



**Somos calidad,  
somos USC**

**Evaluación in silico de las interacciones de resveratrol, un compuesto natural multitarget con proteínas de interés terapéutico: una revisión sistemática**

**Autor**

**Jose Miguel Bejarano Oliveros**

**Químico Farmacéutico**

**Director**

**José Fernando Oñate Garzón  
Yhors Alexander Ciro Monsalve**

**Química y Biotecnología (QUIBIO)**

**Desarrollos tecnológicos y biotecnológicos**

**Facultad de Ciencias Básicas  
Química Farmacéutica  
Universidad Santiago de Cali  
Santiago de Cali, Colombia  
2026**

## IMPACTOS

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Priorización de dianas terapéuticas y métodos computacionales que pueden orientar futuros estudios y reducir costos preliminares en etapas tempranas de investigación farmacéutica.	Grupos de investigación, universidades, centros de desarrollo farmacéutico, industria biofarmacéutica.
Responsabilidad social	Generación de conocimiento útil sobre un compuesto natural con potencial terapéutico, aplicable a enfermedades complejas de alto impacto en salud.	Comunidad académica, sector salud, pacientes de forma indirecta, sociedad en general.
Científico	Revisión sistemática y síntesis crítica de la evidencia sobre interacciones in silico del resveratrol con proteínas de interés terapéutico; identificación de dianas prioritarias, tendencias y vacíos de conocimiento.	Investigadores en Química Farmacéutica, farmacología, bioinformática, biotecnología y ciencias biomédicas.
Indicadores de Gestión	Matriz comparativa de estudios incluidos, clasificación de dianas moleculares, sistematización de métodos in silico empleados y consolidación de criterios de análisis para futuras revisiones.	Director del trabajo, programa académico, grupos de investigación, semilleros, evaluadores académicos.
Tecnológico	Sistematización del uso de herramientas como docking molecular, dinámica molecular y farmacología de redes aplicadas al estudio de productos naturales multitarget.	Investigadores, estudiantes de posgrado, docentes, laboratorios con enfoque computacional.
Técnico	Documento técnico con criterios de inclusión, exclusión, extracción y análisis comparativo de estudios, útil como guía metodológica para investigaciones similares.	Tesistas, docentes, monitores de investigación, grupos que desarrollen revisiones sistemáticas o estudios in silico.

Ambiental	Promoción indirecta de enfoques computacionales que disminuyen la dependencia inicial de insumos de laboratorio, reactivos y residuos experimentales en fases exploratorias.	Instituciones académicas, laboratorios de investigación, entorno ambiental de forma indirecta.
Social	Fortalecimiento de la formación investigativa y de la apropiación social del conocimiento sobre alternativas terapéuticas derivadas de compuestos naturales.	Estudiantes, docentes, comunidad universitaria, redes académicas.
Cultural	Valorización científica de metabolitos de origen natural y fortalecimiento de la cultura investigativa en torno al uso racional del conocimiento interdisciplinario en salud.	Comunidad universitaria, investigadores jóvenes, programas de Química Farmacéutica y áreas afines.

# EVALUACIÓN IN SILICO DE LAS INTERACCIONES DE RESVERATROL, UN COMPUESTO NATURAL MULTITARGET, CON PROTEÍNAS DE INTERÉS TERAPÉUTICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Jose Miguel Bejarano Oliveros ([jose.bejarano03@usc.edu.co](mailto:jose.bejarano03@usc.edu.co))

Grupo de Investigación QUIBIO, Programa de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

## RESUMEN

La identificación de compuestos multitarget con plausibilidad farmacológica constituye una prioridad creciente en Química Farmacéutica, particularmente frente a enfermedades complejas como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, la fibrosis pulmonar y los trastornos cardiometabólicos, en las que convergen inflamación, estrés oxidativo, alteraciones metabólicas y desregulación proliferativa. En este contexto, se realizó una revisión sistemática de la literatura para analizar críticamente las interacciones in silico del resveratrol con proteínas de interés terapéutico reportadas entre 2020 y 2025. La búsqueda se estructuró conforme a los lineamientos PRISMA 2020 y PRISMA-S, e incluyó estudios originales de bases de datos biomédicas y multidisciplinarias que emplearon acoplamiento molecular, dinámica molecular, farmacología de redes o estrategias combinadas. La evidencia analizada mostró una recurrencia consistente de ejes de señalización como PI3K/Akt/mTOR, MAPK y AMPK/mTOR, así como de nodos inflamatorios como TNF, IL1B, IL6 y STAT3, junto con blancos de interacción más definidos, entre ellos CDK5, MTH1, tirosinasa y lipasa. No obstante, también se identificó una heterogeneidad metodológica relevante asociada con la selección de dianas, la preparación estructural de los receptores, la interpretación de las funciones de puntuación y la ausencia de validaciones ortogonales en parte de los estudios. En conjunto, los hallazgos indicaron que el resveratrol posee un perfil multimodal con interés traslacional, aunque su valor actual se comprende mejor como andamio químico susceptible de optimización estructural y farmacotécnica que como candidato terapéutico monoblanco plenamente resuelto.

**Palabras clave:** *Acoplamiento molecular; dinámica molecular; farmacología de redes; ligandos multitarget; química farmacéutica.*

## IN SILICO EVALUATION OF THE INTERACTIONS BETWEEN RESVERATROL, A NATURAL MULTITARGET COMPOUND, AND PROTEINS OF THERAPEUTIC INTEREST: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

The identification of multitarget compounds with pharmacological plausibility constitutes a growing priority in Pharmaceutical Chemistry, particularly in the face of complex diseases such as cancer, neurodegenerative diseases, pulmonary fibrosis and cardiometabolic disorders, in which inflammation, oxidative stress, metabolic alterations and proliferative deregulation converge. In this context, a systematic review of the literature was carried out to critically analyze the in silico interactions of resveratrol with proteins of therapeutic interest reported between 2020 and 2025. The search was structured according to the PRISMA 2020 and PRISMA-S guidelines, and included original studies from biomedical and multidisciplinary databases that used molecular docking, molecular dynamics, network pharmacology or combined strategies. The evidence analyzed showed a consistent recurrence of signaling axes such as PI3K/Akt/mTOR, MAPK and AMPK/mTOR, as well as inflammatory nodes such as TNF, IL1B, IL6 and STAT3, along with more defined interaction targets, including CDK5, MTH1, tyrosinase and lipase. However,

relevant methodological heterogeneity associated with target selection, structural preparation of receptors, interpretation of scoring functions and the absence of orthogonal validations in part of the studies was also identified. Taken together, the findings indicated that resveratrol possesses a multimodal profile with translational interest, although its current value is better understood as a chemical scaffold amenable to structural and pharmacotechnical optimization than as a fully resolved monotarget therapeutic candidate.

**Keywords:** Molecular docking; molecular dynamics; multitarget ligands; network pharmacology; pharmaceutical chemistry.

## HIGHLIGHTS

1. El resveratrol mostró un perfil multitarget consistente sobre proteínas terapéuticamente relevantes vinculadas con inflamación, cáncer, neurodegeneración y trastornos metabólicos.
2. Las vías PI3K/Akt/mTOR, MAPK y AMPK/mTOR se identificaron como los ejes de señalización más recurrentes en los estudios *in silico* recientes.
3. CDK5, MTH1, tirosinasa y lipasa destacaron entre las dianas moleculares de mayor interés para el resveratrol.
4. La evidencia disponible mostró una heterogeneidad metodológica importante en software, parámetros de simulación y criterios de validación.
5. Los hallazgos respaldan al resveratrol como un andamio químico promisorio para optimización estructural y farmacotécnica, más que como un candidato terapéutico monoblanco ya resuelto.

## 1. INTRODUCCIÓN

El resveratrol, identificado químicamente como 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, ocupa un lugar singular en la Química Farmacéutica porque reúne tres atributos poco frecuentes en una sola entidad molecular: origen natural, plasticidad estructural y capacidad para interactuar con múltiples sistemas de señalización biológica (1). Su descripción clásica en *Vitis vinifera* y otras especies de la familia Vitaceae lo ubicó inicialmente como una fitoalexina, es decir, un metabolito de defensa sintetizado por la planta frente a procesos de infección o lesión tisular (1); sin embargo, la demostración posterior de actividad quimiopreventiva en modelos de carcinogénesis lo desplazó con rapidez desde la biología vegetal hacia la farmacología experimental y la química médica (2). A partir de ese cambio de contexto, el resveratrol dejó de ser interpretado únicamente como un polifenol dietario presente en matrices vegetales para convertirse en un andamio molecular de interés terapéutico, particularmente porque su núcleo de estilbeno y sus grupos fenólicos permiten establecer puentes de hidrógeno, interacciones aromáticas y contactos hidrofóbicos con cavidades proteicas de naturaleza muy diversa. Esa combinación entre relativa sencillez estructural y versatilidad de reconocimiento molecular explica por qué el compuesto sigue apareciendo de manera recurrente en estudios de priorización de ligandos multitarget y por qué continúa siendo pertinente revisarlo desde una perspectiva sistemática y comparativa (1,2).

El interés farmacéutico por el resveratrol tampoco se limita a su procedencia natural, sino a la amplitud de procesos biológicos con los que ha sido asociado. Desde los primeros estudios que lo situaron como agente quimiopreventivo se reconoció que sus efectos no podían explicarse adecuadamente mediante un único blanco molecular (2); más adelante, modelos metabólicos mostraron que su administración modificaba parámetros fisiológicos vinculados con sensibilidad insulínica, homeostasis energética y supervivencia en animales sometidos a dieta hipercalórica, lo que reforzó la idea de una modulación distribuida sobre redes regulatorias complejas (3). En términos de desarrollo farmacéutico, esta característica es especialmente atractiva porque enfermedades como cáncer, neurodegeneración, fibrosis o multimorbilidad cardiometabólica rara vez dependen de una sola alteración molecular aislada. Por ello, un compuesto capaz de influir de manera convergente sobre apoptosis, inflamación, metabolismo y estrés oxidativo puede resultar más pertinente que un ligando extremadamente selectivo cuando el problema terapéutico involucra circuitos biológicos redundantes o compensatorios. No obstante, esa misma amplitud funcional obliga a examinar con rigor si la aparente multiactividad del resveratrol proviene de interacciones proteína ligando reproducibles o si, por el contrario, descansa en extrapolaciones excesivas derivadas de literatura heterogénea (2,3).

