



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
USO DEL PROPRANOLOL COMO TERAPIA  
COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DEL VHL  
Y OTROS CÁNCERES.**

Sandra Díaz Arribas

Junio 2019

Tutor: Ángel Cuesta Martínez

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN .....	2
1. Tumores secretores de catecolaminas .....	2
2. Molécula HIF .....	3
3. Propranolol como tratamiento .....	3
4. Case report .....	4
OBJETIVOS .....	5
MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	6
1. Inhibidores del efecto Warburg.....	6
2. Mecanismos neuro y paracrinos, e inmunomoduladores.....	7
3. Mecanismos sobre el ciclo celular y la inducción de la apoptosis.....	9
4. Cáncer de mama .....	10
CONCLUSIÓN.....	12
BIBLIOGRAFÍA.....	12
ANEXO A: GLOSARIO .....	16

## RESUMEN

En 2008, se descubrió de forma fortuita el potencial del propranolol como agente antitumoral, cuando se trató a dos niños con hemangioma infantil de una insuficiencia cardíaca y se observó que este fármaco reducía el tamaño, color y dureza del tumor. Este hallazgo desbancó como tratamiento de primera línea a los corticoides sistémicos, que producen muchos efectos adversos cuando el tratamiento dura largos periodos de tiempo.

Posteriormente a esto, se han ido observando nuevas vías de acción de este fármaco (descubierto en 1964), con el fin de mejorar el tratamiento estándar y el pronóstico de muchos pacientes oncológicos. Posee tal capacidad antitumoral que se está utilizando como fármaco huérfano en enfermedades como el VHL.

Palabras clave: Propranolol, hemangioma infantil, terapia antitumoral combinada, VHL

## ABSTRACT

In 2008, Propranolol potential as an antitumor agent was casually discovered, when two children with infantile hemangioma were treated from heart failure and it was observed that this drug reduced tumor size, color and hardness. This finding unseated systemic corticoids as first line treatment, which produce many adverse effects when used in long time treatments.

Later, it has been observed new action lines for this drug (created in 1964), in order to improve the standard treatment and the prognosis of many oncological patients. It posses such antitumor capacity that it is being used as an orphan drug in diseases as VHL.

Key words: Propranolol, infantile hemangioma, combined antitumor therapy, VHLG

## INTRODUCCIÓN

### 1. Tumores secretores de catecolaminas

Los paragangliomas son tumores altamente vascularizados que secretan catecolaminas y que se distribuyen simétricamente a lo largo del eje paravertebral. Estos tumores incluyen a los feocromocitomas, situados encima de las glándulas suprarrenales. Aunque la mayoría de estos tumores son benignos, puesto que se mantienen localizados y no invaden otros tejidos, la secreción de catecolaminas hace que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular sea alta [1].

En los últimos años se ha observado que los paragangliomas parecen ser esporádicos, tanto los hereditarios como los relacionados con hipoxia crónica (baja o reducida presión de oxígeno). Estos últimos están presentes mayoritariamente en poblaciones que viven en grandes altitudes) [2]. Sin embargo, la proporción de paragangliomas de origen hereditario es significativamente más alta [3].

La mayoría de estos paragangliomas hereditarios tienen una base molecular relacionada con mutaciones patogénicas en los genes que codifican las subunidades que forman parte del complejo enzimático de la succinato deshidrogenasa [1]. En base a esto, se ha podido organizar la susceptibilidad de sufrir un paraganglioma en cuatro síndromes genéticos:

- Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A y 2B.
- Neurofibromatosis de tipo 1.
- Enfermedad de Von Hippel-Lindau.
- Síndrome de Carney-Stratakis.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es la clave de este trabajo y a partir de la cual se empieza la investigación bibliográfica, en forma de *case report* más adelante. Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante que consiste en tumores tanto benignos como malignos, que incluyen hemangioblastomas (en cerebelo y retina), y tumores en las células renales y pancreáticas, entre otras localizaciones. Se puede dividir esta enfermedad en dos tipos: VHL de tipo 1, con menor riesgo de sufrir feocromocitomas y carcinomas de células de riñón, y VHL de tipo 2, con mayor riesgo de sufrir feocromocitomas [4].

Molecularmente, VHL se debe a mutaciones inactivadoras del gen VHL, que es un gen supresor de tumores encargado de regular la molécula HIF (Factor Inducible por Hipoxia) [5].

