

CÁNCER DE PULMÓN, MAMA Y TRACTO COLORRECTAL: MECANISMOS MOLECULARES Y RESVERATROL, UNA VISIÓN INTEGRAL.

¹SELWIN PÉREZ NASSER, ²JESÚS MEJÍAS GUTIÉRREZ

¹UNIVERSIDAD DE ORIENTE, CUMANÁ ESTADO SUCRE, VENEZUELA, ²UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, UNIDAD XOCHIMILCO, MÉXICO

RESUMEN

En tiempos actuales, cáncer de pulmón, mama y colorrectal afectan de gran manera la vida de los pacientes que los padecen, constituyen las principales causas de mortalidad por neoplasias a nivel mundial, por lo que conocer en profundidad su patogenia puede coadyuvar en la búsqueda de blancos moleculares efectivos y de nuevos medicamentos para el combate de dicha enfermedad. **OBJETIVO:** Analizar literatura publicada entre 2014-2025 sobre los mecanismos celulares y moleculares implicados en cáncer de pulmón, mama y colorrectal, así como el rol de resveratrol sobre dichos mecanismos. **MÉTODO:** Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y ScienceDirect siguiendo las directrices PRISMA 2020. **RESULTADOS:** Inicialmente fueron identificados un total de 116 205 registros, pero en esta revisión sólo se incluyeron 32 estudios, que cumplieron con los criterios predefinidos. **CONCLUSIONES:** Evidencia preclínica indica que los cánceres de pulmón, mama y colorrectal comparten vías de señalización clave implicadas en proliferación, supervivencia e invasión tumoral, entre ellas PI3K/AKT/PTEN, Wnt/ β -catenina, STAT3, así como la regulación de microRNAs oncogénicos y supresores tumorales. Resveratrol modula de manera consistente estas rutas moleculares, lo que se asocia con efectos antiproliferativos, proapoptóticos y antiinvasivos, por lo menos a nivel preclínico. En conjunto, estos hallazgos sustentan el potencial del resveratrol como agente coadyuvante y

quimiosensibilizador; no obstante, se subraya la necesidad de optimizar su biodisponibilidad y de realizar ensayos clínicos controlados que confirmen su utilidad terapéutica.

PALABRAS CLAVE: Apoptosis, cáncer, genes supresores tumorales, miRNAs, oncogenes, proliferación celular, resveratrol.

SUMMARY

In the current era, the lung, the breast, and the colorectal cancers significantly impact the lives of patients suffering from them, as they constitute the leading causes of cancer-related mortality worldwide. Consequently, gaining an in-depth understanding of their pathogenesis may aid in the search for effective molecular targets and novel therapeutic agents to combat these diseases. **OBJECTIVE:** To analyze the literature published between 2014 and 2025 regarding the cellular and molecular mechanisms implicated in the lung, the breast, and the colorectal cancers, as well as the role of the resveratrol in modulating these mechanisms. **METHOD:** A systematic search was conducted across the PubMed and the ScienceDirect databases, adhering to the 2020 PRISMA guidelines. **RESULTS:** Initially, a total of 116 205 records were identified; however, this review included only 32 studies that met the predefined inclusion criteria. **CONCLUSIONS:** The preclinical evidence indicates that the lung, breast, and the colorectal cancers share key signaling pathways involved in tumor proliferation, survival, and the invasion-including PI3K/AKT/PTEN, Wnt/ β -catenin and STAT3-as well as the

ORCID

Selwing Pérez. 0009-0006-8734-2813 selwin_ndoc@hotmail.com
Jesús Mejías. 0009-0004-8721-602X jes_mg@hotmail.com

Recibido: 31/03/2026 Revisado: 20/04/2025

Aceptado para publicación: 12/05/2026

Autor de correspondencia: Selwing Pérez.
Email: selwin_ndoc@hotmail.com

Esta obra está bajo una Licencia
[Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike](#)
[4.0 International License](#)

regulation of oncogenic and tumor-suppressor microRNAs. Resveratrol consistently modulates these molecular pathways, an action associated with antiproliferative, proapoptotic, and anti-invasive effects, at least at the preclinical level. Collectively, these findings support the potential of resveratrol as an adjuvant and chemosensitizing agent; nevertheless, the need to optimize its bioavailability and to conduct controlled clinical trials to confirm its therapeutic utility is underscored.

KEY WORDS: Apoptosis, cancer, tumor suppressor genes, miRNAs, oncogenes, cell proliferation, resveratrol.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología caracterizada por un crecimiento descontrolado de células dentro de un tejido, como resultado de errores en su DNA. Estas alteraciones permiten a las células adquirir una capacidad proliferativa anormal, lo que conduce a la formación de un tumor primario⁽¹⁾. A partir de este tumor, algunas células pueden desprenderse tras adquirir características específicas que les otorgan la capacidad de migrar y colonizar nuevos tejidos, formando tumores secundarios en localizaciones distantes al tumor original, un proceso conocido como diseminación metastásica^(2,3).

Las características distintivas de las células tumorales incluyen la capacidad de regular sus procesos energéticos, evasión de respuesta del sistema inmunológico, inducción de angiogénesis, activación mecanismos de invasión y metástasis, y desarrollo de resistencia a la muerte celular programada o apoptosis^(4,5).