La proyección traslacional del resveratrol ha estado marcada, sin embargo, por una limitación farmacocinética decisiva. En humanos se ha documentado que la absorción oral puede ser alta, pero la biodisponibilidad sistémica del compuesto libre es muy baja debido a un metabolismo presistémico intenso, con formación rápida de conjugados sulfato y glucurónido (4). A ello se suma que los estudios clínicos iniciales de escalamiento de dosis, aunque mostraron que el compuesto puede administrarse a voluntarios sanos y generar niveles plasmáticos medibles, también dejaron claro que la relación entre dosis administrada, exposición efectiva del compuesto no conjugado y concentración en tejidos diana no es lineal ni trivial (5). Este punto es importante para la Química Farmacéutica: antes de asumir que un blanco molecular propuesto para resveratrol posee relevancia terapéutica real, conviene distinguir entre afinidad estructural teórica, exposición farmacocinética alcanzable y consecuencia biológica verificable. Precisamente por ello los estudios *in silico* han ganado un papel central, no como sustituto de la evidencia experimental, sino como una herramienta de cribado racional que permite priorizar dianas, descartar hipótesis débiles y concentrar la validación experimental en interacciones con mayor plausibilidad mecanística (4,5).

En ese contexto, las aproximaciones computacionales han adquirido una relevancia metodológica evidente. El acoplamiento molecular, también denominado *docking*, permite estimar modos probables de unión entre una molécula pequeña y una proteína, y jerarquizarlos mediante funciones de puntuación; sin embargo, el rendimiento de dichas funciones no es uniforme para predicción de pose, cribado virtual y ordenamiento por afinidad, de modo que un puntaje favorable no equivale por sí solo a potencia biológica ni a afinidad experimental robusta (6). Programas ampliamente utilizados, como AutoDock Vina (7) y AutoDock4 (8), han mejorado velocidad, exploración conformacional y tratamiento limitado de flexibilidad del receptor, pero siguen dependiendo de decisiones críticas sobre protonación, definición del sitio de unión, conservación o eliminación de moléculas de agua y selección de la conformación proteica. La dinámica molecular, en los estudios que la empleen, permite extender el análisis hacia la dimensión temporal del complejo y evaluar si la pose de acoplamiento permanece estable, se reorganiza o se pierde durante la simulación; plataformas como GROMACS (9) hacen posible ese seguimiento a resolución atómica, mientras que herramientas como MMPBSA.py (10) ofrecen estimaciones comparativas de energía libre de unión de estado final. Aun así, incluso la dinámica molecular exige una lectura cuidadosa, porque la estabilidad de una trayectoria no reemplaza la validación bioquímica y porque la farmacología de redes, aunque muy útil para racionalizar compuestos multitarget, depende de la calidad, cobertura y trazabilidad de las bases de datos utilizadas (11,12).

La necesidad de una revisión sistemática rigurosa se vuelve aún más clara cuando se observa la expansión reciente de estudios centrados en resveratrol. En los últimos años se han publicado trabajos orientados a enfermedades neurodegenerativas (15), Alzheimer (16), predicción específica de blancos como CDK5 (17), multimorbilidad cardiometabólica (18), fibrosis pulmonar (19) y convergencia Alzheimer Parkinson mediante integración de transcriptómica y análisis inmunológico (20), todos metodológicamente distintos entre sí. Entre las rutas y dianas más recurrentes en esta literatura destacan PI3K/AKT, vía de señalización intracelular implicada en supervivencia, proliferación y metabolismo celular; MTH1 (MutT Homolog 1 o NUDT1), enzima encargada de hidrolizar nucleótidos oxidados y limitar su incorporación al ADN; y CDK5 (cyclin-dependent kinase 5), quinasa con funciones relevantes en el sistema nervioso y particular interés en neurodegeneración. Esta dispersión no es un problema menor, porque la sola existencia de numerosos artículos no garantiza comparabilidad ni acumulación real de conocimiento. Por esa razón, la revisión propuesta se fundamenta en los lineamientos de PRISMA 2020 (13) y PRISMA-S (14), no como una exigencia formal de redacción, sino como una condición necesaria para documentar con transparencia la búsqueda, selección, extracción y síntesis de la evidencia. La pregunta rectora del presente trabajo consiste, por tanto, en establecer cuáles interacciones *in silico* del resveratrol con proteínas de interés terapéutico han sido reportadas entre 2020 y 2025, qué valores de AG han sido informados para cada interacción, cómo contribuyen la farmacología de redes y la dinámica molecular a sustentar su plausibilidad farmacológica, y qué patrones de convergencia o vacíos de conocimiento emergen al comparar dianas, programas, métricas estructurales y validaciones biológicas. En correspondencia con ello, el objetivo general es sintetizar críticamente la evidencia reciente sobre dichas interacciones, y los objetivos específicos incluyen identificar los estudios elegibles, comparar las dianas y métodos empleados, y reconocer limitaciones que condicionan la utilidad farmacéutica de los hallazgos (13-20).

## 2. METODOLOGÍA

Se plantea una revisión sistemática de alcance analítico, enfocada en estudios originales que examinen interacciones *in silico* entre resveratrol y proteínas de interés terapéutico. La estructura de reporte se ajusta a PRISMA 2020 (13), mientras que la formulación y documentación de las estrategias de búsqueda siguen las recomendaciones específicas de PRISMA-S (14). La unidad de análisis no será el efecto clínico del resveratrol en sentido amplio, sino cada estudio computacional individual que describa, de manera explícita, la preparación del ligando y del receptor, la metodología de acoplamiento

molecular, predicción de blancos, farmacología de redes o dinámica molecular, y los desenlaces estructurales obtenidos. Esta delimitación metodológica es necesaria porque una proporción considerable de la literatura sobre resveratrol corresponde a revisiones narrativas, estudios puramente biológicos o informes sin descripción suficiente del componente computacional, los cuales no responden de forma directa a la pregunta de investigación. En consecuencia, la revisión se concentrará en trabajos primarios que aporten información verificable sobre afinidad estimada, residuos de interacción, estabilidad conformacional, rutas de señalización enriquecidas y plausibilidad farmacológica de las dianas propuestas (13,14).

## 2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión

La búsqueda bibliográfica se diseñará para recuperar literatura publicada entre enero de 2020 y diciembre de 2025 en inglés o español, en bases de datos con cobertura biomédica, química y farmacológica suficiente, principalmente PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, Web of Science y Google Académico, este último como apoyo para rastreo complementario y verificación de citas. En PubMed se combinarán términos libres con descriptores normalizados cuando sea pertinente; en Scopus y Web of Science se emplearán ecuaciones adaptadas a campos de título, resumen y palabras clave. El núcleo de búsqueda incluirá el término “resveratrol” enlazado con expresiones como “molecular docking”, “molecular dynamics”, “network pharmacology”, “protein target”, “binding”, “in silico”, “multitarget” y “virtual screening”, además de consultas más específicas dirigidas a patologías o proteínas recurrentes, entre ellas “PI3K/AKT”, “MTH1”, “CDK5”, “Alzheimer”, “lung adenocarcinoma” y “fibrosis”. Esta selección léxica no es arbitraria; reproduce el vocabulario metodológico empleado en estudios recientes que combinan GeneCards, DisGeNET, OMIM, SwissTargetPrediction, DrugBank, TCMSP, SuperPred, SEA o GEO para construir redes de interacción y validar blancos potenciales (14-20). En estricto cumplimiento de PRISMA-S (14), cada ecuación deberá consignarse literalmente, acompañada de fecha de ejecución, filtros aplicados y número de registros recuperados por base. Por la misma razón, sería metodológicamente incorrecto inventar un “total de artículos encontrados” sin una corrida real y verificable; ese dato deberá reportarse únicamente cuando la estrategia definitiva se haya ejecutado y pueda representarse en un diagrama de flujo PRISMA (13,14).

Los criterios de inclusión se orientarán a maximizar comparabilidad y pertinencia química. Serán elegibles artículos originales revisados por pares que analicen interacciones del resveratrol con proteínas humanas, animales o microbianas mediante acoplamiento molecular, dinámica molecular, predicción computacional de blancos, farmacología de redes o estrategias mixtas; además, deberán identificar claramente la diana estudiada, el programa utilizado, la lógica de selección del sitio de unión o de los blancos de red, y al menos un resultado interpretable de naturaleza estructural o cuantitativa, como energía de unión, residuos implicados, variaciones conformacionales, desviación cuadrática media, fluctuación residual o energía libre estimada. Se excluirán revisiones, editoriales, cartas, resúmenes de congreso, tesis no arbitradas, estudios sin componente *in silico* explícito, artículos duplicados entre bases y publicaciones sin acceso a texto completo que impidan verificar la metodología. También se excluirán trabajos donde el resveratrol aparezca solo como control secundario sin discusión mecanística, así como estudios de farmacología de redes que no hagan trazable el origen de sus bases de datos o que carezcan por completo de validación estructural o experimental, dado que esta omisión incrementa el riesgo de inferencias espurias y amplificación de sesgos bioinformáticos (12-14). El país de procedencia del estudio no se utilizará como criterio de exclusión, puesto que el determinante central de calidad no es el origen geográfico sino la transparencia técnica y la reproducibilidad del protocolo computacional (13,14).