La proteína o factor de VHL (VHLf), en condiciones de normoxia (presión de oxígeno normal), forma un complejo con las proteínas elongina B, elongina C y culina 2. Este complejo funciona como una ligasa E3 de ubiquitina, dirigiéndose a diferentes dianas proteicas para favorecer su degradación proteosomal [6].

## 2. Molécula HIF

HIF está compuesto por las subunidades  $1\alpha$  y  $2\alpha$ , reguladas por los niveles de oxígeno, y por una subunidad  $\beta$ , de expresión constitutiva. En condiciones de normoxia, la subunidad HIF1 $\alpha$  es reconocida e hidroxilada específicamente por unas prolín-hidroxilasas (PHDs), que añaden a HIF1 $\alpha$  un resto prolín dependiente de oxígeno y hierro, que son reguladas por el complejo enzimático de la succinato deshidrogenasa [1, 7]. Este residuo es reconocido por el complejo ligasa E3 de ubiquitina, enviando a HIF1 $\alpha$  al proteasoma.

En situaciones de hipoxia, las hidroxilaciones no se producen, por lo que HIF se encuentra en mayores concentraciones, pudiendo acumularse, dimerizar con la subunidad  $\beta$  e internalizar al núcleo, donde regulará la expresión de cientos de genes. En este proceso, se activan cientos de dianas relacionadas con la angiogénesis, la tumorigenicidad, la migración y el metabolismo [1, 7], debido a que regulan, además de la eritropoyetina (EPO), el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el Factor Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF) y el Factor de Crecimiento Transformante (TGF) [5, 8].

Las dos enfermedades anteriormente mencionadas (paragangliomas y VHL) presentan una alteración en la función y/o expresión de la proteína. Esto hace que la ubiquitinización de HIF no se lleve a cabo. Así, nos encontramos en una situación en la que hay niveles más elevados de HIF1, creándose un ambiente de pseudo-hipoxia en un organismo en normoxia y activándose todas las vías relacionadas con la hipoxia [6, 7, 9].

## 3. Propranolol como tratamiento

Propranolol, que se define químicamente como (RS)-1-(isopropilamino)-3-(naftalen-1-iloxi)propan-2-ol, fue creado en 1964 por el médico y farmacólogo escocés James W. Black, el cual recibió el premio Nobel de Medicina en 1988 por la creación de este compuesto, entre otros. Farmacológicamente, es un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico no selectivo ( $\beta_1$ - $\beta_2$ ). Su uso más común es en el tratamiento de hipertensión, infarto de miocardio, angina de pecho y feocromocitoma, además de para contrarrestar la hiperactividad simpática en casos de, por ejemplo, hipertiroidismo o ansiedad [10, 11]. Es un fármaco ampliamente usado en la terapéutica cardiovascular, y por eso sus efectos adversos son bien conocidos, entre ellos la bradicardia, las extremidades frías o los trastornos del sueño. Se ha postulado de forma teórica en algunos estudios, como el realizado por Langley y Pope [7], que el propranolol a largo plazo podría tener efectos adversos neurológicos y cognitivos en adultos, como cierta pérdida

de memoria y alteraciones en el sueño, debido a que, por su naturaleza lipófila, podría atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al cerebro. En cambio, otros autores, como Léauté-Labrèze y colaboradores [12] desestiman estos efectos en niños, ya que ni aparecen ni se ven defectos en el desarrollo neurológico [13], argumentando que, aunque es factible que los efectos en adultos puedan aparecer en niños, sólo es una hipótesis teórica que no ha llegado a ser demostrada [12].

A día de hoy, el propranolol como fármaco en tumores sólo se usa en caso de hemangioma infantil (HI) cuando hay riesgo de alteraciones de funciones o de desfiguración permanente y como “uso compasivo” en algunos pacientes de VHL, si no hay problemas vasculares o cardíacos [14]. De hecho es la primera línea de tratamiento de HI desde 2008, cuando se vio de forma fortuita que su uso ante una insuficiencia cardíaca en dos niños con hemangioma infantil reducía el tamaño, color y dureza del tumor [15]. Esto hizo que los corticoides de uso sistémico quedaran relegados, que a pesar de ser eficaces, producían muchos efectos adversos [16, 17].

El hemangioma es un tumor benigno que se origina en la primera semana de vida y continúa su crecimiento en los 3-6 primeros meses, para luego producir una regresión espontánea desde los 12 meses hasta después de los 5 años de vida [16, 18]. La primera fase, la proliferativa, se caracteriza por tener una gran activación del factor VEGF y de su receptor, mientras que en la segunda, la involutiva, predomina el factor derivado del pigmento epitelial (PEDF). Se ha demostrado que son las condiciones de hipoxia del tumor en crecimiento las que producen una regulación positiva de VEGF y una negativa de PEDF, y que este último podría contrarrestar el efecto promotor de la migración y angiogénesis del primero [16].

