

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Papel del resveratrol en el tratamiento contra el cáncer

Karina Galache · Saturday, May 27th, 2023

Categorías: Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta

El resveratrol (*3,4',5-trihidroxi-trans-estilbeno*) es una fitoalexina polifenólica de origen natural que se encuentra en diversos tipos de plantas y frutos como cacahuates, arándanos, moras, uvas y en menor cantidad en el vino tinto. Este compuesto ha mostrado efectos prometedores en la inhibición de la proliferación y la progresión del cáncer en varios modelos tumorales, debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas. Además, se ha informado que el resveratrol puede revertir la resistencia a múltiples fármacos, sensibilizando a las células cancerosas de tal forma que los agentes quimioterapéuticos vuelven a tener eficacia en el tratamiento. Este efecto es muy importante, ya que la mayoría de las defunciones por cáncer se deben a que las células cancerosas ya no responden a la terapia. En otras palabras, la presencia del resveratrol posibilita la reducción de quimio/radio terapia con resultados más efectivos. El objetivo de este artículo es resumir la información más relevante sobre el resveratrol como agente anticancerígeno.

1.1. Efectos del Resveratrol en el Cáncer

Los científicos se han dado a la tarea de investigar las propiedades anti-cancerígenas del resveratrol, tanto *in vitro* como *in vivo*, y han observado que el efecto antitumoral del resveratrol depende del tipo y estado de las células cancerosas (células tumorales o células madre cancerosas). En la mayoría de las células tumorales, el resveratrol puede inducir apoptosis *-muerte celular programada-* y la detención del ciclo celular, es decir, disminuye el tamaño del tumor. Incluso, el resveratrol puede usarse junto con los tratamientos como radioterapia y quimioterapia para proteger a las células normales y reducir los efectos adversos debido a su propiedad antioxidante (Boxu Ren *et al.* 2021). Además, se ha demostrado que el resveratrol puede actuar tanto en el inicio como en la promoción (invasión) y progresión (metástasis) del cáncer, inhibiendo oncogenes malignos y activando genes supresores de tumor que ayudan a combatir esta enfermedad (Fig. 1).



Figura 1. Efectos del resveratrol en el inicio, promoción (invasión) y progresión (metástasis) del cáncer. Con las flechas rojas se señalan los genes y vías inhibidas por el tratamiento con resveratrol; en verde los genes y vías celulares que incrementa.

En años recientes se ha descubierto que un tumor maligno está compuesto por células tumorales en su mayoría, y una pequeña cantidad de células extremadamente malignas que resisten a la quimio/radio terapia. Estas son las células madre o células troncales del cáncer (CSC, por sus siglas en inglés). El resveratrol también ha demostrado tener la capacidad de revertir la resistencia a los compuestos quimioterapéuticos estándares, sensibilizando a las CSC o a células resistentes a la quimioterapia (Zhang *et al.*, 2019). El resveratrol logra esto a través de la inducción de apoptosis, la regulación de algunos miRNAs, al interferir con la expresión de genes y proteínas de resistencia a los fármacos y las respectivas vías de señalización por mecanismos que se estudian en nuestro laboratorio, en particular la resistencia a la quimioterapia. Por ejemplo, Graciela Ruiz y colaboradores (2018) inhibieron el mensajero de RAD51 (proteína encargada de reparar el ADN dañado) utilizando resveratrol en cultivos enriquecidos con CSC y observaron disminución en la viabilidad celular, así como inducción de apoptosis al combinar el tratamiento de resveratrol con el agente quimioterapéutico VP16. Del mismo modo descubrieron que la inhibición de RAD51 por resveratrol también podía sensibilizar a las CSC al tratamiento con quimioterapia. En la Figura 2, pueden observarse algunas de las vías afectadas por el resveratrol, específicamente en la supresión de las CSC.



Figura 2. Supresión de las CSC por el tratamiento con resveratrol. Las flechas verdes muestran activación, mientras que las rojas con cabeza de martillo muestran inhibición o supresión.

1.2. Uso del Resveratrol en el tratamiento del cáncer

Se ha comprobado que la absorción oral de resveratrol en los seres humanos es alta. A partir de la dieta, aproximadamente el 75% del resveratrol se asimila y metaboliza rápidamente para la formación de subproductos; el 25% restante se excreta directamente a través de la orina (Springer y Moco, 2019). Sin embargo, una dificultad del resveratrol como tratamiento es su baja biodisponibilidad debido al extenso metabolismo en el intestino e hígado a través de reacciones de conjugación, donde las bacterias intestinales tienen la capacidad de descomponer el resveratrol en ácidos benzoico, fenilacético y propiónico. En el hígado experimenta un metabolismo de fase II que produce productos glucuronidados, sulfatados y metilados que se sabe conservan parte de la actividad biológica del compuesto de origen (Cottart., *et al.* 2010). Para tratar de resolver este problema, los científicos han diseñado y sintetizado nuevos conjugados de resveratrol (profármacos) que pueden contener un grupo succinilo, metilo, acetilo o alquilo extra y varios aminoácidos que funcionan como enlazadores, con el objetivo de mejorar la solubilidad y biodisponibilidad (Intagliata., *et al.* 2019). Por otra parte, también se han usado análogos del resveratrol más estables, como el pterostilbeno que es un derivado dimetilado. Por ejemplo, Shiu y colaboradores (2020) encontraron que dicho compuesto suprime tanto las células cancerosas como las CSC en el cáncer cervical, al demostrar mayor biodisponibilidad del resveratrol. Cabe mencionar que el resveratrol inhibe la progresión de este tipo de cáncer al suprimir la expresión de la oncoproteína E7 de los papilomavirus de alto riesgo (Sun., *et al.* 2021).