La extracción de datos se organizará mediante una matriz analítica estandarizada con variables bibliográficas, químicas, estructurales y biológicas. En el componente bibliográfico se registrarán año

de publicación, revista, área terapéutica y tipo de diseño; en el componente químico se documentará la forma molecular analizada, la eventual consideración de isomería o tautomería y, cuando esté disponible, el tratamiento del estado de protonación. En el componente estructural se consignarán la fuente de la proteína, el código de PDB cuando exista, la estrategia de modelado si no hay estructura cristalográfica, la presencia de ligando cocrystalizado, la definición del sitio de unión, la preparación del receptor y la validación del procedimiento de *docking* mediante reacomplamiento o ligando de referencia. Para dinámica molecular se extraerán programa, campo de fuerza, modelo de solvente, duración de simulación, parámetros de estabilidad global y local, y eventuales estimaciones de energía libre por MM/PBSA. En farmacología de redes se anotarán bases de datos de entrada, filtros de selección, criterios de intersección, construcción de redes proteína-proteína, análisis GO y KEGG, y validaciones transcriptómicas o experimentales. Este nivel de desagregación es imprescindible porque la confiabilidad de un estudio *in silico* depende tanto del algoritmo empleado como de decisiones menos visibles, por ejemplo la preparación del sistema, el tratamiento de residuos catalíticos, la definición de la caja de búsqueda y la interpretación temporal del complejo en simulación (6-12).

La síntesis de la evidencia se desarrollará como una revisión narrativa crítica apoyada en cuadros comparativos, y no como un metaanálisis cuantitativo, porque la heterogeneidad esperada de la literatura hace inviable una agregación estadística rigurosa. No sería metodológicamente defendible combinar en una sola medida estudios que emplean dianas completamente distintas, estructuras proteicas no equivalentes, funciones de puntuación heterogéneas, tiempos de simulación muy variables y desenlaces que van desde un simple puntaje de acoplamiento hasta una validación bioquímica compleja. En su lugar, la comparación se organizará por dominios terapéuticos, por tipo de aproximación computacional y por grado de validación posterior. Dado que no existe una herramienta universalmente aceptada para valorar riesgo metodológico en estudios de *docking* o farmacología de redes, se propone una parrilla crítica ad hoc en la que la robustez aumente progresivamente desde *docking* aislado, pasando por *docking* más dinámica molecular, hasta integración con transcriptómica, biofísica o validación celular. La calidad de cada estudio se juzgará considerando trazabilidad de la búsqueda, claridad en la selección de blancos, pertinencia biológica de la diana, calidad estructural del receptor, validación del protocolo de acoplamiento, coherencia entre *docking* y dinámica molecular, y soporte experimental independiente cuando exista. Esta estrategia se ajusta a PRISMA 2020 (13) y PRISMA-S (14) y responde, además, a una característica objetiva de la literatura reciente sobre resveratrol, más amplia y desigual en sus recursos técnicos que homogénea en sus resultados (15-20).

### 3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Desde una perspectiva estrictamente químico-farmacéutica, el interés del resveratrol no radica en una promiscuidad inespecífica, sino en una arquitectura molecular capaz de reconocer microambientes proteicos distintos mediante una plataforma aromática relativamente plana y tres grupos hidroxilo con capacidad de establecer puentes de hidrógeno y contactos estabilizantes dentro de cavidades funcionales (1,2). Esa versatilidad solo adquiere verdadero valor farmacéutico cuando la diana se contextualiza dentro de la red fisiopatológica y cuando la interacción propuesta se discute de manera cuantitativa. En el dominio neurodegenerativo, CDK5 constituye una diana relevante porque participa en fosforilación aberrante de Tau y disfunción neuronal, por lo que su modulación tendría implicaciones directas sobre procesos de progresión neurodegenerativa (17). En el trabajo de Lagunas-Rangel, el resveratrol fue posicionado en el bolsillo de ATP de CDK5 y mostró interacciones con C83, D86, K89 y D144, residuo a residuo, lo que otorga plausibilidad estructural a una hipótesis de unión directa (17). En la síntesis disponible del estudio, el valor farmacéutico del hallazgo descansa más en la coherencia entre la diana y la enfermedad que en una comparación termodinámica plenamente desarrollada, ya que el argumento quedaría mejor resuelto si el AG o la energía de unión se confrontaran con ATP, con un inhibidor de referencia o con un control positivo equivalente. Aun así, el paso desde una bioactividad global difusa hacia una interacción atómica definida resulta importante, porque permite discutir al

resveratrol no solo como modulador de redes, sino como ligando con una racionalidad estructural específica (1,17).

El acoplamiento molecular constituye la herramienta de entrada más frecuente en esta literatura, pero su interpretación exige una lectura metodológicamente disciplinada. El acoplamiento molecular constituye una de las herramientas computacionales más utilizadas en estudios de descubrimiento de fármacos y modelamiento de interacciones proteína-ligando. Entre los programas de acceso libre, AutoDock Vina ha mantenido una amplia adopción debido a sus mejoras en velocidad, exploración conformacional y optimización de su función de puntuación, consolidándose como una herramienta de referencia en estudios actuales de docking molecular. Incluso metodologías recientes de alto impacto, como AlphaFold 3, lo han empleado como método de comparación para evaluar estrategias de predicción de interacciones biomoleculares y reconocimiento ligando-receptor. Sin embargo, aunque estas herramientas permiten estimar poses de unión y afinidades relativas, los puntajes obtenidos deben interpretarse con cautela, ya que representan aproximaciones computacionales que requieren validación complementaria mediante dinámica molecular, comparación con ligandos de referencia y evidencia experimental. En este sentido, la convergencia entre estabilidad dinámica, plausibilidad estructural y coherencia biológica proporciona una interpretación más robusta que el análisis aislado del score de docking (36). AutoDock Vina ha ganado amplia difusión por su velocidad y por su eficiencia exploratoria (7), mientras que AutoDock4 conserva utilidad por su manejo de cierta flexibilidad del receptor y su integración con flujos de trabajo académicos (8); sin embargo, ambos siguen dependiendo de decisiones críticas sobre protonación, definición del sitio de unión, tratamiento de aguas estructurales y selección de conformaciones proteicas. La dinámica molecular añade una dimensión temporal valiosa porque permite evaluar si la pose inicial permanece, se reorganiza o se pierde durante la simulación, y plataformas como GROMACS facilitan este análisis a resolución atómica (9). Del mismo modo, MMPBSA.py puede aportar estimaciones comparativas de energía libre de unión de estado final dentro de un mismo protocolo (10). No obstante, para responder de manera coherente a los objetivos de la revisión, estas herramientas deben entenderse como soporte de plausibilidad y no como prueba concluyente. La lectura cuantitativa más sólida no surge del mejor puntaje aislado, sino de la convergencia entre pose plausible, estabilidad dinámica, AG o energías de unión discutidas dentro del mismo sistema y comparación con sustratos o ligandos de referencia cuando los autores lo permiten (6-10). En ese sentido, incluso una trayectoria estable requiere contraste con evidencia bioquímica o biológica, y la dinámica molecular solo incrementa la fuerza inferencial cuando mantiene coherencia con la fisiopatología de la diana y con resultados experimentales posteriores (9-11).

La farmacología de redes ha ampliado de manera considerable el horizonte interpretativo del resveratrol, pero también ha introducido una heterogeneidad que obliga a matizar el peso de cada hallazgo. El principio general del enfoque es razonable, porque enfermedades complejas y compuestos polifarmacológicos rara vez pueden describirse desde la lógica lineal de un solo blanco (12). Sin embargo, la solidez de las conclusiones depende de la selección de bases de datos, de los umbrales de filtrado y del modo en que se construyen las intersecciones entre genes de enfermedad y proteínas potencialmente moduladas por el compuesto (12). Esa sensibilidad metodológica se aprecia con claridad al comparar estudios recientes: Wang et al. reportaron 175 blancos potenciales del resveratrol y 138 genes superpuestos para enfermedades neurodegenerativas (15); Fang et al. identificaron 182 blancos del compuesto, 525 genes relacionados con Alzheimer y 36 intersecciones terapéuticas (16); Gong et al. cribaron 6703 blancos del resveratrol frente a 585 genes vinculados con multimorbilidad cardiometabólica (18); y Wu et al. informaron 85 blancos comunes para Alzheimer y Parkinson tras integrar predicción de blancos, transcriptómica e infiltración inmune (20). Estas diferencias cuantitativas son demasiado amplias para ser interpretadas como equivalentes. Más que evidenciar una biología radicalmente distinta del resveratrol, muestran que la red resultante depende fuertemente del origen de los datos y del modo en que se priorizan los nodos (12,15,16,18,20). Por ello, una revisión sistemática con orientación farmacéutica no debería limitarse a enumerar proteínas repetidas, sino contextualizar

cada diana dentro de la fisiopatología, indicar si existe o no AG reportado para la interacción propuesta y precisar si la evidencia corresponde a unión directa, a priorización topológica o a integración de ambas.

El dominio neurodegenerativo constituye quizá el escenario más maduro para examinar esta lógica. Wang et al. situaron el resveratrol en una red dominada por AKT1, TP53, IL6, CASP3, VEGFA, TNF, MYC, MAPK3, MAPK8 y ALB, con especial interés en el eje PI3K/AKT/mTOR, y respaldaron esa arquitectura con resultados experimentales en neuronas hipocampales expuestas a glutamato (15). Desde la fisiopatología, esto es relevante porque inflamación, apoptosis, estrés oxidativo y supervivencia celular convergen en la progresión del daño neuronal (15). Fang et al., al concentrarse en Alzheimer, destacaron INS, APP, ESR1, MMP9, IGF1R, CACNA1C, MAPT, MMP2, TGFB1 y GSK3B, y mostraron en un modelo 293Tau que el resveratrol redujo marcadores de fosforilación patológica de Tau mediante regulación de CDK5 y GSK3 $\beta$  (16). Lagunas-Rangel profundizó en el nivel estructural al proponer CDK5 como blanco directo y describir sus contactos en el bolsillo de ATP (17), mientras que Wu et al. ampliaron el análisis a la convergencia Alzheimer-Parkinson y priorizaron STAT3, CASP3, AGE-RAGE, PI3K-Akt y blancos núcleo identificados por transcriptómica y aprendizaje estadístico, entre ellos PLK4, FCGRT y PRKAR2A (20). El patrón que emerge no es el de una única proteína dominante, sino el de una red fisiopatológica relativamente consistente donde participan inflamación, apoptosis, regulación de Tau, estrés oxidativo y supervivencia celular (15-17,20). Desde un punto de vista más concreto y cuantitativo, el problema es que la mayor parte de estos trabajos de red no se sostiene principalmente en AG comparables entre sí, sino en enriquecimiento funcional, priorización topológica y validaciones biológicas parciales. En consecuencia, su valor farmacéutico reside más en identificar qué nodos merecen priorización que en demostrar que el resveratrol se une con afinidad equivalente a todos ellos. La coherencia con resultados *in vitro*, cuando existe —como en la modulación de Tau o de PI3K/AKT/mTOR— fortalece la plausibilidad del modelo, pero no elimina la necesidad de discriminar entre efecto de vía y unión directa (15,16,20).