Aunque el propranolol se use como primera línea frente a HI debido a su efecto vasoconstrictor, el bloqueo de la angiogénesis y la inducción de apoptosis, más o menos el 10% de los pacientes no consigue responder al tratamiento y un 19% sufre recaídas a posteriori [16], debido probablemente a una deficiente adherencia al tratamiento en la fase proliferativa de la enfermedad, todavía no confirmado científicamente [17].

El propranolol se usa de manera experimental en los ensayos *in vitro* e *in vivo* de muchos de los cánceres más prevalentes o agresivos que están presentes en la sociedad, combinado con los tratamientos estándares para estos, dando como resultado una mejora en la actividad farmacológica de al menos uno de ellos. Como más adelante se detallará, se pueden poner como ejemplos el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el adenocarcinoma de pulmón, los neuroblastomas, los angiosarcomas o la enfermedad de VHL.

#### 4. Case report

El paciente es un hombre de 53 años en el momento del artículo [1], al que en el 2010 se le diagnosticó un tumor de 4 centímetros en la zona costovertebral D6-D7 donde el único síntoma que existía era la hipertensión, la cual se trataba con irbesartán/hidroclorotiazida 1250mg-12,5mg/día, en unas dosis fuera de la ficha técnica (300 o 150mg/12,5mg). El diagnóstico genético del tumor extirpado encontró una mutación en el complejo enzimático de la succinato-deshidrogenasa, lo que daba como resultado un cambio de una serina por una leucina en la posición 445 de la proteína (p.Ser445Leu). Dicho cambio origina una variación en la estructura terciaria de VHLf, provocando una pérdida de función de la misma.

Tras la resección del tumor, el paciente se encontró asintomático durante 4 años, tras los cuales presentó un dolor persistente en la zona de la espalda. El dolor fue empeorando hasta que en el mes de octubre de 2014 se diagnosticaron varias metástasis óseas, con posible origen endocrino. Ante esto, los médicos decidieron administrarle doxazosina (8mg/día) y bisoprolol (10mg/día). En noviembre de 2014, el paciente empezó un tratamiento sistémico

con denosumab (120mg cada 28 días) y lanreotida (120mg cada 14 días). Después de 4 meses de tratamiento, se vio una estabilización del tumor, con apenas un poco de crecimiento. Ante esto, en abril-mayo del 2015, el paciente se sometió de nuevo a una operación de extirpación y posterior radioterapia, con lo que se consiguió que el dolor desapareciera.