A pesar de ello, diversas investigaciones se han enfocado en examinar las dosis adecuadas en las que el resveratrol tiene resultados positivos en diversos tipos de células cancerígenas. De igual manera se han evaluado los efectos del resveratrol en conjunto con otros compuestos empleados en

el tratamiento contra el cáncer, como doxorubicina (Mirzaei S *et al.*, 2022), docetaxel (Xiong L *et al.*, 2021), cisplatino (Hernandez-Valencia J. *et al.*, 2018; Leon-Galicia, I. *et al.*, 2018; Muhanmode Y. *et al.*, 2022) y gemcitabina (Zhou C *et al.*, 2019), donde se demuestra un mayor efecto anticancerígeno del compuesto quimioterapéutico en presencia del resveratrol. En algunos casos, el resveratrol actúa como quimiosensibilizador (es decir, hace que las células tumorales sean más sensibles a los efectos de la quimioterapia), y en otros previene la quimiorresistencia (ayuda a que las células tumorales no se vuelvan resistentes a los antineoplásicos utilizados).

No obstante, la nanotecnología ha surgido como una estrategia convincente para contrarrestar la baja solubilidad y biodisponibilidad que limitan la aplicación clínica del resveratrol.

I.3. La nanotecnología y el tratamiento con Resveratrol

Los sistemas de administración de nanopartículas, como las nanocápsulas con núcleo de lípidos o las nanopartículas de lípidos sólidos, ofrecen mayor eficacia del resveratrol, mejorando su biodisponibilidad y estabilidad fisicoquímica que promueven una administración dirigida y controlada, reduciendo su toxicidad en dosis altas (Chaudhary *et al.*, 2019). Dentro de las nanopartículas principales empleadas con resveratrol encontramos a los liposomas y las nanopartículas lipídicas sólidas (Figura 3).

Liposomas: fueron de las primeras nanoformulaciones en llegar al uso clínico. Las vesículas constan de un núcleo acuoso encapsulado en una bicapa de fosfolípidos, lo que les confiere un gran parecido con la membrana plasmática de los mamíferos. Para el resveratrol se ha obtenido una efectividad de encapsulación de hasta el 95%. Entre las ventajas observadas, está el aumento de la solubilidad del resveratrol en agua debido a la bipolaridad de la envoltura, mayor citotoxicidad en las líneas celulares HeLa y HepG2 *in vitro*, reducción del crecimiento del cáncer de cabeza y cuello (interior de la boca, garganta o faringe y laringe) en comparación con el uso del resveratrol solo. Además, se observó mayor captación celular y acumulación selectiva en la mitocondria en el cáncer de pulmón humano A549, inhibición de la proliferación y aumento en apoptosis inducida *in vitro* e *in vivo* de células PTEN-CaP 8 en comparación con las células tratadas con resveratrol sin encapsular en liposomas (Catania. *et al.*, 2013).

Nanopartículas lipídicas sólidas: son nuevos transportadores de fármacos que pueden incorporar fármacos lipofílicos y mejorar su estabilidad, biodisponibilidad, solubilidad en agua, seguridad, biodistribución y biocompatibilidad. Tienen una efectividad de encapsulación del 3 al 70%. La carga de resveratrol en nanopartículas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) aumentó su biodisponibilidad un 335% tras su administración en ratas, en relación con las suspensiones de resveratrol sin encapsular (Siu, F.Y. *et al.* 2018). Otra de las ventajas de estos transportadores es que son fáciles de sintetizar, de bajo costo y se necesita una escasa carga del fármaco (Carlotti, *et al.*, 2012).



Figura 3. Encapsulamiento del resveratrol en nanopartículas y su administración.

Conclusión

El resveratrol puede ser un medicamento complementario útil para la prevención y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer debido a su origen natural, baja toxicidad, mecanismos de acción sobre las CSC y bajo costo en relación con los medicamentos contra el cáncer, los cuales incluso podrían usarse en dosis menores al combinar el tratamiento con el resveratrol. Por lo anterior, creemos que los estudios con resveratrol van por muy buen camino y que pronto se conocerán resultados prometedores de estudios clínicos recientes.

Bibliografía

Boxu Ren, Marabeth Xin-Yi Kwah, Cuiliu Liu, Zhaowu Ma, Muthu K. Shanmugam, Lingwen Ding, Xiaoqiang Xiang, Paul Chi-Lui Ho, Lingzhi Wang, Pei Shi Ong, Boon Cher Goh. 2021. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. *Cancer Letters*. Vol. 515: 63-72.