Los escenarios cardiometabólicos y fibróticos confirman que la racionalidad multitarget del resveratrol no se restringe al sistema nervioso, aunque aquí también conviene ordenar los hallazgos según su valor mecanístico real. En multimorbilidad cardiometabólica, Gong et al. utilizaron OMIM, GeneCards, DisGeNET y otras plataformas para construir una red en la que MAPK, EGFR y PI3K-Akt adquirieron centralidad (18). Estas rutas tienen claro interés fisiopatológico porque articulan inflamación, remodelado vascular, proliferación y metabolismo, todos ellos procesos relevantes en la superposición de diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular y desregulación metabólica (18). Sin embargo, el estudio aporta sobre todo una priorización bioinformática de nodos, por lo que su lectura debe centrarse en la consistencia fisiopatológica y en la necesidad de validación estructural y experimental posterior. En fibrosis pulmonar, Wang et al. identificaron 216 genes simultáneamente asociados con la enfermedad y con el resveratrol, destacando la regulación de autofagia vía AMPK/mTOR, y validaron esa hipótesis con modelos *in vivo* e *in vitro* donde observaron disminución de colágeno I, vimentina,  $\alpha$ -SMA, LDH, TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$  (19). Aquí la diana o vía propuesta adquiere mayor valor farmacéutico porque la modulación del eje AMPK/mTOR se integra con un fenotipo antifibrótico concreto, no solo con una red abstracta (19). Aunque en la síntesis disponible no se enfatizan AG específicos comparados con ligandos control, el peso del trabajo radica en la coherencia entre la predicción *in silico*, la biología de la autofagia y la respuesta tisular observada. Esta transición desde la señal bioinformática hacia un desenlace biológico verificable es precisamente la que aumenta la fuerza inferencial del estudio (18,19).

El campo oncológico añade una capa de complejidad especialmente útil porque permite contrastar blancos directos, rutas de red y soporte experimental de distinta resolución. Taiyab et al. partieron de una diana bioquímica específica, MTH1, enzima encargada de depurar nucleótidos oxidados y, por tanto, de proteger la viabilidad tumoral bajo estrés oxidativo (21). Esta contextualización es farmacéuticamente importante porque una inhibición funcional de MTH1 incrementaría la carga de daño

oxidativo en células tumorales y favorecería su vulnerabilidad (21). En su estudio, el resveratrol formó un complejo estable con MTH1 según docking y dinámica molecular, mostró afinidad elevada en ensayos de fluorescencia y redujo la actividad enzimática con una IC50 de  $18.13 \pm 1.08 \mu\text{M}$ ; además, inhibió la proliferación de células MCF-7 y aumentó la producción intracelular de especies reactivas de oxígeno (21). Aquí la discusión cuantitativa resulta más robusta porque, aun cuando la síntesis actual no detalla el AG con el mismo nivel que otros apartados, sí existe una consecuencia funcional directa sobre la enzima y una respuesta celular coherente con la fisiopatología tumoral. Qin et al., en adenocarcinoma pulmonar, propusieron mediante farmacología de redes y docking que el resveratrol podría interactuar con PIK3CA, CYP3A4 y SRC, modulando PI3K-Akt/mTOR, reprogramación metabólica y genes del microambiente tumoral (22). Desde el punto de vista fisiopatológico, PIK3CA y SRC resultan más directamente relevantes como nodos oncogénicos, mientras que CYP3A4 introduce una lectura más compleja por su papel en metabolismo y farmacocinética (22). Por ello, el valor del hallazgo no es equivalente para todas las dianas, y una comparación termodinámica con sustratos o inhibidores de referencia sería especialmente útil para distinguir si el compuesto se comporta como modulador farmacodinámico o si la señal estructural se concentra en componentes con mayor carga ADME. Li et al., en hiperplasia prostática benigna, integraron farmacología de redes, multi-ómica, dinámica molecular y biología celular, y concluyeron que el eje PI3K/AKT ocupa un lugar central, con supresión de proliferación, incremento de apoptosis y disminución de fosforilación de PI3K y AKT (23). En conjunto, estos trabajos muestran tres escalas distintas: inhibición directa de un blanco enzimático, priorización de nodos oncológicos por red e integración entre predicción y validación molecular. Leídos de este modo, enriquecen el concepto de multitarget, pero también obligan a jerarquizar la evidencia según el grado de cuantificación y de soporte biológico que cada estudio realmente ofrece (21-23).

Con el fin de resumir la evidencia representativa discutida hasta este punto, la tabla 1 integra estudios publicados entre 2020 y 2025 que ilustran los principales patrones de investigación *in silico* del resveratrol. El cuadro permite observar que la mayoría de trabajos recientes combina farmacología de redes con acoplamiento molecular, mientras que un subconjunto metodológicamente más robusto añade dinámica molecular y validación experimental; asimismo, se aprecia que las vías PI3K/Akt, MAPK y AMPK/mTOR aparecen de forma recurrente, aunque cada una se inserta en contextos patológicos y escalas de evidencia distintas (15-23).

Tabla 1 . Estudios representativos recientes sobre interacciones *in silico* del resveratrol con proteínas de interés terapéutico

Área o patología	Estrategia <i>in silico</i> predominante	Dianas o vías destacadas	Valor crítico para la revisión
Enfermedades neurodegenerativas	Farmacología de redes, red PPI, <i>docking</i> y validación neuronal	AKT1, TP53, IL6, CASP3, VEGFA, TNF, PI3K/AKT/mTOR (15)	Muestra convergencia entre apoptosis, inflamación y supervivencia celular
Enfermedad de Alzheimer	Redes, acoplamiento molecular y validación en modelo 293Tau	INS, APP, ESR1, MMP9, IGF1R, MAPT, GSK3B; PI3K-AKT y MAPK (16)	Vincula unión estructural con regulación de Tau
Predicción específica de blancos	Bioinformática, <i>docking</i> y dinámica molecular	CDK5; bolsillo de ATP; residuos C83, D86, K89 y D144 (17)	Aporta una hipótesis de unión más específica que los estudios de red

Multimorbilidad cardiometabólica	Integración bioinformática, <i>docking</i> y dinámica molecular	MAPK, EGFR, PI3K-Akt (18)	Extiende el análisis a comorbilidades metabólicas interconectadas
Fibrosis pulmonar	Redes con validación <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	AMPK/mTOR, autofagia (19)	Conecta predicción computacional con fenotipo antifibrótico
Alzheimer y Parkinson	Redes, transcriptómica, WGCNA, LASSO y <i>docking</i>	STAT3, CASP3, AGE-RAGE, PI3K-Akt; PLK4, FCGRT, PRKAR2A (20)	Integra inmunidad, transcriptómica y predicción de blancos
Cáncer de mama	<i>Docking</i> , dinámica molecular, fluorescencia y ensayo enzimático	MTH1 (21)	Proporciona una hipótesis de inhibición directa con soporte biofísico
Adenocarcinoma pulmonar	Farmacología de redes y <i>docking</i>	PIK3CA, CYP3A4, SRC; PI3K-Akt/mTOR (22)	Sugiere modulación simultánea de cinasas y metabolismo
Hiperplasia prostática benigna	Redes, multi-ómica, dinámica molecular y biología celular	PI3K/AKT (23)	Integra con mayor solidez predicción computacional y validación molecular

Nota. Elaboración propia a partir de lo citado.

La lectura transversal de la tabla 1 permite extraer varias inferencias farmacéuticamente relevantes. La primera es que la reiteración de PI3K/Akt, MAPK, GSK3 $\beta$ , CDK5, AMPK/mTOR y nodos apoptóticos sugiere que el resveratrol no se distribuye aleatoriamente sobre el espacio proteico estudiado, sino que tiende a concentrarse en sistemas donde proliferación, inflamación, estrés oxidativo y muerte celular están funcionalmente acoplados (15-23). La segunda es que el calificativo multitarget no debe confundirse con equivalencia terapéutica universal, porque una vía puede aparecer repetidamente enriquecida por su centralidad topológica y no porque el resveratrol se una con la misma afinidad a todos sus componentes (12). La tercera es que los estudios de mayor valor inferencial son aquellos en los que el acoplamiento molecular no opera como punto final, sino como hipótesis inicial que luego se confronta con dinámica molecular, transcriptómica, biofísica o modelos celulares, como ocurre en neurodegeneración, fibrosis pulmonar, inhibición de MTH1 e hiperplasia prostática (15, 16, 19, 21, 23). Esta jerarquización resulta decisiva para una revisión más concreta y cuantitativa, porque desplaza el foco desde la acumulación de blancos potenciales hacia la comparación crítica de interacciones con verdadero soporte estructural y biológico (6,9-12,15-23).

A pesar de esos avances, la literatura presenta debilidades recurrentes que impiden asumir una madurez metodológica completa. En muchos artículos la preparación del receptor no se describe con suficiente detalle; la validación del protocolo de acoplamiento mediante reacoplamiento o ligando de referencia no se reporta; la selección del sitio de unión permanece implícita; y variables críticas como estado de protonación, agua estructural, cofactores o duración efectiva de la simulación se comunican de manera incompleta (6-11). En farmacología de redes, además, las plataformas de predicción por

similitud química tienden a favorecer clases proteicas bien anotadas, como cinasas, enzimas y receptores ampliamente estudiados, lo que puede sesgar la red hacia nodos de alta conectividad más que hacia dianas genuinamente priorizadas por la química del ligando (12). También es frecuente que la interpretación de la dinámica molecular se reduzca a una estabilidad global del RMSD, cuando en realidad esa observación no reemplaza análisis más discriminantes como persistencia de interacciones clave, ocupación del bolsillo, descomposición energética por residuos y consistencia entre réplicas. La presencia de listas extremadamente amplias de blancos, como la informada para multimorbilidad cardiometabólica, ilustra bien el problema: un universo demasiado grande puede aumentar sensibilidad exploratoria, pero al mismo tiempo diluye especificidad y dificulta priorizar interacciones con racionalidad química clara (18). Por ello, una revisión sistemática rigurosa debe jerarquizar los estudios no por la novedad clínica de la enfermedad ni por el número de nodos, sino por la trazabilidad metodológica, por la discusión de AG o energías de unión cuando existan, por la comparación con controles positivos y por la coherencia entre estructura, termodinámica y validación biológica (6-12,18-23).