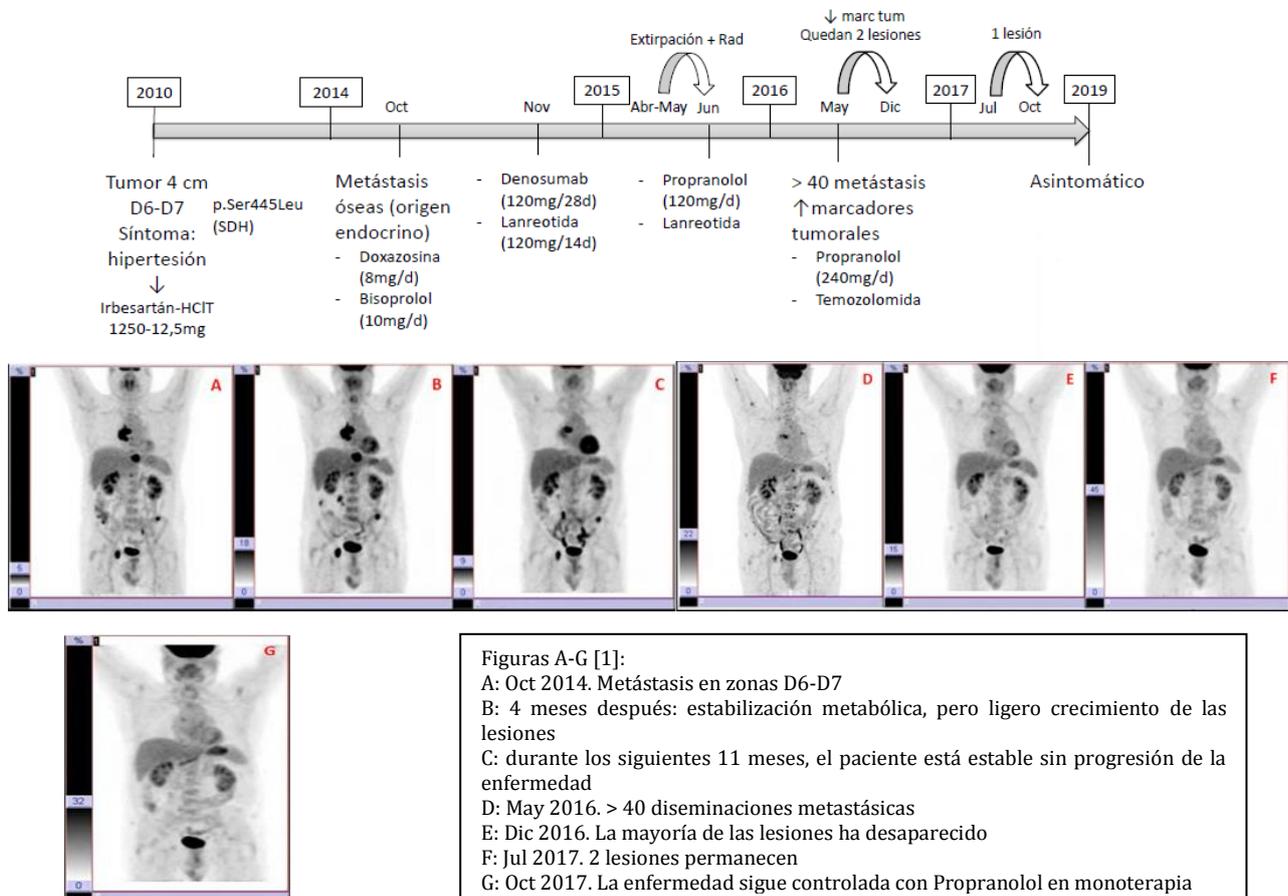
En junio de 2015, se le cambió el tratamiento de bisoprolol por propranolol (120mg/día), ya que en algunos estudios preliminares se había demostrado la eficacia de este segundo fármaco frente a tumores de VHL [19, 20]. Por otro lado, durante el siguiente año, la dosis de lanreotida se fue disminuyendo, debido a sus efectos adversos (náuseas, vómitos e hiperglucemia).

En mayo del 2016, los marcadores tumorales se elevaron y el diagnóstico por imagen reveló más de 40 nuevas lesiones metastásicas, de menos de 2 centímetros, por todo el esqueleto. A partir de este momento, se subió la dosis de propranolol hasta 240mg/día, y se le añadió, como nuevo fármaco, la temozolomida, que es un agente antitumoral de efecto intercalante.

En agosto de 2016, después del primer ciclo de temozolomida, los marcadores tumorales disminuyeron claramente. Después de 6 ciclos de tratamiento, en diciembre de ese mismo año, la mayoría de las lesiones habían desaparecido y las dos que quedaban se habían vuelto más pequeñas.

En julio de 2017, las dos lesiones que quedaban se habían reducido al máximo, y se quitó también la temozolomida por la misma razón que la lanreotida, los efectos adversos (linfopenia y trombocitopenia). La última observación fue en octubre de 2017, cuando el propranolol se usaba en monoterapia, y se vio que una de las lesiones óseas no mostraba cambios, mientras que la otra había desaparecido.

A día del depósito del presente TFG, el paciente se encuentra asintomático, habiendo sido su última revisión en mayo de 2019.



## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es el análisis bibliográfico de las potenciales aplicaciones terapéuticas del fármaco propranolol en ensayos sobre tumores *in vitro* e *in vivo*. Se estudiarán también los resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados con propranolol sobre carcinomas, como el cáncer de próstata, mama o páncreas, así como el uso de este como antitumoral en terapéutica, ya que se ha visto que este fármaco podría tener repercusiones clínicas importante en enfermedades diferentes al HI, como en el *case report* anterior.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en revistas internacionales con revisión por pares a partir de la base de datos PubMed (*National Institutes of Health* (NIH), Bethesda, EEUU), con la búsqueda “propranolol AND cancer AND combination NOT hemangioma”, limitando el número de estudios a los últimos 10 años. Además, se han añadido algunos estudios más usados en los distintos artículos como referencias bibliográficas, ya no tan acotados en el tiempo, según la información contenida en ellos y que han resultado tener interés para ampliar o detallar más la presente revisión.