Por otra parte, al estudiar el cáncer, independientemente de su tipo, en la actualidad se recurre a su caracterización desde el ámbito celular y molecular en base a cada proceso o estadio que dicha patología atraviesa, a los fines de tener un panorama más claro en lo alusivo a su diagnóstico, etiología, patogenia,

heredabilidad y tratamiento^(6,7). Por ello, cada día toman más fuerza conceptos como oncogenes, genes supresores tumorales, miRNAs, onco-miRNAs, ya que se sabe que éstos condicionan y determinan en gran medida el desarrollo de procesos tumorales. Además, es bien conocida la influencia de diversos compuestos naturales que consumimos a través de la dieta, ya que están presentes en ciertos alimentos de origen vegetal, entre los cuales figuran, por ejemplo, genisteína, curcumina, terostilbeno y resveratrol; éste último con referencias interesantes⁽⁸⁻¹¹⁾.

Los microRNAs (miRNAs) han emergido como reguladores epigenéticos clave en la biología del cáncer, debido a su capacidad para modular de manera postranscripcional la expresión de oncogenes y genes supresores tumorales involucrados en proliferación, apoptosis, invasión y metástasis. En este sentido, Buhrmann y col.,⁽¹²⁾ demostraron que múltiples miRNAs participan activamente en la regulación de vías oncogénicas centrales como PI3K/AKT, Wnt/ β -catenina y NF- κ B, las cuales se encuentran alteradas de manera convergente en cáncer de pulmón, mama y colorrectal.

De forma complementaria, Afshar-Khamseh y col.,⁽¹³⁾ documentaron que miRNAs específicos actúan como moduladores finos de la respuesta tumoral, influyendo tanto en la progresión neoplásica como en la sensibilidad a agentes terapéuticos. En conjunto, esta evidencia sustenta el papel integrador de los miRNAs como un eje molecular común en estos tres tipos de cáncer, lo que los posiciona como blancos estratégicos para intervenciones terapéuticas basadas en moduladores epigenéticos como el resveratrol. En este contexto, el resveratrol ha sido ampliamente estudiado como modulador natural de estas rutas moleculares, con efectos sobre proliferación, apoptosis e inflamación tumoral^(14,15).

En virtud de lo anterior, el presente estudio tuvo por objetivo indagar, analizar y compilar

información relevante y actualizada al 2025 sobre algunos aspectos celulares y moleculares relevantes, así como el rol de resveratrol en líneas celulares de cáncer de pulmón, mama y colorrectal.

MÉTODO

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura científica disponible al 2025, con especial énfasis en la última década, sobre cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal y algunos mecanismos celulares y moleculares que los determinan, así como su relación con resveratrol. Esta revisión bibliográfica se realizó de acuerdo a las directrices establecidas en el formato PRISMA ⁽¹⁶⁾, lo que permitió garantizar un proceso estructurado, transparente y reproducible en la identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los estudios analizados.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La inclusión de información se basó en aquellos trabajos que mencionaron el cáncer de pulmón, mama y tracto colorrectal, publicados no antes de 2014, debiendo contemplarse en ellos variables como proliferación celular, apoptosis, invasión y metástasis y aspectos como mecanismos moleculares, así como también algunos mecanismos de acción de resveratrol en modelos tumorales.

Para tales fines, la búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed y ScienceDirect, considerando publicaciones comprendidas entre los años 2014 y 2025, se seleccionaron trabajos de investigación gratuitos de estudios preclínicos y clínicos y con acceso al texto completo, en español e inglés, documentados en revistas arbitradas, así como tesis de grado de nivel de maestría y doctorado. Por otra parte, se excluyeron

artículos que no proporcionaron datos claros sobre variables celulares o moleculares en estos procesos tumorales o donde no se documentó el efecto de resveratrol en estos tipos de cáncer, ni fueron tomadas en cuenta páginas Web de organizaciones, universidades, hospitales donde no se encontró registrado el nombre de los autores del escrito.

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

RESULTADOS

El número total de artículos encontrados fue de 116 205, de los cuales 10 522 fueron hallados a través de PUBMED y 105 683 en ScienceDirect. Tras el uso de filtros fueron preseleccionados 378 trabajos, ya que estos contaban con libre y gratuito acceso, además de corresponder con la década de estudio preestablecida. De estos, 120 estudios fueron considerados por su título y resumen, pero 90 de ellos se seccionaron para lectura completa, mientras que sólo 32 fueron incluidos en los resultados, ya que el resto no estaba acorde con los objetivos del trabajo, permitiendo resaltar algunos aspectos que se consideraron comunes entre los tres tipos de cáncer planteados en el objetivo general del trabajo, y que se detallan en sucesivo.

ASPECTOS CELULARES Y CÁNCER

Al abordar los procesos celulares alterados durante la progresión de un tumor, es de vital importancia destacar la apoptosis. Este proceso es fundamental para controlar la propagación de las células cancerígenas y mantener la homeostasis del tejido. En este contexto, se observan alteraciones morfológicas significativas que

afectan tanto al núcleo como al citoplasma de las células, y estas alteraciones son similares entre distintos tipos celulares. En cuanto al núcleo, se puede notar la condensación de la cromatina, así como la fragmentación del organelo celular, acompañada del redondeo celular, la reducción de su volumen y la retracción de los pseudópodos en distintos tipos de cáncer ⁽¹⁷⁾.