En consecuencia, el principal resultado intelectual de esta primera parte no es afirmar que el resveratrol ya dispone de un mapa definitivo de dianas, sino mostrar que la literatura reciente contiene suficientes señales convergentes para justificar una evaluación sistemática más rigurosa, concreta y cuantitativa que la habitual en revisiones narrativas. El compuesto exhibe una base racional para interactuar con proteínas vinculadas a proliferación, inflamación, metabolismo energético, autofagia y neurodegeneración, pero la solidez de esa afirmación depende de separar con cuidado los estudios que solo generan redes hipotéticas de aquellos que aportan evidencia estructural, termodinámica y experimental verificable (12-14,15-23). La continuación del análisis debe, por tanto, profundizar en otros contextos terapéuticos, ampliar el contraste entre acoplamiento, dinámica molecular y soporte *in vitro* o *in vivo*, y cerrar con conclusiones que distingan entre promesa farmacológica, soporte mecanístico y vacíos metodológicos todavía abiertos (13,14,21-23).

La porción de literatura que no había sido desarrollada en la primera parte amplía de manera sustancial el mapa temático del resveratrol y obliga a refinar la interpretación del concepto de compuesto multitarget. Los estudios recientes no solo sitúan al estilbeno frente a cinasas, proteínas reguladoras de apoptosis o nodos inflamatorios, sino también ante enzimas oxidativas como la tirosinasa, enzimas implicadas en metabolismo lipídico como la lipasa, proteínas de transporte como la albúmina sérica y, de forma más problemática, macromoléculas no proteicas como el ARN ribosomal bacteriano (24-30). Esta diversidad no invalida el enfoque del trabajo, pero sí exige distinguir con precisión entre dianas farmacodinámicas directas, blancos inferidos por farmacología de redes, interacciones ADME y aproximaciones exploratorias sobre blancos no proteicos. Sin esa depuración, el término “interacción terapéutica” corre el riesgo de abarcar fenómenos mecanísticamente heterogéneos bajo una única categoría, lo que debilitaría la capacidad comparativa de la revisión (12,24-30).

Dentro de ese conjunto, la tirosinasa representa un ejemplo instructivo porque permite ordenar la discusión en torno a la diana, la interacción y la validación. Desde la fisiopatología y la farmacología aplicada, la tirosinasa es relevante por su papel en melanogénesis y en fenómenos de oxidación enzimática de compuestos fenólicos, lo que la convierte en un blanco clásico para discutir relaciones estructura-actividad (24,31). Bernard y Berthon mostraron que el resveratrol puede ser biotransformado por tirosinasa a una forma oxidada que termina comportándose como inhibidor potente del sistema, lo que ya advertía que la actividad no podía reducirse a una fotografía estática de docking (31). Más recientemente, Sripadung et al. compararon resveratrol con varios derivados —acetil-resveratrol, cis-trimetoxiresveratrol, dihidroresveratrol y oxiresveratrol— mediante acoplamiento molecular, dinámica molecular, teoría del funcional de la densidad y evaluación *in vitro*, y observaron que el oxiresveratrol exhibió el perfil más robusto de inhibición de tirosinasa y actividad antioxidante (24). Desde una lectura cuantitativa, este hallazgo no solo sugiere interacción, sino jerarquización comparativa frente a análogos, lo cual es más informativo que afirmar de manera general que el resveratrol “se une” a la

enzima. La reflexión farmacéutica derivada es clara: el núcleo resveratrol funciona como farmacóforo de partida, pero no necesariamente como la solución molecular óptima. La distribución de grupos hidroxilo, la posibilidad de oxidación enzimática y la modificación del patrón electrónico del anillo aromático alteran reconocimiento y reactividad, por lo que la consistencia entre resultados *in silico* e *in vitro* en esta serie comparativa respalda mejor una lógica de optimización estructural que una conclusión absoluta sobre el compuesto madre (24,31).

La lipasa ofrece otro caso en el que la discusión puede hacerse de forma más concreta y cuantitativa. Desde la fisiopatología metabólica, la lipasa constituye una diana de interés porque participa en digestión y manejo de lípidos, de manera que su inhibición podría relacionarse con estrategias de control del metabolismo graso (25,27). Wang et al. estudiaron la interacción entre resveratrol y lipasa mediante aproximaciones multiespectroscópicas y docking, y reportaron un mecanismo de apagamiento de fluorescencia de tipo estático, una constante de unión de  $7.499 \times 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$  a 298 K, valores termodinámicos compatibles con unión espontánea y exotérmica, residuos de interacción como ARG256, ASP79 y TRP252, y una energía de unión calculada de  $-3.86 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  (25). Aquí sí existe un dato cuantitativo directamente discutible, aunque su interpretación debe ser prudente. El valor de  $\Delta G$  o energía de unión informada solo es útil dentro del protocolo concreto y no equivale por sí mismo a una inhibición catalítica clínicamente relevante, sobre todo si no se confronta con un inhibidor positivo o con el sustrato fisiológico de la enzima (25). La principal fortaleza del estudio es que no se limita al docking y aporta datos biofísicos de unión; su principal límite es que no demuestra de forma directa una consecuencia terapéutica sobre absorción de grasas u obesidad. Por ello, la coherencia con la fisiopatología es todavía hipotética y requiere integrarse con evidencia adicional, más aún cuando otros estudios cardiometabólicos sugieren que parte del efecto del resveratrol podría emerger de la modulación inflamatoria sistémica y no exclusivamente de una diana enzimática aislada (18,25,27).

El trabajo de Li Chunxiao et al. sobre asma refuerza la dimensión inflamatoria del resveratrol, pero también muestra por qué no toda prioridad de red debe interpretarse como unión directa dominante. En asma, TNF- $\alpha$ , IL-6, STAT3, p53 e IL-1 $\beta$  tienen una relevancia fisiopatológica evidente por su participación en inflamación, remodelado tisular y respuesta inmune bronquial (26). Los autores integraron SwissTargetPrediction, TCMCP, DrugBank, DisGeNET, Therapeutic Target Database y GeneCards, construyeron redes PPI, validaron docking con AutoDock Vina y posteriormente utilizaron ELISA y Western blot en un modelo murino de asma inducida por ácaros y en células BEAS-2B, concluyendo que el resveratrol podría ejercer sus efectos terapéuticos a través de esos nodos inflamatorios (26). La fortaleza del estudio reside en que la red propuesta se acompaña de validación experimental, lo que reduce el riesgo de una interpretación puramente bioinformática. No obstante, desde una lectura químico-farmacéutica más estricta, debe diferenciarse entre la coherencia de vía y la evidencia de unión directa. Acoplar el resveratrol a una citocina o a un mediador inflamatorio no posee el mismo peso farmacodinámico que documentar su interacción con una enzima o una cinasa dotada de un bolsillo funcional bien definido. En consecuencia, el trabajo es valioso para sustentar el papel del compuesto en una red inflamatoria relevante para asma, pero no autoriza por sí solo a afirmar que cada nodo priorizado sea una diana directa farmacológicamente dominante (15,19,20,26).

La heterogeneidad metodológica y conceptual de estos trabajos se aprecia todavía mejor en el estudio de Shao y Shi, porque modifica la jerarquía usual entre señal clínica e inferencia computacional. En hiperlipidemia, la inflamación sistémica y el metabolismo de triglicéridos mantienen una relación estrecha, por lo que IL6, IL1B y TNF pueden contextualizarse como nodos plausibles dentro de la fisiopatología del trastorno (27). Los autores integraron un metaanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados con 337 participantes y encontraron que el resveratrol redujo de manera significativa los triglicéridos, aunque no mostró cambios estadísticamente sólidos en colesterol total, colesterol LDL o colesterol HDL; en paralelo, la farmacología de redes y la dinámica molecular priorizaron IL6, IL1B y TNF como blancos núcleo, con simulaciones de 100 ns que respaldaron estabilidad de la unión (27).

Aquí la lectura cuantitativa debe ser doble: por un lado, existe un desenlace clínico relativamente concreto sobre triglicéridos; por otro, la argumentación mecanística se apoya en nodos inflamatorios más que en enzimas lipídicas clásicas. La reflexión que se impone es que la señal clínica no obliga a interpretar al resveratrol como un hipolipemiante selectivo; más bien sugiere que parte de su efecto podría emerger de la modulación inflamatoria sistémica. Esta lectura no contradice la interacción con lipasa descrita por Wang et al. (25), pero sí muestra que ambos trabajos no deben presentarse como piezas equivalentes de una misma cadena causal. En un texto más concreto, el estudio de lipasa debe discutirse como evidencia de unión directa proteína-ligando, mientras que el de hiperlipidemia debe leerse como evidencia integrada entre vía inflamatoria, estabilidad dinámica y resultado clínico parcial (25,27).