Por otro lado, se han usado revistas especializadas y las fichas técnicas de las moléculas comercializadas y mencionadas en dicha revisión recopiladas a partir de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), de la *European Medicines Agency* (EMA) y del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para poder realizar el glosario.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación bibliográfica se han clasificado según el mecanismo principal de actuación del propranolol o según el tipo de fármaco junto el que se usa en cada tumor, excepto en el caso del cáncer de mama, que al ser tan extenso, los tres tipos de tumores mamarios recopilados han sido agrupados en un solo apartado.

### 1. Inhibidores del efecto Warburg

En los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello el propranolol inhibe el metabolismo mitocondrial (se ve una disminución de la tasa de consumo de oxígeno) [21]. El problema de este ejemplo específico es que el carcinoma responde con un incremento en otras vías metabólicas para seguir con su desarrollo, como la vía glucolítica (el llamado efecto Warburg [11]), lo que limita el uso de este fármaco como anticancerígeno único. Por tanto, para conseguir un buen tratamiento para este tipo de tumores, lo que se hace es añadir un agente que inhiba también esta vía, como el dicloroacetato. Este fármaco inhibe la piruvato deshidrogenasa quinasa, promoviendo la transformación de piruvato en acetil-CoA; como se disminuye la cantidad de piruvato que se convierte en lactato (glucolisis anaerobia) [22], la regeneración del NAD<sup>+</sup> necesaria para que se dé la glucolisis aerobia también se ve disminuida, y así esta vía se reduce. Además, se ha visto *in vivo* que la combinación de ambos fármacos no produce toxicidad y en tumores resistentes favorece los efectos de la quimiorradiación y la sensibilidad al cisplatino [21].

Continuando en la línea de usar el propranolol junto con otros inhibidores de la glucolisis, Brohée y colaboradores [23] descubrieron que en cáncer de próstata el propranolol tenía un

efecto sinérgico junto con la 2-desoxi-D-glucosa (2-DG), un análogo de la glucosa que se utiliza como agente antitumoral. La 2-DG en monoterapia no ha demostrado gran eficacia debido a que al final acaba induciendo autofagia, lo que hace que el cáncer permanezca al protegerlo de los tratamientos citotóxicos [24]. En cambio, se ha visto que el propranolol bloquea la fase final de la autofagia [25], debido a que inhibe la actividad de las lipinas, sobreexpresadas en algunos tipos de cánceres, como el de próstata o el adenocarcinoma mamario. Las lipinas están relacionadas con el metabolismo lipídico y son las encargadas de la biosíntesis de los triglicéridos y los fosfolípidos mediante la síntesis de diacilglicerol (DAG) [26]. De las tres enzimas que forman esta familia, la lipina-1 es la que más relacionada está con la tumorigénesis, ya que además de ser una enzima, es co-reguladora de procesos de transcripción a través de la fosforilación de la proteína Akt (proteína quinasa que favorece la supervivencia celular inhibiendo la apoptosis) y de la proteína ribosómica S6, entre otros mecanismos. La importancia de esta molécula reside en que cuando se silencia, se observa una clara reducción de la proliferación y de la migración de las células cancerosas. Otra aplicación del propranolol consiste en este silenciamiento, pudiéndose realizar también mediante la inhibición de la expresión de su gen [26]. La diferencia más destacada entre ambos mecanismos es que mientras que el propranolol inhibe todos los tipos de lipinas (1, 2 y 3) produciendo el bloqueo de la autofagia, al no permitir que el autofagosoma se una al liposoma por falta de DAG, la represión específica de la lipina-1 produce el aumento en los niveles de lipina-2, lo que termina difuminando los efectos de dicha represión [26, 27].

Por tanto, 2-DG bloquea la glucólisis necesaria para que el tumor crezca, pero las células del tumor acaban generando una “resistencia” al agente en forma de autofagia cuando se usa en monoterapia. Debido a esto, el propranolol, que inhibe la formación final del autofagosoma mediante el bloqueo de las lipinas, produce un efecto sinérgico con la 2-DG.

La rapamicina es un agente anticancerígeno ampliamente usado pero con eficacia limitada en el tiempo. Esto es debido a que la inhibición que produce sobre la proteína Akt y la proteína S6 se acaba compensando por otros mecanismos [28]. Se ha visto que la combinación de este fármaco con propranolol con inhibidores de la lipina-1 consigue frenar la proliferación de las células cancerosas de casi el 100%, mientras que cuando se usa en monoterapia, la rapamicina sólo consigue un 40-60% [26].

