRADECIMIENTOS.: Los autores agradecen a la Dra. En Ciencias, Ossyneydi Gutiérrez por su apreciable colaboración y apoyo en la lectura y revisión del trabajo.

Información adicional

redalyc-journal-id: 3756



Disponible en:

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375683086012>

Cómo citar el artículo

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la
academia

SELWIN PÉREZ NASSER, YUSMELIS MARCANO,
MARÍA EMILIA MENDIZABAL RODRÍGUEZ
**EFICACIA DE RESVERATROL EN CÁNCER DE
PULMÓN, MAMA Y TRACTO COLORRECTAL:
REVISIÓN SISTEMÁTICA (2014-2024)**

Revista Venezolana de Oncología
vol. 38, núm. 1, p. 21 - 39, 2026
Sociedad Venezolana de Oncología,
República Bolivariana de Venezuela
info@oncologia.org.ve

ISSN: 0798-0582
ISSN-E: 2343-6239



CC BY-NC-ND 4.0 LEGAL CODE

**Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-
SinDerivar 4.0 Internacional.**