En lo que respecta a la cromatina, durante la apoptosis se inicia un proceso de condensación en la periferia de la membrana celular, adoptando una estructura en forma de media luna, la cual se condensa aún más hasta fragmentarse dentro de una célula, cuya membrana permanece intacta. Por esta razón, la apoptosis se considera un tipo de muerte celular ordenada, ya que el contenido celular, incluido el material genético dentro del núcleo, no se libera al exterior, evitando daños a las células vecinas ⁽¹⁸⁾. Este proceso es fundamental para comprender la importancia de considerar la apoptosis como uno de los elementos clave en la búsqueda de terapias contra el cáncer, dado que esta función puede verse alterada por la acción de ciertos genes, miRNAs y compuestos naturales ^(17,19,20), entre otros.

En este contexto, ciertos compuestos naturales tienen la capacidad de estimular el proceso de apoptosis, lo cual resulta beneficioso en el caso de las células cancerígenas, ya que estas son dirigidas hacia una muerte celular controlada ⁽²¹⁾. En particular, algunos polifenoles, como el resveratrol, han sido ampliamente utilizados como terapia complementaria en diversos tipos de cáncer, mostrando efectos positivos en la activación de la apoptosis sin afectar este proceso en las células sanas cuando son tratadas con este compuesto ⁽²²⁾.

Asimismo, es fundamental considerar procesos como el ciclo celular, el cual es una serie coordinada de eventos que involucra la duplicación del DNA y la división celular. Este proceso se compone de cuatro fases: G1,

S, G2 y M, y está regulado por varios puntos de control intermedios que aseguran que las secuencias de DNA se mantengan lo más exactas posible entre la célula progenitora y las células resultantes al final del ciclo, en la fase M o mitosis. Además, los puntos de control pueden detener el avance de la célula hacia la siguiente fase ⁽²³⁾. Para ello, los mecanismos de control se basan en cascadas de fosforilación y en otros mecanismos que involucran proteínas, como las cinasas, las cuales generalmente deben unirse a sus ciclinas correspondientes para formar complejos proteicos que activan inhibidores del ciclo, bloqueando así el avance de la célula y evitando su división, lo que puede llevar a la célula a entrar en fases como G0 ⁽²⁴⁾.

Por consiguiente, los puntos de control del ciclo celular pueden fallar, lo que permite que células con errores en genes clave, como los oncogenes o genes supresores tumorales, experimenten proliferación descontrolada, contribuyendo así al desarrollo de procesos neoplásicos. En este sentido, destacan genes como el conocido "guardián del genoma", TP53, BRCA1, TOP2A, y algunos genes que codifican a miembros de las GTPasas de las familias Ras y Rho. La desregulación de estos genes puede promover la progresión del ciclo celular no regulado en el cáncer. Por ejemplo, en el caso de Rho, este participa en vías como PI3K/AKT/mTOR, lo que lleva a una proliferación descontrolada ⁽²³⁾. No obstante, se ha documentado que el tratamiento con resveratrol tiene efectos sobre el ciclo celular, logrando el arresto del ciclo en líneas celulares de cáncer de mama y colorrectal ^(25,26). Esto demuestra el potencial de resveratrol en este tipo de tumores, aunque los mecanismos o rutas moleculares a través de los cuales se lleva a cabo su efecto atenuante sobre la tumorigénesis aún requieren mayor investigación.

ASPECTOS MOLECULARES Y CÁNCER

En la actualidad, los oncogenes y los genes supresores tumorales son ampliamente reconocidos y estudiados en el contexto del cáncer. Los oncogenes están relacionados con los protooncogenes, que se encuentran en células normales y desempeñan un papel crucial en procesos biológicos, funcionando como factores de crecimiento celular, transductores de señales celulares, factores de transcripción nuclear, y en procesos como diferenciación y proliferación. Sin embargo, cuando estos protooncogenes sufren mutaciones, comienzan a promover la proliferación descontrolada, lo que lleva al crecimiento de las células cancerígenas, las cuales se transforman en oncogenes activados ⁽²⁶⁾.

Adicionalmente, Cruz ⁽²⁶⁾ señala que, a diferencia de los protooncogenes, los genes supresores de tumores pueden contribuir al cáncer únicamente cuando son inactivados por una mutación o por regulación epigenética. Este fenómeno provoca que la célula pierda las herramientas necesarias para prevenir la división celular inapropiada. Dentro de los oncogenes, se encuentra BCL-2, un miembro de la familia BCL-2 (Linfoma de células B 2), que bloquea la apoptosis. En contraste, uno de los supresores tumorales más relevantes es el gen TP53, conocido también como el "guardián del genoma", que regula el ciclo celular, la reparación del ADN y la inducción de apoptosis en respuesta a daños irreparables en el ADN ⁽²⁷⁾. Por consiguiente, una mutación en, incluso, uno solo de los alelos de este gen puede resultar en la pérdida de función de la proteína que codifica, lo que favorece el desarrollo de procesos tumorales. Es importante señalar que muchos de estos genes, tanto supresores tumorales como oncogenes, pueden estar sometidos a regulación de su expresión a través de diversas vías, incluido el silenciamiento del transcrito primario del gen o mRNA.