## 2. Mecanismos neuro y paracrinos, e inmunomoduladores

Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos liberados por el sistema nervioso simpático (SNS) favorecen la proliferación y la migración celular [29], ya que activan los factores de crecimiento vascular, facilitando la angiogénesis y la metástasis de tumores [30]. Además, se ha podido relacionar la unión de la norepinefrina en los receptores  $\beta$  con un comportamiento anormal por parte de los macrófagos, favoreciendo la metástasis a partir del tumor primario [29].

Las catecolaminas modulan la progresión del tumor mediante la expresión de metaloproteasas de la matriz (MMP), que son endopeptidasas calcio y zinc dependientes que pueden digerir proteínas pertenecientes a la matriz extracelular, y que regulan VEGF, entre otras citoquinas [30]. Estas MMP regulan positivamente el VEGF [31] mediante receptores  $\beta$ -adrenérgicos para la norepinefrina y, además, se ha demostrado que el tratamiento con antagonistas de estos receptores inhibe dicha regulación positiva [30], lo que significa que usando propranolol se frena el crecimiento del tumor.

Por otro lado, se sospecha que la estimulación catecolaminérgica en receptores, sobre todo,  $\beta_2$ -adrenérgicos es la responsable de la actividad de los linfocitos T y de las células presentadoras de antígenos [32]. Por otro lado, el propranolol aumenta la inducción de las

células T y la respuesta inmune celular, y estimula los macrófagos para producir IL-12, citoquina que cambia el patrón de respuesta inmune hacia el Th<sub>1</sub> [33]. La inflamación crónica es el principal factor de progresión en el cáncer, debido a que alrededor de este se acumulan citoquinas pro-inflamatorias atraídas por las células inmunes. En un estudio del 2018 [34], se administra el propranolol junto con una vacuna formada por células del tumor lisadas, viendo que la respuesta anti-tumoral *in vivo* aumenta a la vez que se reduce la progresión de este en comparación con los ratones que sólo reciben la vacuna. Los ratones a los que se les administra la combinación de propranolol y la vacuna muestran unos niveles de IL-2, IL-4, IL-12 e IL-17 aumentados significativamente si los comparamos con el resto de grupos del estudio. Además, también muestran unos niveles aumentados de IFN- $\gamma$ , marcador de la respuesta Th<sub>1</sub>, lo que de nuevo refuerza el cambio de patrón hacia este tipo de respuesta inmune.

La práctica clínica no suele monitorizar la respuesta paracrina y neuroendocrina al estrés perioperatorio como factor de riesgo para la recurrencia de tumores [35]. Un estudio revela que el estrés psicológico sufrido por el paciente pre-quirúrgico hace que las células tumorales secreten más VEGF [31], lo que facilita posteriormente la progresión del cáncer. Se sospecha que la propia cirugía también es responsable en parte de la posible metástasis, ya que durante la misma se pueden diseminar células tumorales, se disminuyen los factores anti-angiogénicos, se aumentan de forma local y sistémica los factores angiogénicos y de crecimiento, y se suprime la inmunidad mediada por células (CMI) [35].

En respuesta al estrés fisiológico y psicológico, los niveles de catecolaminas y prostaglandinas aumentan. Estas moléculas actúan directamente sobre los receptores de las células NK, que también forman parte de la CMI, terminando por inhibirlos vía incremento de AMPc. Además, disminuyen los niveles de citoquinas Th<sub>1</sub> [35]. Por tanto, para contrarrestar estos efectos negativos sobre la cirugía en un paciente, ya que esta, al fin y al cabo, es indispensable para extirpar tumores sólidos, se ha intentado usar el propranolol y el inhibidor de ciclooxigenasa 2 etodolaco. De esta forma, el propranolol reduce la ansiedad y antagoniza el efecto del exceso de catecolaminas en respuesta al estrés, y el etodolaco disminuye el nivel de prostaglandinas liberadas por el tumor primario. Ninguno de los dos fármacos por separados sirve para aumentar el porcentaje de supervivencia sin recurrencia tumoral, pero cuando se usan conjuntamente, sí, puesto que se produce un efecto sinérgico, que resulta en la atenuación de la supresión pre-operatoria del CMI en los pacientes. El tratamiento conjunto debería empezarse un par de días antes de la operación y, a medida que los niveles de catecolaminas y prostaglandinas disminuyan progresivamente, se deberían reducir las dosis administradas [35].