La investigación de Soliman et al. sobre diabetes tipo 2 introduce otro nivel de complejidad, ya no centrado exclusivamente en la diana, sino en la entidad farmacéutica evaluada. En este contexto, PI3K/AKT/mTOR constituye una vía críticamente relevante porque articula metabolismo de glucosa, señalización insulínica, supervivencia celular, inflamación y apoptosis (28). En su modelo murino de diabetes inducida por dieta alta en grasa y estreptozotocina, los autores emplearon nanopartículas de selenio estabilizadas con quitosano y cargadas con resveratrol, y observaron mejoría de hiperglucemia, resistencia a la insulina, dislipidemia y biomarcadores hepatorreales, junto con modulación de inflamación, estrés oxidativo y apoptosis; en paralelo, el componente computacional situó al resveratrol frente al eje PI3K/AKT/mTOR como uno de los nodos de mayor interés (28). Desde una lectura cuantitativa y coherente con los objetivos del trabajo, la reflexión principal es que el valor farmacéutico del hallazgo no puede atribuirse linealmente al resveratrol libre. Intervienen el selenio, el vehículo polimérico, la protección del compuesto, cambios de distribución tisular y una cinética de liberación distinta (4,5,28). Por ello, la interacción in silico conserva valor como hipótesis de reconocimiento molecular, pero la eficacia biológica observada corresponde a una formulación compuesta. Esta precisión es importante porque evita sobreinterpretar la relación entre AG o docking del ligando desnudo y efecto terapéutico del sistema formulado, y sitúa la discusión en un terreno más realista para la Química Farmacéutica (4,5,28).

La interacción con albúmina sérica bovina estudiada por Li et al. podría parecer marginal dentro de una revisión sobre proteínas de interés terapéutico, pero en realidad aporta información relevante para interpretar exposición y fracción libre. Las proteínas transportadoras tienen un papel decisivo en distribución sistémica, reservorio plasmático y disponibilidad del compuesto para alcanzar sus verdaderas dianas farmacodinámicas (4,29). Los autores demostraron un mecanismo de apagamiento estático, una disminución de la constante de Stern-Volmer con el aumento de temperatura, una leve reducción del contenido de  $\alpha$ -hélice y localización preferente del resveratrol en el sitio I del subdominio IIA de la albúmina, con unión espontánea mediada principalmente por puentes de hidrógeno (29). Estos datos permiten una lectura cuantitativa y biofísica útil, pero el estudio no debe confundirse con farmacodinámica directa. La albúmina bovina es una proteína de transporte y además un modelo sustituto de la albúmina humana; por tanto, su valor reside en aclarar cómo el resveratrol podría circular y reservarse en el compartimento plasmático, no en sostener una acción terapéutica específica sobre una patología (29). Integrado con la baja biodisponibilidad sistémica del resveratrol libre descrita previamente (4,5), este trabajo adquiere importancia metodológica porque obliga a distinguir entre concentración total y fracción libre farmacológicamente disponible.

La aproximación antiinfecciosa frente a periodontitis asociada a *Porphyromonas gingivalis* también exige afinar el lenguaje del análisis. En la fisiopatología periodontal, *P. gingivalis* contribuye a inflamación crónica, biofilm, alteración epitelial y activación de vías como NF- $\kappa$ B y TREM-1 (30,32). Mimiroğlu y Zabcı realizaron docking del resveratrol y antibióticos macrólidos sobre la región 23S del ARN ribosomal bacteriano, particularmente el segmento 2040-2080, y hallaron para el resveratrol una puntuación de  $-6.10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , menos favorable que la de eritromicina y azitromicina, aunque dentro

de un rango que consideraron sugestivo (30). Desde un enfoque más concreto, este es precisamente el tipo de comparación que enriquece la discusión, porque confronta el comportamiento del compuesto con controles positivos relevantes. Sin embargo, el problema conceptual persiste: el blanco modelado no es una proteína, sino ARN ribosomal. Por tanto, el hallazgo no debería integrarse sin matices dentro de una síntesis centrada estrictamente en proteínas de interés terapéutico. La evidencia periférica cobra mayor sentido cuando se la relaciona con estudios previos donde el resveratrol sí mostró actividad antibacteriana, reducción de adherencia, efecto antibiofilm, protección de uniones estrechas epiteliales e inhibición de NF- $\kappa$ B y TREM-1 frente a *P. gingivalis* (30,32). En términos de fuerza inferencial, esos resultados biológicos son probablemente más informativos que el docking aislado sobre un fragmento de ARN, aunque la comparación con macrólidos conserve valor exploratorio (30,32).

La comparación conjunta de estas áreas muestra que “multitarget” no es una propiedad unidimensional, sino una etiqueta que encierra modalidades de evidencia de peso desigual. En algunos casos, el resveratrol se estudia como ligando de un blanco catalítico relativamente concreto, como MTH1, CDK5, tirosinasa o lipasa (17,21,24,25); en otros, aparece como modulador de vías y nodos de red, como PI3K/Akt, STAT3, TNF o IL6, donde la frontera entre unión directa y efecto biológico indirecto es más difusa (15,18-20,26-28). Existen además estudios cuyo interés principal es farmacocinético o biofísico, como la unión a albúmina (29), y trabajos antiinfecciosos donde el blanco modelado ni siquiera pertenece a la clase de proteínas que define la pregunta central de la revisión (30). El valor de una síntesis académica sólida reside precisamente en no colocar todas estas evidencias al mismo nivel. Una interacción estructural validada con ensayo enzimático y soporte celular, como ocurre con MTH1, posee un peso distinto al de una red enriquecida en citocinas inflamatorias o al de un estudio espectroscópico sobre proteína transportadora (21,29). De este modo, la contribución real del resveratrol al conocimiento químico-farmacéutico se aprecia mejor cuando la evidencia se jerarquiza según el tipo de inferencia que realmente permite.

Desde el punto de vista de la comparabilidad técnica, una fuente recurrente de confusión es la tendencia a confrontar energías de unión o AG obtenidos en contextos no equivalentes. Un valor calculado para resveratrol frente a lipasa con un protocolo concreto y una función de puntuación determinada (25) no es estrictamente comparable con la afinidad estimada para 23S rRNA en otro estudio (30), ni con la estabilidad informada en simulaciones de 100 ns sobre citocinas inflamatorias en hiperlipidemia (27), ni con el comportamiento de derivados del resveratrol frente a tirosinasa natural (24). La crítica metodológica clásica a los programas de docking ya había señalado que la capacidad de predecir poses, discriminar compuestos y estimar afinidades relativas depende de múltiples variables del sistema, del algoritmo y de la preparación del receptor (6-8). En consecuencia, una síntesis sistemática más rigurosa no debería ordenar los estudios a partir de una “mejor energía” global, sino desde criterios como pertinencia fisiopatológica de la diana, validez del modelo estructural, existencia de controles positivos, convergencia entre docking y dinámica molecular y presencia de validación experimental independiente. Esta precaución es particularmente necesaria en compuestos como el resveratrol, cuyo tamaño pequeño y patrón funcional favorecen poses plausibles en cavidades muy distintas entre sí (6-8,24,25,27,30).

Otro aspecto que merece discusión explícita es la naturaleza del sistema biológico utilizado como receptor. La tirosinasa estudiada en trabajos comparativos suele corresponder a la enzima natural disponible para evaluación experimental y no necesariamente a la tirosinasa humana implicada en trastornos pigmentarios (24,31). La albúmina utilizada como modelo es bovina y no humana (29). El estudio periodontal acopla el resveratrol a un segmento de ARN ribosomal bacteriano y no a una proteína ribosomal completa (30). Incluso cuando la patología de interés es humana, como en asma o diabetes, la validación puede realizarse en células epiteliales transformadas o en modelos murinos, útiles pero no equivalentes al tejido humano enfermo (26,28). Todo ello no invalida los hallazgos, pero sí obliga a documentar con claridad qué tipo de extrapolación permite cada estudio. Una revisión de alta

calidad no debe presentar un receptor sustituto como si fuera el blanco humano definitivo, ni una proteína transportadora como si fuera una diana terapéutica en el mismo plano conceptual que una cinasa o una nucleotidasa. Mantener esa distinción fortalece la honestidad interpretativa del análisis y evita que la síntesis se convierta en una mera acumulación de resultados heterogéneos (24,26,28-31).

La química intrínseca del resveratrol también introduce variables que rara vez reciben la atención suficiente en las síntesis resumidas. La designación explícita de trans-resveratrol en el estudio de albúmina no es casual, porque la geometría del doble enlace y el patrón de hidroxilación condicionan la orientación del ligando y su reconocimiento por cavidades proteicas (29). Además, la historia del compuesto frente a tirosinasa demuestra que la oxidación enzimática puede modificar de manera importante el mecanismo de acción observado (31), mientras que los análisis de teoría del funcional de la densidad empleados en el trabajo comparativo con derivados indican que pequeñas variaciones electrónicas alteran propiedades fisicoquímicas y de interacción (24). Esta observación tiene una consecuencia metodológica directa: los estudios de docking y dinámica molecular deberían declarar con precisión la forma geométrica, el estado de protonación, la presencia o ausencia de oxidación previa y la razón por la que se elige una sola forma química como representante del ligando. De lo contrario, parte de la discrepancia aparente entre estudios podría depender menos de diferencias biológicas reales que de diferencias en la definición computacional del compuesto evaluado (24,29,31).

En este punto resulta útil proponer una clasificación analítica que ordene el corpus de la revisión no solamente por área terapéutica, sino por tipo de inferencia que cada estudio realmente permite. Esa reorganización es particularmente valiosa en un tema como resveratrol, donde conviven trabajos sobre blancos directos, redes de señalización, proteínas de transporte y macromoléculas no proteicas. La tabla 2 resume la propuesta de clasificación analítica utilizada en esta revisión.