En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, el proceso proliferativo descontrolado ocurre a través de la pérdida de expresión de genes supresores tumorales como PTEN, el cual actúa como antagonista de la vía PI3K/AKT. Esto no sólo promueve la proliferación, sino también la supervivencia y migración de las células tumorales, según documentan Li S y col., ⁽²⁸⁾. Sin embargo, cabe destacar que, el tratamiento con resveratrol aumenta la expresión de PTEN en este tipo de cáncer en estudios *in vitro*, de acuerdo con los mismos autores. En contraste, en líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello, el efecto observado del resveratrol se atribuye a un aumento en la expresión del gen PT53 y a la inhibición de BCL-2, mediada por el primero, entre otros factores, según ha sido ya reportado ⁽²²⁾.

En consonancia con lo anterior, existen mecanismos que controlan la expresión génica, los cuales son esenciales para la regulación de la función celular normal y desempeñan un papel crucial durante los estadios de desarrollo de diversas enfermedades. Entre estos mecanismos, se encuentran los mediados por los miRNAs, los cuáles son moléculas de RNA no codificante, con una longitud de entre 18 y 25 nucleótidos, que regulan la expresión génica mediante silenciamiento. Este proceso ocurre cuando éstos se unen, preferentemente, a la región 3'UTR de los mRNA, lo que resulta en la represión de la traducción o en la degradación de los mRNA diana ⁽²⁹⁾.

En relación con su implicación en los procesos carcinogénicos, los miRNAs pueden clasificarse en dos grupos: los onco-miRNAs y los miRNAs supresores de tumores. Los primeros tienen la capacidad de inhibir la expresión de genes supresores de tumores, lo que puede llevar a una proliferación celular descontrolada, inhibición de la apoptosis, promoción de la tumorigénesis e invasión metastásica. Este tipo de miRNAs se encuentra altamente expresado en tumores. Por

otro lado, los miRNAs supresores de tumores actúan bloqueando la expresión de proteínas de ciertos oncogenes, que aceleran o promueven la carcinogénesis. La falta de expresión de estos miRNAs puede inducir un control más estricto del ciclo celular, un aumento de la apoptosis y una reducción de la tumorigénesis e invasión. Estos miRNAs suelen tener baja expresión en los tumores ⁽²⁹⁾.

En la actualidad, existen estrategias terapéuticas basadas en la modulación de la actividad de los miRNAs, las cuales constituyen una promesa importante, dada su capacidad para influir en el comportamiento celular. En los procesos carcinogénicos, varios miRNAs han sido identificados como cruciales para regular la proliferación y apoptosis de las células tumorales ⁽³⁰⁾. Un miRNA que ha mostrado estar desregulado en varios tipos de cáncer es miR-21. Este miRNA presenta una expresión anómala en cáncer colorrectal, de próstata, carcinoma hepatocelular, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de pulmón y de mama. Este miRNA ha sido asociado con cambios en las características de las células tumorales, como la activación de metástasis, invasión y resistencia a la muerte celular programada ^(30,31). En cáncer de pulmón, miR-21, junto con otros miRNAs como miR-221 y miR-222, ha sido identificado como un promotor de metástasis debido a su sobreexpresión, que favorece la reducción del estrés oxidativo y la inhibición de la apoptosis ⁽³²⁾. En el Cuadro 1 se muestran algunos miRNAs comunes en los cánceres de pulmón, mama y colorrectal.

RESVERATROL Y CÁNCER

Los estudios recientes han documentado que agentes naturales, tales como la genisteína, curcumina, pterostilbeno, resveratrol, entre otros, pueden alterar la expresión de perfiles de miRNAs, lo que conlleva a la inhibición del

crecimiento de células cancerígenas, la inducción de apoptosis y, en consecuencia, podría aumentar la eficacia de las terapias convencionales contra el cáncer. Estos hallazgos emergentes sugieren que la modulación de miRNAs específicos mediante agentes naturales representa un enfoque innovador para el tratamiento de tumores ⁽⁴⁵⁾. El resveratrol (3, 5, 4-trihidroxi-trans-stilbeno) es un polifenol (Figura 1) presente en diversos alimentos, como uvas, cerezas y maní, y ha sido reportado como un agente anticancerígeno y antiinflamatorio, al menos en estudios in vitro ⁽²⁶⁾.

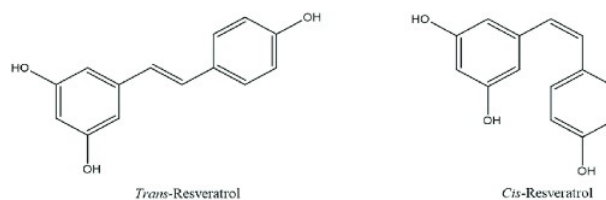


Figura 1. Isómeros de resveratrol: estructura trans (izquierda) y cis (derecha) de resveratrol. Tomado de Cruz E ⁽²⁶⁾.

El resveratrol regula la vía antiapoptótica, interviniendo en varias vías de señalización para inhibir los intermediarios que bloquean el proceso de apoptosis. Estos intermediarios son conocidos como proteínas inhibidoras de apoptosis (IAPs, por sus siglas en inglés), tales como BCL-2, ligada a X y proteínas del ciclo celular, como las CDKs o quinasas dependientes de ciclinas ⁽²⁷⁾.