Carlotti, M., Sapino, S., Ugazio, E., Gallarate, M., Morel, S. 2012. Resveratrol in solid lipid nanoparticles. *J. Dispers. Sci. Technol.* 33, 465–471.

Catania, A., Barrajon-Catalan, E., Nicolosi, S., Cicirata, F., Micol, V. 2013. Immunoliposome encapsulation increases cytotoxic activity and selectivity of curcumin and resveratrol against HER2 overexpressing human breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 141, 55–65.

Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. 2010. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res.* 54(1):7-16.

Hernandez-Valencia J, Garcia-Villa E, Arenas-Hernandez A, Garcia-Mena J, Diaz-Chavez J, Gariglio P. 2018. Induction of p53 Phosphorylation at Serine 20 by Resveratrol Is Required to Activate p53 Target Genes, Restoring Apoptosis in MCF-7 Cells Resistant to Cisplatin. *Nutrients.* 23;10(9):1148.

Intagliata S, Modica MN, Santagati LM, Montenegro L. 2019 Strategies to Improve Resveratrol Systemic and Topical Bioavailability: An Update. *Antioxidants.* 25; 8(8):244.

Leon-Galicia, I., Diaz-Chavez, J., Albino-Sanchez, M. E., Garcia-Villa, E., Bermudez-Cruz, R., Garcia-Mena, J., ... & Gariglio, P. 2018. Resveratrol decreases Rad51 expression and sensitizes cisplatin-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Oncology Reports*, 39(6), 3025-3033.

Mirzaei S, Gholami MH, Zabolian A, Saleki H, Bagherian M, Torabi SM, Sharifzadeh SO, Hushmandi K, Fives KR, Khan H, Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Bishayee A. 2022. Resveratrol Augments Doxorubicin and Cisplatin Chemotherapy: A Novel Therapeutic Strategy. *Curr Mol Pharmacol.* 10.2174/1874467215666220415131344.

Muhanmode Y, Wen MK, Maitinuri A, Shen G. 2022. Curcumin and resveratrol inhibit chemoresistance in cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer cells via targeting P13K pathway. *Hum Exp Toxicol.* 41:9603271221095929.

Ruíz, G., Valencia-González, H. A., León-Galicia, I., García-Villa, E., García-Carrancá, A., &

- Gariglio, P. (2018). Inhibition of RAD51 by siRNA and resveratrol sensitizes cancer stem cells derived from HeLa cell cultures to apoptosis. *Stem Cells International*. (1):1-11
- Shin HJ, Han JM, Choi YS, Jung HJ. 2020. Pterostilbene Suppresses both Cancer Cells and Cancer Stem-Like Cells in Cervical Cancer with Superior Bioavailability to Resveratrol. *Molecules*. 6;25(1):228.
- Siu, F.Y., Ye, S., Lin, H., Li, S. 2018. Galactosylated PLGA nanoparticles for the oral delivery of resveratrol: Enhanced bioavailability and in vitro anti-inflammatory activity. *Int. J. Nanomed*. 13, 4133–4144.
- Springer, M., Moco, S., 2019. Resveratrol and its human metabolites-effects on metabolic health and obesity. *Nutrients* 11, 143.
- Sun X, Fu P, Xie L, Chai S, Xu Q, Zeng L, Wang X, Jiang N, Sang M. 2021. Resveratrol inhibits the progression of cervical cancer by suppressing the transcription and expression of HPV E6 and E7 genes. *Int J Mol Med*. 47(1):335-345.
- Xiong L, Lin XM, Nie JH, Ye HS, Liu J. 2021. Resveratrol and its Nanoparticle suppress Doxorubicin/Docetaxel-resistant anaplastic Thyroid Cancer Cells *in vitro* and *in vivo*. *Nanotheranostics*. 5(2):143-154.
- Chaudhary, S. Subramaniam, GM Khan, MM Abeer, Z. Qu, T. Janjua, T. Kumeria, J. Batra, A. Po pat. 2019. Encapsulation and Controlled Release of Resveratrol within Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Prostate Cancer Therapy. *Frontiers Bioeng Biotechnol*. 7:225.
- Zhang, W., Jiang, H., Chen, Y., Ren, F. 2019. Resveratrol chemosensitizes adriamycin-resistant breast cancer cells by modulating miR-122-5p. *J. Cell. Biochem*. 120, 16283–16292.
- Zhou C, Qian W, Ma J, Cheng L, Jiang Z, Yan B, Li J, Duan W, Sun L, Cao J, Wang F, Wu E, Wu Z, Ma Q, Li X. 2019. Resveratrol enhances the chemotherapeutic response and reverses the stemness induced by gemcitabine in pancreatic cancer cells via targeting SREBP1. *Cell Prolif*. 52(1):e12514.

This entry was posted on Saturday, May 27th, 2023 at 9:50 am and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.