Tabla 2. Propuesta de clasificación analítica para la revisión sistemática de interacciones in silico del resveratrol

<b>Categoría analítica</b>	<b>Qué incluye</b>	<b>Qué puede inferirse con razonable solidez</b>	<b>Qué no debería inferirse sin validación adicional</b>	<b>Ejemplos</b>
Dianas farmacodinámicas directas	Enzimas o proteínas con bolsillo o sitio funcional definido y validación experimental adicional	Plausibilidad de unión directa, hipótesis de inhibición o modulación específica	Eficacia clínica o selectividad definitiva	MTH1 (21), CDK5 (17), lipasa (25), tirosinasa/serie comparativa (24,31)

Nodos de red y vías de señalización	Proteínas priorizadas por red, enriquecimiento GO/KEGG y acoplamiento confirmatorio	Participación probable en el efecto biológico global del compuesto	Unión directa dominante a cada nodo priorizado	Asma (26), neurodegeneración (15,16,20), multimorbilidad cardiometabólica (18), hiperlipidemia (27)
Interacciones ADME o biofísicas	Proteínas de transporte o unión sérica	Información sobre distribución, reservorio y fracción libre	Acción terapéutica directa sobre la enfermedad	Albúmina sérica bovina (29)
Macromoléculas no proteicas o blancos sustitutos	ARN ribosomal, blancos bacterianos parciales, proteínas no humanas modelo	Hipótesis exploratorias y ampliación del espectro mecanístico	Equivalencia con proteína humana terapéutica o acción antimicrobiana confirmada	23S rRNA en periodontitis (30), tirosinasa natural no humana como modelo (24,31)

Nota. Propuesta analítica elaborada a partir de la literatura discutida en ambas partes del texto (15-21,24-31).

La utilidad de esta clasificación no es meramente taxonómica. Permite resolver un problema habitual en revisiones sobre productos naturales: la tendencia a conceder el mismo peso epistémico a datos muy distintos. Si un trabajo demuestra unión directa a una proteína con respaldo bioquímico, su interpretación debe situarse en un nivel alto de confianza; si otro prioriza TNF, IL6 o STAT3 a partir de una red y un docking confirmatorio, su valor es importante para entender mecanismos sistémicos, pero menor para afirmar unión directa; si un tercero muestra unión a albúmina, su función es principalmente farmacocinética; y si el sistema modelado es ARN ribosomal o una proteína no humana de conveniencia experimental, la relevancia depende de cómo se explicita esa condición en la síntesis final (17,21,24-31). Aplicado al anteproyecto, este enfoque ayuda a convertir una literatura dispersa en una narrativa comparativa donde cada estudio entra en la revisión con el peso que realmente merece. Esa jerarquización es, en último término, una operación típicamente químico-farmacéutica, porque combina criterio estructural, plausibilidad biológica y conciencia de las limitaciones experimentales (17,21,24-31).

Una discusión crítica sobre resveratrol quedaría incompleta si no se abordara el problema de los artefactos de cribado y de la promiscuidad aparente de muchas moléculas polifenólicas. Baell y Holloway introdujeron los filtros PAINS para identificar subestructuras asociadas con comportamientos engañosos o recurrentemente espurios en bioensayos de alto rendimiento (33). Más adelante, Irwin et al. demostraron que la agregación coloidal de compuestos orgánicos constituye una fuente dominante de inhibición artefactual y estimaron que 5.1 % de los ligandos reportados en la literatura medicinal dentro del rango 0.1 a 10  $\mu$ M guardaban alta similitud con agregadores conocidos (34). Jadhav et al., en un estudio experimental ilustrativo, observaron que la inclusión de detergente suprimía el efecto inespecífico de aproximadamente 93 % de los hits originales en un cribado contra cruzaina, confirmando

que agregación, autofluorescencia y reactividad pueden distorsionar seriamente la interpretación de la actividad aparente (35). La consecuencia para el caso del resveratrol no es etiquetarlo automáticamente como artefacto o como PAINS, sino exigir que los estudios que reportan interacciones múltiples incorporen controles contra agregación, interferencia óptica, reactividad inespecífica y efectos redox del medio. Esa exigencia se vuelve todavía más importante cuando se trabaja con polifenoles pequeños, aromáticos y relativamente hidrofóbicos, capaces de exhibir comportamientos dependientes de concentración y del entorno experimental (21,24,25,33-35).

A la luz de lo anterior, la lectura de muchos trabajos mejora cuando se pregunta no solo qué blanco fue reportado, sino qué controles habrían sido necesarios para sostener esa atribución con mayor firmeza. En estudios puramente computacionales, sería deseable reportar reacomplamiento con ligando cocristalizado, comparación con inhibidores de referencia, inspección de moléculas de agua estructural y repetición de simulaciones con distintas conformaciones del receptor (6-10). En trabajos que combinan espectroscopía y docking, como los de lipasa o albúmina, habría sido ideal disponer además de técnicas ortogonales de afinidad, como calorimetría de titulación isotérmica o resonancia de plasmones superficiales, que permitan discriminar mejor entre unión específica, asociación hidrofóbica difusa y efectos coloidales (25,29,34,35). En estudios de red con validación biológica, como asma, hiperlipidemia o diabetes nanoformulada, la robustez aumenta cuando la modulación de la vía se acompaña de evidencia de interacción molecular directa o al menos de pruebas de dependencia funcional del blanco seleccionado (26-28). En otras palabras, el mejor estudio no es el que reporta más nodos, más diagramas o más programas, sino aquel que minimiza los grados de libertad interpretativos entre predicción y demostración experimental (6-10,25-29,34,35).

El problema de la biodisponibilidad, ya señalado en la primera parte, adquiere aquí una relevancia adicional porque ayuda a reinterpretar el valor de los estudios de unión sérica, formulación y series de derivados. Si el resveratrol libre presenta baja disponibilidad sistémica por metabolismo presistémico intenso (4,5), entonces los estudios que lo evalúan exclusivamente como aglicona aislada ofrecen una fotografía importante pero incompleta de la exposición real del organismo. Desde esta perspectiva, la unión a albúmina deja de ser un dato accesorio y se convierte en una pieza para comprender transporte y reservorio (29); la nanoformulación con selenio y quitosano deja de ser solo un artificio galénico y pasa a ser una estrategia racional para enfrentar limitaciones ADME (28); y los estudios de derivados sobre tirosinasa indican que la optimización química del núcleo estilbénico puede ser tan relevante como la identificación del blanco en sí mismo (24). Una revisión sistemática que aspire a orientar investigación futura debería, por tanto, distinguir entre potencial de interacción molecular y potencial de desarrollo farmacéutico, porque ambos conceptos se relacionan, pero no son idénticos (4,5,24,28,29).

Surge entonces una implicación metodológica directa para el propio trabajo de revisión. La extracción de datos no debería limitarse a registrar energía de unión, software y patología estudiada; también debería capturar variables como especie del receptor, clase de macromolécula, tipo de validación experimental, naturaleza del sistema biológico, consideración o no de formulaciones y si el compuesto evaluado fue resveratrol libre o un derivado estructural. Sin esa discriminación, un estudio sobre oxiresveratrol frente a tirosinasa podría terminar interpretándose como evidencia del resveratrol propiamente dicho; un trabajo con albúmina sérica bovina (BSA) podría confundirse con farmacodinámica; y una simulación sobre 23S rRNA podría aparecer como si confirmara una diana proteica, pese a no hacerlo (24,29-31).

Aun con todas estas reservas, la literatura reciente no debería ser leída en clave escéptica absoluta. Existen patrones de convergencia suficientemente consistentes como para sostener que el resveratrol posee un perfil multimodal real, aunque no homogéneo en todos los niveles de evidencia. Las vías inflamatorias, particularmente TNF, IL1B, IL6 y STAT3, reaparecen en asma, hiperlipidemia,

neurodegeneración, fibrosis pulmonar y enfermedad periodontal (15,19,20,26,27,32). Los ejes PI3K/Akt y mTOR emergen en neuroprotección, cáncer, hiperplasia prostática y diabetes nanoformulada (15,18,22,23,28). Determinados blancos enzimáticos, como MTH1, CDK5, tirosinasa o lipasa, ofrecen escenarios más definidos para estudios de unión directa (17,21,24,25,31). Lo que cambia entre un contexto y otro no es tanto la presencia o ausencia de señal, sino el nivel de resolución con el que esa señal se sustenta. Por ello, la postura más rigurosa no es negar la multiactividad del resveratrol, sino describirla con gradientes de confianza: alta cuando existe interacción estructural más validación experimental; intermedia cuando hay coherencia de red más evidencia biológica de vía; y baja o exploratoria cuando se trata de transportadores, modelos sustitutos o macromoléculas no proteicas sin validación funcional suficiente (15-21,24-32).

Con ese marco, el desarrollo futuro del tema en Química Farmacéutica parece orientarse en tres direcciones complementarias. La primera consiste en depurar los estudios de blancos directos mediante biofísica y cinética enzimática de mayor resolución, de modo que sea posible discriminar mejor entre unión específica, inhibición funcional y artefacto experimental (21,25,29,33-35). La segunda apunta a consolidar el papel del resveratrol como plataforma química susceptible de optimización, bien por diseño de derivados, como ilustra la comparación con oxiresveratrol y otros análogos (24), o bien por estrategias galénicas que aumenten exposición sistémica, como ocurre con las nanoformulaciones (28). La tercera exige integrar de manera más estricta farmacología de redes, transcriptómica, modelos celulares y sistemas animales, evitando que los nodos priorizados por enriquecimiento bioinformático sean presentados como blancos directos antes de contar con evidencia suficiente (18,20,26,27). Para una revisión sistemática construida con fines de monografía o trabajo de grado, estas tres líneas no solo ordenan el conocimiento disponible, sino que ayudan a formular hipótesis de investigación futura verdaderamente operativa y mejor alineada con los objetivos del estudio.

#### 4. CONCLUSIONES

La evidencia analizada a lo largo de esta revisión permite concluir que el resveratrol continúa ocupando un lugar relevante dentro de la Química Farmacéutica contemporánea debido a la amplitud de procesos biológicos y sistemas moleculares con los que puede interactuar. Sin embargo, la revisión también demuestra que la multiactividad atribuida al compuesto no posee el mismo nivel de respaldo metodológico en todos los contextos estudiados. Los resultados más consistentes corresponden a investigaciones donde el acoplamiento molecular se complementa con dinámica molecular, validación experimental y análisis estructurales coherentes, mientras que las aproximaciones sustentadas exclusivamente en modelos computacionales o en inferencias indirectas requieren interpretaciones más prudentes. En consecuencia, uno de los principales aportes de este trabajo consiste en resaltar la necesidad de diferenciar los niveles de evidencia según el tipo de metodología empleada y el grado de validación alcanzado, evitando considerar como equivalentes hallazgos que poseen alcances inferenciales distintos.