Por otro lado, en células de cáncer de colon humano, resveratrol disminuyó los niveles de varios onco-miRNAs que actúan corriente abajo con Dicer-1 sobre factores supresores de tumores como PDCD4 (proteína de muerte celular 4) y PTEN (fosfatasa y homóloga de tensina). Además, resveratrol inhibe la expresión de miR-21, como se indicó en el estudio de Zhou

Cuadro 1. miRNAs, blancos potenciales y sus efectos en cáncer de mama, pulmón y tracto colorrectal.

miRNA	Blanco	Tipo de cáncer y efecto	Ref.
miR-21 (Onco-miR)	1. SMAD7, PTEN 2. PTEN, TPM1 3. PTEN	1. Pulmón: proliferación, invasión, migración, metástasis 2. Mama: promueve proliferación, angiogénesis, migración e invasión, resistencia a la radioterapia 3. Colorrectal: crecimiento celular e invasión	(29,32) (30) (31)
miR-155 (Onco-miR)	4. TP53 5. SOCS1, FOX2, RhoA, TP53INP1 6. WNT/ β -Catenina	4. Pulmón: resistencia a la quimioterapia 5. Mama: promueve proliferación celular 6. Colorrectal: invasión	(33) (30) (34)
Familia miR-200 (miRNA supresor tumoral)	7. Jag1, Jag2 8. ZEB1/2 9. Genes involucrados en EMT (WNT/B-Catenina)	7. Pulmón: metástasis 8. Mama: reduce EMT y metástasis 9. Colorrectal: metástasis	(35,36) (35,30) (35)
miR-34a (miRNA supresor tumoral)	10. SIRT, LIMD2, P53 11. BCL2, SIRT1 12. SIRT1	10. Pulmón: inhibe proliferación e invasión, promueve apoptosis (incrementando a P53) 11. Mama: inhibe migración, metástasis e invasión 12. Colorrectal: evasión del sistema inmune	(37) (30) (38)
Grupo miR-17-92 (Onco-miRs)	13. BCL-2, PTEN, TP53, AKT 14. NTN4, AIB1, HBP1 15. TSP-1, Ctnnb1 KLF4, GSK3 β , DKK3, PTEN, AKT	13. Pulmón: inhibición de apoptosis 14. Mama: progresión del ciclo celular, proliferación, invasión, migración y angiogénesis 15. Colorrectal: inhibición de apoptosis, angiogénesis, proliferación, invasión, migración, metástasis	(39) (40,41) (42)
miR-146a	16. TRAF6 17. CDKN1A, CCNB1 18. CXCR4, SNAI1	16. Pulmón: aumenta proliferación 17. Mama: angiogénesis y resistencia a anti-Her2+ (trastuzumab), proliferación y migración 18. Colorrectal: rol poco claro; puede desempeñar funciones oncogénicas o supresoras de tumores según el perfil genético	(43) (44) (16)

EMT, Transición Epitelio Mesenquimatoso, TSP, Trombospondina 1, Referencia. Los datos fueron extraídos de estudios experimentales y revisiones sistemáticas publicadas en revistas científicas revisadas por pares. Los efectos descritos corresponden principalmente a modelos in vitro e in vivo, salvo que se indique lo contrario.

y col.,⁽⁴⁶⁾, quienes, al aplicar concentraciones crecientes de este compuesto natural a dos líneas celulares de cáncer de vejiga (T24 y 5637), encontraron una disminución correlativa en los niveles de expresión relativa de miR-21. Además, los autores señalaron que resveratrol puede inducir apoptosis en un modelo in vitro, aumentando significativamente el porcentaje de células en apoptosis en función del aumento en la concentración del compuesto.

Uno de los mecanismos de acción de resveratrol en las células cancerígenas es la promoción de la expresión de genes como PTEN. En las células cancerígenas, es bien conocida la ruta de señalización PI3K/AKT, donde los fosfoinosítidos fosforilan constantemente a algunos intermediarios, inhibiendo la apoptosis, arrojando el ciclo celular, promoviendo el crecimiento, la división, la supervivencia y la migración celular⁽⁴⁷⁾.

La expresión de PTEN puede verse afectada por resveratrol. En un ensayo in vitro con líneas tumorales de linfoma tratadas con miR-21, se demostró que dicho miRNA disminuye la expresión de PTEN, según Song y col.,⁽⁴⁸⁾ de acuerdo con estos investigadores, un efecto positivo similar sobre apoptosis fue observado sobre este miRNA, ya que cuando se trató a las células de linfoma con un inhibidor de miR-21, se registró un aumento significativo en el porcentaje de células en apoptosis. Por lo tanto, puede afirmarse que, si miR-21 bloquea PTEN y, a su vez, inhibe la apoptosis, miR-21 actúa como mediador en la ruta de apoptosis en células tumorales, al menos en linfoma. Sin embargo, el rol que desempeñan algunos miRNAs, como miR-21, cuya expresión podría regular genes como PTEN y verse influenciado por compuestos naturales como resveratrol, aún está por esclarecer completamente.