Asociado a altas concentraciones de catecolaminas secretadas por el SNS también se halla el neuroblastoma, un tumor pediátrico [36]. La activación de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos produce daño en el ADN y conlleva la activación de la proteína  $\beta$ -arrestina-1 y de la proteína Akt, la cual fosforila a la proteína HDM2, lo que da como resultado la degradación de la proteína p53. En este de tipo, el bloqueo de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos producido por el propranolol a dosis similares a las usadas para tratar el HI (1mg/kg/día) induce apoptosis celular por activación de p53, ya que sus niveles se ven aumentados. En un estudio de 2014 [36], se investigaron otras vías relacionadas con la actividad proliferativa de la catecolamina adrenalina, como la vía de COX-2 [36-38]. En presencia de propranolol, los niveles de COX-2 disminuían. Al combinar propranolol con celecoxib (un agente inhibidor selectivo de la COX-2), se observó un efecto sinérgico, reforzando la hipótesis de que la combinación reduciría la proliferación mediada por la adrenalina.

En el estudio que realizaron Pasquier y colaboradores [39] comparando 7 bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos combinados con diferentes agentes en células de neuroblastoma, los fármacos que tenían efectos antiproliferativos y anti-angiogénicos más potentes eran, por orden: el

carvedilol ( $\alpha/\beta$ -bloqueante), el nevigolol ( $\beta_1$ -bloqueante) y el propranolol. Se puede deducir, por tanto, que los efectos de estos bloqueantes son independientes de su selectividad.

Se ha relacionado el aumento del efecto de la vincristina junto con propranolol y carvedilol (no nevigolol) con la disminución de los niveles de glicoproteína P en las células neuroblásticas, lo que significa que estas células ya no pueden expulsar la vincristina de su interior y, por tanto, hará mayor efecto. En este tipo de tumores, los  $\beta$ -bloqueantes no producen la regresión del tumor por sí solos, pero sí frenan su progreso significativamente [38]. Por otro lado, la combinación de los  $\beta$ -bloqueantes con la vincristina, además de frenar la progresión, produce la regresión de este tumor y favorecen la supervivencia del ratón en estudio en más de 20 días de media [39].

NNK (4-(nitrosometilamino)-1-(3-piridil)-1-nutanona), una molécula proveniente del tabaco, es un agonista  $\beta$ -adrenérgico con capacidad carcinogénica *in vitro* e *in vivo* (adenocarcinoma pulmonar). Tiene, además, capacidad de unión a los receptores nicotínicos y de estimular la secreción de catecolaminas [40, 41]. De forma similar sucede en humanos, donde los metabolitos de NNK producen mutaciones en el gen Ras por unión al ADN, lo que da como resultado la activación de muchos factores de crecimiento [39]. Cuando NNK se une a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, se produce la liberación de ácido araquidónico, lo que hace que se produzca la síntesis de ADN y la multiplicación celular. En este caso, la inhibición de los efectos de NNK no se produce sólo mediante antagonistas de los receptores  $\beta$  (propranolol), sino que también se pueden usar inhibidores de las COXs, como la aspirina, o de la 5-lipooxigenasa, ya que intervienen en la vía en la que el ácido araquidónico se convierte en eicosanoides.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) es uno de los cánceres con más índice de resistencia al tratamiento (quimioterapia con cisplatino y radiación), consiguiéndose sólo un 25% de supervivencia a los 5 años [41]. Se ha visto que el uso del propranolol en ensayos *in vitro* sensibiliza las células tumorales a estos dos agentes ya que se disminuye la supervivencia de estas células y la cantidad de PKA activada por la cascada de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, cuando con el uso exclusivo del propranolol no se consiguen cambios significativos. Por otro lado, en un ensayo clínico realizado en pacientes con NSCLC se vio que el diámetro del tumor más grande disminuía hasta un 37% cuando se administraba el triple tratamiento, al igual que se disminuían las metástasis lejanas y la enfermedad residual, por el contrario, la cohorte era demasiado pequeña para obtener conclusiones definitivas. Todo esto concluye que el propranolol usado con el tratamiento estándar en el NSCLC produce un efecto sinérgico, consiguiendo mejorar la terapia, al menos *in vitro* [41].