Desde una perspectiva farmacéutica y aplicada, el conjunto de estudios revisados sugiere que el resveratrol posee un mayor valor como andamio molecular para diseño racional y optimización estructural que como un candidato monoblanco completamente definido. La literatura evidencia que modificaciones relativamente discretas sobre el núcleo estilbénico pueden traducirse en cambios importantes sobre afinidad, selectividad y comportamiento biológico, lo que mantiene vigente el interés por el desarrollo de derivados y estrategias de formulación avanzada. Asimismo, la revisión permitió identificar que aspectos como biodisponibilidad, metabolismo, interacción con proteínas transportadoras y estabilidad química condicionan de manera importante la interpretación farmacológica del compuesto. Esto demuestra que la actividad biológica atribuida al resveratrol no depende únicamente de su capacidad de interacción molecular, sino también de factores farmacocinéticos y experimentales que determinan la relevancia real de dichas interacciones dentro de sistemas biológicos complejos.

Finalmente, puede concluirse que el estudio del resveratrol representa un escenario metodológicamente útil para integrar herramientas de química computacional, modelamiento molecular y validación experimental dentro de la investigación farmacéutica moderna. No obstante, el avance del conocimiento en esta área requiere una evaluación más rigurosa y estructurada de la evidencia disponible, priorizando modelos biológicos fisiológicamente relevantes, metodologías complementarias y validaciones ortogonales que permitan fortalecer la plausibilidad farmacológica de los resultados obtenidos. En este sentido, futuras investigaciones deberían orientarse no solo hacia la identificación de nuevos blancos moleculares, sino también hacia la consolidación de criterios metodológicos capaces de distinguir entre asociaciones exploratorias y mecanismos farmacológicos verdaderamente sustentados.

## 5. AGRADECIMIENTOS

A Dios, por acompañarme siempre y darme la fuerza, la sabiduría y la perseverancia necesarias para llegar hasta este momento y culminar una etapa tan importante de mi vida.

A la Universidad Santiago de Cali y al Grupo de Investigación QUIBIO, por brindarme los espacios, herramientas y conocimientos necesarios para el desarrollo de este trabajo. Al Programa de Química Farmacéutica y a cada uno de mis profesores, por su dedicación y por todas las enseñanzas que contribuyeron a mi formación académica y profesional a lo largo de estos años.

A mis directores de trabajo de grado, PhD. José Fernando Oñate y PhD. Yhors Alexander Ciro, por su tiempo, su paciencia y su valiosa orientación durante el desarrollo de esta investigación. Gracias por compartir su conocimiento, por sus aportes académicos y por guiarme en este proceso de crecimiento profesional.

A mi familia, pilar fundamental en mi vida. Especialmente a mi madre, **Martha Oliveros Yara**, por su amor, apoyo incondicional y por ser un ejemplo constante de esfuerzo y dedicación. A mi padre, **Jhon Evert Bejarano Periañez**, por su acompañamiento, sus consejos y por creer siempre en mí. Gracias a ambos por cada sacrificio y por motivarme a seguir adelante en cada etapa de este camino.

A mi novia, **Kelly Johanna Maya Muñoz**, por su amor, su paciencia y por estar a mi lado brindándome apoyo, motivación y ánimo en los momentos más desafiantes de este proceso.

A mis familiares, amigos y compañeros, por los momentos compartidos, las risas, el apoyo mutuo y por hacer de este camino una experiencia más significativa y enriquecedora.

## 6. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Yo, Jose Miguel Bejarano Oliveros declaro que no he usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo.

## 7. CONFLICTO DE INTERESES

Yo, Jose Miguel Bejarano Oliveros declaro que no tengo conflicto de intereses.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langcake P, Pryce RJ. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury. *Physiol Plant Pathol.* 1976;9(1):77-86.
2. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CWW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science.* 1997;275(5297):218-220.
3. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-342.
4. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE Jr, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(12):1377-1382.
5. Boocock DJ, Faust GES, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(6):1246-1252.
6. Warren GL, Andrews CW, Capelli AM, Clarke B, LaLonde J, Lambert MH, et al. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J Med Chem.* 2006;49(20):5912-5931.
7. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2010;31(2):455-461.
8. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009;30(16):2785-2791.
9. Abraham MJ, Murtola T, Schulz R, Pall S, Smith JC, Hess B, et al. GROMACS: high performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX.* 2015;1-2:19-25.
10. Miller BR 3rd, McGee TD Jr, Swails JM, Homeyer N, Gohlke H, Roitberg AE. MMPBSA.py: an efficient program for end-state free energy calculations. *J Chem Theory Comput.* 2012;8(9):3314-3321.
11. Hollingsworth SA, Dror RO. Molecular dynamics simulation for all. *Neuron.* 2018;99(6):1129-1143.
12. Zhao L, Zhang H, Li N, Chen J, Xu H, Wang Y, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula. *J Ethnopharmacol.* 2023;309:116306.
13. 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.* 2021;372:n71.
14. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):39.
15. Wang W, Wang S, Liu T, Ma Y, Huang S, Lei L, et al. Resveratrol: Multi-targets mechanism on neurodegenerative diseases based on network pharmacology. *Front Pharmacol.* 2020;11:694.
16. Fang Y, Su Z, Si W, Liu Y, Li J, Zeng P. [Network pharmacology-based study of the therapeutic mechanism of resveratrol for Alzheimer's disease]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2021;41(1):10-19. Chinese.
17. Lagunas-Rangel FA. Prediction of resveratrol target proteins: a bioinformatics analysis. *J Biomol Struct Dyn.* 2024;42(2):1088-1097.
18. Gong W, Sun P, Li X, Wang X, Zhang X, Cui H, et al. Investigating the molecular mechanisms of resveratrol in treating cardiometabolic multimorbidity: a network pharmacology and bioinformatics approach with molecular docking validation. *Nutrients.* 2024;16(15):2488.
19. Wang Y, Li N, Hu J, Zhao Y, Zhou W, Li S, et al. A network pharmacology approach-based decoding of Resveratrol's anti-fibrotic mechanisms. *Phytomedicine.* 2024;135:156092.

20. Wu J, Tian Z, Wang B, Liu J, Bi R, Zhan N, et al. Exploring resveratrol against Alzheimer's disease and Parkinson's disease through integrating network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation strategy in vitro. *Heliyon*. 2024;10(18):e37908.
21. Taiyab A, Choudhury A, Haider S, Rathi A, Hussain A, Alajmi MF, et al. Repurposing resveratrol for redox-mediated inhibition of MTH1 in breast cancer. *Sci Rep*. 2025;15(1):33599.
22. Qin Z, Li L, Wang C. Molecular mechanism of resveratrol in suppressing lung adenocarcinoma based on network pharmacology and molecular docking. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(36):e44489.
23. Li J, Huang Y, Chen B, Lv D, Wang P, Wei Q, et al. Elucidating the therapeutic mechanisms of resveratrol in benign prostatic hyperplasia via an integrated strategy of network pharmacology, multi-omics and molecular biology. *Phytomedicine*. 2025;147:157165.
24. Sripadung P, Rajchakom C, Nunthaboot N, Jiang X, Sungthong B. Computational and experimental insights into tyrosinase and antioxidant activities of resveratrol and its derivatives: molecular docking, molecular dynamics simulation, DFT calculation, and in vitro evaluation. *Int J Mol Sci*. 2025;26(18):8827.
25. Wang M, Wang X, Sun J, Nie Z, He W, Cheng J, et al. Investigating resveratrol-lipase interactions through multispectral analysis and molecular docking studies. *J Biomol Struct Dyn*. 2025;43(17):9691-9703.
26. Li C, Hou X, Liu B, Sun B, Zhou M, Zhang S, et al. Uncovering the mechanism of resveratrol in the treatment of asthma: a network pharmacology approach with molecular docking and experimental validation. *Front Pharmacol*. 2025;16:1596737.
27. Shao Y, Shi J. Anti-inflammatory mechanism of resveratrol's triglyceride-lowering effect in hyperlipidemia: a meta-analysis integrated network pharmacology and molecular dynamics simulation. *Clin Exp Med*. 2025;25(1):262.
28. Soliman AY, Elguindy NM, Saleh AM, Balbaa M. Biochemical and molecular evaluation of resveratrol and selenium nanoparticles in managing type 2 diabetes and its complications. *Sci Rep*. 2025;15(1):25565.
29. Li X, Guo M, Xie C, Xue Y, Zhang J, Zhang D, et al. Interaction between bovine serum albumin and trans-resveratrol: multispectroscopic approaches and molecular dynamics simulation. *Foods*. 2025;14(14):2536.
30. Mimiroğlu D, Zabcı S. Molecular docking analysis of resveratrol and macrolide antibiotics for the treatment of *Porphyromonas gingivalis*-associated periodontitis. *Anatolian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;4(2):76-90.
31. Bernard P, Berthon JY. Resveratrol: an original mechanism on tyrosinase inhibition. *Int J Cosmet Sci*. 2000;22(3):219-226.
32. Ben Lagha A, Andrian E, Grenier D. Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of *Porphyromonas gingivalis*. *Mol Oral Microbiol*. 2019;34(3):118-130.
33. Baell JB, Holloway GA. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. *J Med Chem*. 2010;53(7):2719-2740.
34. Irwin JJ, Duan D, Torosyan H, Doak AK, Ziebart KT, Sterling T, et al. An aggregation advisor for ligand discovery. *J Med Chem*. 2015;58(17):7076-7087.
35. Jadhav A, Ferreira RS, Klumpp C, Mott BT, Austin CP, Inglese J, et al. Quantitative analyses of aggregation, autofluorescence, and reactivity artifacts in a screen for inhibitors of a thiol protease. *J Med Chem*. 2010;53(1):37-51.
36. Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger, O., Willmore, L., Ballard, A. J., Bambrick, J., Bodenstein, S. W., Evans, D. A., Hung, C. C., O'Neill, M., Reiman, D., Tunyasuvunakool, K., Wu, Z., Žemgulytė, A., Arvaniti, E., Beattie, C., ... Jumper, J. M. (2024). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, 630(8016), 493-500. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w>