Finalmente, genes como STAT3⁽¹⁵⁾ y TP53⁽²⁷⁾ podrían ser influenciados por resveratrol, promoviendo o inhibiendo su expresión,

posiblemente a través de la alteración de perfiles de miRNAs que actúan como intermediarios en las rutas de señalización celular documentadas en cáncer, tal como ocurre con PTEN, según lo evidencian los estudios previos y como se mostró en el Cuadro 1.

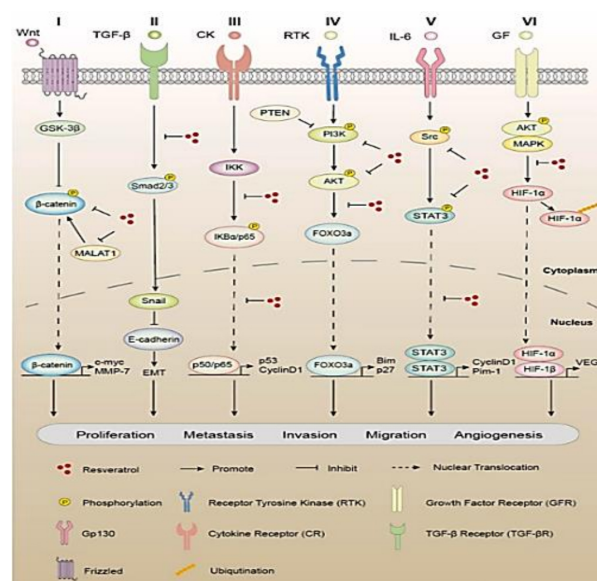


Figura 2. Diferentes vías a las que se dirige resveratrol como una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer. Tomado de Ren y col.⁽¹⁵⁾

Dado que resveratrol interactúa intracelularmente en diversas vías y con diferentes intermediarios para disminuir la tumorigénesis en diferentes tipos de cáncer^(12,26) como se muestra en la Figura 2; este trabajo es relevante para profundizar en la eficiencia real que este compuesto natural ha mostrado hasta el momento en el tratamiento del cáncer de pulmón, mama y colorrectal, así como los posibles mecanismos precisos bajo los cuales actúa.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluaron diversos aspectos significativos de tres tipos de cáncer, como lo

son el cáncer de pulmón, mama y colorrectal, los cuales representan, en este mismo orden, los tipos de neoplasia más mortales a nivel mundial; de allí la importancia del conocimiento de su incidencia, diagnóstico e identificación oportuna, así como también, la búsqueda de tratamientos efectivos para el combate del cáncer.

En lo alusivo a la patogenia del cáncer, uno de los primeros aspectos que resaltan es la alteración de ciertos procesos celulares, que están determinados por algunos genes, bien sean supresores tumorales, oncogenes o microRNAs^(12,19,42). Sin duda alguna, apoptosis es uno de los eventos más significativos en cáncer y un proceso necesario de promover y así evitar procesos catastróficos como necrosis, y hacia ello deberían estar enfilados los esfuerzos en investigación.

En la actualidad, en lo alusivo al uso de resveratrol como adyuvante, incluso para ejercer ataques dirigidos directamente contra diversos tumores, existe evidencia discordante. Aun así, se ha evidenciado la participación de resveratrol en unas 6 vías de señalización, así como el bloqueo de unos 8 intermediarios en dichas rutas; entre ellos destacan B-catenina, PTEN asociada a PI3K/AKT, AKT asociada a MAPK, E-caderina, Stat3, FOX3a, entre otros⁽¹⁵⁾, como se detalla en la Figura 2. En tal sentido, los esfuerzos futuros podrían ir dirigidos a estos posibles blancos terapéuticos.

La seguridad del resveratrol ha sido explorada en humanos en contextos no oncológicos, incluyendo aplicaciones cardiovasculares⁽⁴⁹⁾, lo que sugiere un perfil basal de tolerabilidad; sin embargo, en oncología deben considerarse dosis efectivas, interacciones y esquemas combinados, por lo que se requieren ensayos controlados específicamente diseñados para evaluar seguridad y eficacia en pacientes con cáncer⁽¹⁵⁾. Los resultados recopilados en esta revisión ponen de manifiesto una aparente paradoja: mientras que la evidencia preclínica sobre resveratrol en cáncer de pulmón, mama

y colorrectal es abrumadora, los datos clínicos disponibles siguen siendo escasos y, en ocasiones, contradictorios. Esta brecha se explica en gran medida por limitaciones farmacocinéticas intrínsecas de la molécula, particularmente su baja biodisponibilidad oral y su rápido metabolismo de primer paso, que dificultan alcanzar concentraciones plasmáticas y tisulares suficientes de resveratrol nativo.

En este sentido, el mayor potencial terapéutico del resveratrol podría residir en su empleo como agente coadyuvante y quimiosensibilizador, más que como monoterapia, dentro de esquemas que incorporen formulaciones nanoestructuradas o análogos estructurales de mayor estabilidad, así como biomarcadores moleculares y de micro-RNAs que permitan identificar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficio. Por último, debemos considerar que, esta revisión está limitada por la inclusión de artículos gratuitos, lo que también nos lleva a sugerir realizar revisiones futuras con recursos amplios que permitan integrar resultados actualizados provenientes de artículos con costo.

Concluimos en que el cáncer de pulmón, mama y colorrectal continúa representando un desafío de salud global. Estos tres tumores comparten redes de señalización y micro-RNAs desregulados que favorecen la proliferación, la resistencia a la apoptosis, la invasión y la metástasis. En este contexto, el resveratrol surge como un modulador pleiotrópico capaz de actuar sobre vías como PI3K/AKT/PTEN, Wnt/ β -catenina, STAT3, así como sobre onco-miRNAs (entre los cuales resalta miR-21 asociado a PI3K/AKT/PTEN) y miRNAs supresores de tumores (por ejemplo, la familia miR-200 y miR-34a) involucrados en estos procesos. No obstante, el desafío que se cierne en adelante radica, por una parte, en poner a prueba las concentraciones exactas de resveratrol y su biodisponibilidad para cada tipo de cáncer, con lo cual quedaría suficientemente probada su efectividad en

casos clínicos (combinándolo siempre con el tratamiento convencional contra el cáncer) y, por otra parte, poder establecer a algunos de los genes, proteínas y micro-RNAs aquí mencionados no sólo como blancos moleculares, sino también como biomarcadores tanto para el tratamiento, como para la prevención de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol*. 2021;15(6):271. <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2021.2433>
2. Castillo G, Sabadell D, Carreras R, Vernet M del M. Metástasis ganglionares axilares contralaterales en cáncer de mama: controversia sobre su vía de diseminación, manejo y pronóstico. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016;29(2):86-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2015.11.005>
3. Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. *EMBO Mol Med* 2021;13(1):e13122. <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.202013122>
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
5. 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*. 2022;13(1):233. <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-022-02904-1>
6. Gale RP. Base celular y molecular del cáncer [Internet]. Manual Merck versión para profesionales. Manuales Merck; 2024 Sep [citado el 9 de junio de 2025]. Disponible en: URL: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/hematología-y-oncología/generalidades-sobre-el-cáncer/base-celular-y-molecular-del-cáncer>
7. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horiz méd* [Internet]. 2019 Jun [citado el 9 de junio de 2025];19(2):84-92. Disponible en: URL: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000200011
8. Gambini J, López-Grueso R, Olaso-González G, Inglés M, Abdelazid K, El Alami M, et al. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48(2):79-88. <http://dx.doi.org/10.016/j.regg.2012.04.007>
9. Cardona Echeverry AH, Uribe Yunda DF, Cortés-Mancera FM. Actividad antitumoral de la curcumina asociada a la regulación de mecanismos epigenéticos: implicaciones en la vía Wnt/-catenina. *Rev Cuba Plantas Med*. [Internet]. 2016 [citado el 9 de junio de 2025];21(4):0-0. Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962016000400013
10. Kala R, Shah HN, Martin SL, Tollefsbol TO. Epigenetic-based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response by affecting SIRT1 and DNMT enzyme expression, including SIRT1-dependent γ -H2AX and telomerase regulation in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15(1):672. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1693-z>
11. García-Rodríguez MDC, Valle-Castillo GA, Hernández-Cortés LM. Antigenotoxicity of the soy isoflavone genistein in mice exposed to carcinogenic hexavalent chromium compounds. *Nutr Hosp* [Internet]. 2023 [citado el 9 de junio de 2025];40(1):151-9. Disponible en: URL: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112023000100020
12. Buhrmann C, Yazdi M, Popper B, Shayan P, Goel A, Aggarwal BB, et al. Evidence that TNF- β induces proliferation in colorectal cancer cells and resveratrol can down-modulate it. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2019;244(1):1-12. <http://dx.doi.org/10.1177/1535370218824538>
13. 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*. 2021;73(101654):101654. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tice.2021.101654>
14. Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Farkhondeh T, Samarghandian S. Resveratrol targeting the Wnt signaling pathway: A focus on therapeutic activities. *J Cell Physiol*. 2020;235(5):4135-4145. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.29327>
15. Ren B, Kwah MX-Y, Liu C, Ma Z, Shanmugam MK, Ding L, et al. Resveratrol para la terapia del cáncer: Desafíos y perspectivas futuras. *Cancer Lett*. 2021;515:63-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2021.05.001>
16. 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>
17. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review. *Braz J Biol* [Internet]. 2021 [citado el 13 de mayo de 2025];81(4):1133-1143. Disponible en: URL: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/KrGnBZTqg9cbPCMZ9ZHWfzx/>
 18. Wani AK, Akhtar N, Mir TUG, Singh R, Jha PK, Mallik SK, et al. Targeting apoptotic pathway of cancer cells with phytochemicals and plant-based nanomaterials. *Biomolecules*. 2023;13(2):194. <http://dx.doi.org/10.3390/biom13020194>
 19. Yu X, Zhang Y, Luo F, Zhou Q, Zhu L. The role of microRNAs in the gastric cancer tumor microenvironment. *Mol Cancer*. 2024;23(1):170. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-024-02084-x>
 20. Zhang J, Wu Y, Li Y, Li S, Liu J, Yang X, et al. Natural products and derivatives for breast cancer treatment: From drug discovery to molecular mechanism. *Phytomedicine*. 2024;129(155600):155600. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155600>
 21. Jahanafrooz Z, Motamed N, Bakhshandeh B. Effects of miR-21 downregulation and silibinin treatment in breast cancer cell lines. *Cytotechnology*. 2017;69(4):667-680. <http://dx.doi.org/10.1007/s10616-017-0076-5>
 22. Bostan M, Mihaila M, Petrica-Matei GG, Radu N, Hainarosie R, Stefanescu CD, et al. Resveratrol modulation of apoptosis and cell cycle response to cisplatin in head and neck cancer cell lines. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6322. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126322>
 23. Tume-Farfán L. Implicaciones del estudio de inestabilidad del ciclo celular en la biología del cáncer. *Rev CENIC Ciencias Biol*. 2014;45(3):200-209. <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181232136005.pdf>
 24. Jiménez C. Eficacia de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos - receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021 [Tesis de Especialidad Médica]. República Dominicana: Repositorio de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña. 2023. Disponible en: URL: <https://repositorio.unphu.edu.do/bitstream/handle/123456789/5300/Eficacia%20de%20los%20inhibidores%20de%20quinasas%20dependientes%20de%20ciclinas%2046%20en%20pacientes%20con%20cancer%20de%20mama%20meta-st%C3%A1sico%20receptores%20hormonales%20positivos%20-%20receptor%202%20del%20factor%20de%20crecimiento%20epid%C3%A9rmico%20humano%20negativo%20c-20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 25. Redondo S. Modulación de la apoptosis en líneas celulares de cáncer de colon mediante compuestos bioactivos [Tesis de Maestría]. España: Repositorio Institucional de la Universidad de Oviedo Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias. 2014. Disponible en: URL: https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/28751/TFM_SaulRedondoBlanco.pdf?sequence=7&isAllowed=y
 26. 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>
 27. 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. 2016. Repositorio Cinvestav. Disponible en: URL: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/2415/SSIT0014107.pdf?sequence=1>
 28. Li S, Shen Y, Wang M, Yang J, Lv M, Li P, et al. Loss of PTEN expression in breast cancer: Association with clinicopathological characteristics and prognosis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32043-32054. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.16761>
 29. Tang J, Li X, Cheng T, Wu J. miR-21-5p/SMAD7 axis promotes the progress of lung cancer. *Thorac Cancer*. 2021;12(17):2307-2313. <http://dx.doi.org/10.1111/1759-7714.14060>
 30. Griñán C. Effects of ionizing radiation in breast cancer stem cells: miRNAs as a radio-response biomarkers [Tesis doctoral]. España: Universidad de Granada. 2020. Disponible en: URL: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/62280/62821.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
 31. 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*. 2017;43(3):945-958. <http://dx.doi.org/10.1159/000481648>
 32. Yusuf M. miR-21, miR-221, and miR-222 upregulation in lung cancer promotes metastasis by reducing oxidative stress and apoptosis. *Revista da Associacao Medica*

- Brasileira, 2023;69(6). <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20221688>
33. 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.* 2017;23(11):2891-2894. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1025>
 34. Liu N, Jiang F, Han X-Y, Li M, Chen W-J, Liu Q-C, et al. MiRNA-155 promotes the invasion of colorectal cancer SW-480 cells through regulating the Wnt/ β -catenin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(1):101-119. http://dx.doi.org/10.26355/eurev_201801_14106
 35. 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).* 2021;13(23):5874. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13235874>
 36. Xue B, Chuang C, Prosser H, Fuziwar C, Chan C, Sahasrabudhe N, et al. miR-200 deficiency promotes lung cancer metastasis by activating Notch signaling in cancer-associated fibroblasts. *Genes & Development.* 2021;35:1109-1122. <https://genesdev.cshlp.org/content/35/15-16/1109.full.pdf+html>
 37. 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.* 2024;14(1):2348. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-024-52896-6>
 38. 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.* 2021;70(8):2247-2259. <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-021-02862-2>
 39. Zhang X, Li Y, Qi P, Ma Z. Biology of MiR-17-92 cluster and its progress in lung cancer. *Int J Med Sci.* 2018;15(13):1443-1448. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.27341>
 40. 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.* 2020;25(100224):100224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100224>
 41. 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.* 2022;22(4):e544-551. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2021.12.002>
 42. 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.* 2024;46(3):1832-1850. <http://dx.doi.org/10.3390/cimb46030120>
 43. 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.* 2020;8:847. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.00847>
 44. 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).* 2023;15(7):2138. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15072138>
 45. Lin Q, Ma L, Liu Z, Yang Z, Wang J, Liu J, et al. Targeting microRNAs: A new action mechanism of natural compounds. *Oncotarget.* 2017;8(9):15961-15970. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14392>
 46. Zhou C, Ding J, Wu Y. Resveratrol induces apoptosis of bladder cancer cells via miR-21 regulation of the Akt/Bcl-2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2014;9(4):1467-1473. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2014.1950>
 47. Xu M, Deng X, Xiang N, Zhang Z, Yang M, Liu Q. Plk3 enhances cisplatin sensitivity of nonsmall-cell lung cancer cells through inhibition of the PI3K/AKT pathway via stabilizing PTEN. *ACS Omega.* 2024;9(8):8995-9002. <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.3c07271>
 48. Song J, Shao Q, Li C, Liu H, Li J, Wang Y, et al. Effects of microRNA-21 on apoptosis by regulating the expression of PTEN in diffuse large B-cell lymphoma. *Med.* 2017;96(39). <https://doi.org/10.1097/md.0000000000007952>
 49. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):493-506. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2060>