### 3. Mecanismos sobre el ciclo celular y la inducción de la apoptosis

En el melanoma, se ha observado sinergismo entre el inhibidor de tirosina quinasa sunitinib y el propranolol, mediante la inhibición de la vía ERK/ciclina D/Rb/ciclina E en las fases G0/G1/S del ciclo celular. La estimulación de la vía Ras-ERK (MAP quinasa) produce la expresión de unos genes “de expresión temprana” que a su vez regulan unos genes “de expresión tardía”, entre los que se encuentra el gen de la ciclina D, que es la principal ciclina en la fase G1 en vertebrados. Para pasar a la fase S se tiene que producir la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), que es una proteína supresora de tumores que bloquea, en caso necesario, la progresión del ciclo. En condiciones fisiológicas normales, la ciclina E hace que la proteína Rb se disocie de las proteínas de tipo E2F para que se continúe el ciclo celular [42]. El efecto sinérgico del propranolol y el sunitinib llevaría a la supresión del crecimiento celular [37, 38, 43], sin un mecanismo apoptótico, siendo notable hasta el punto de que a

dosis bajas se muestra la misma eficacia en el control del tumor que la administración de altas dosis de sunitinib en monoterapia, solo que sin todos los efectos secundarios.

Otro fármaco que forma parte de los inhibidores de tirosina quinasa es el vemurafenib, que se usa, junto con el propranolol, en el cáncer de tiroides [44]. El uso combinado de ambos favorece la citotoxicidad del vemurafenib y produce en las células cancerosas una sensibilización a dicho agente. En este caso, el bloqueo de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos conlleva una reducción en la expresión de la ciclina D y de la proteína anti-apoptótica Bcl-2, lo que da lugar a una disminución de la proliferación y a una apoptosis celular, respectivamente, además de una reducción en proteínas relacionadas con la glucosa, como la proteína hexoquinasa-2 o el transportador de glucosa 1 (GLUT-1). También se ha visto que el propranolol inhibe VEGF [38, 44] y la formación de vasos capilares, los cuales se relacionan con la progresión del cáncer de tiroides.

La gemcitabina es el fármaco de primera línea estándar en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado [45], aunque tiene pocos beneficios terapéuticos, adquiere rápidamente quimiorresistencia y produce múltiples efectos adversos [46]. Se ha visto que el factor más importante para desarrollarse esta resistencia es el NF $\kappa$ B, que es una molécula que cuando se activa inhibe la producción de Bax (molécula pro-apoptótica) y promueve la secreción de Bcl-2, llevando a la supervivencia celular. Por tanto, cabe suponer que agentes que bloqueen esta molécula, como los antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, es decir, como el propranolol, podrían suponer una ventaja en esta terapia [46].

Con respecto a los angiosarcomas, encontramos que tanto los receptores  $\beta_1$  como los  $\beta_2$ -adrenérgicos se encuentran presentes en sus células, donde los más representativos son los primeros, mientras que los segundos están expresados en unas concentraciones variables entre los sujetos estudiados [47]. Se ha visto que el propranolol produce un efecto sinérgico junto con la vinblastina en dosis metronómicas, que ejerce su acción sobre los microtúbulos celulares, aunque no tanto con otros fármacos quimioterápicos que se usan en este tipo de tumores, como el paclitaxel o la doxorubicina, con las que presenta una mera adición (aumento de la sensibilidad de un 14%) o incluso antagonismo (reducción del 24% en la sensibilidad), respectivamente.

Cuando se administran de manera individual, tanto el propranolol como la vinblastina producen la disminución del volumen del tumor en un 20% aproximadamente, mientras que si los usamos juntos, la reducción aumenta hasta el 60% en sólo 5 días de administración. Se ha demostrado por la prueba de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), que es una enzima encargada de la reparación del ADN, entre otras, que la disminución en este crecimiento se ha debido a la inducción de apoptosis celular [47].

#### 4. Cáncer de mama

El cáncer de mama triple negativo es uno de los subtipos de cáncer de mama más agresivos y de los que se tienen menos tratamientos disponibles [48]. Se ha visto que la metformina, un antidiabético, es uno de los posibles tratamientos para este tipo de tumores, ya que, en estudios retrospectivos previamente hechos, las personas a las que se les administraba metformina tenían una menor incidencia y mortalidad. Por otro lado, se ha visto que el uso del propranolol, debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, es capaz de reducir la recurrencia del cáncer de mama, por unión a receptores  $\beta$ -adrenérgicos de las células tumorales, y aumentar la supervivencia en mujeres [48, 49]. En este caso, las dosis que mejor han ido son las “metronómicas”, es decir, administrar durante largos periodos de tiempo unas dosis bajas de los fármacos, en vez de altas dosis durante cortos periodos de tiempo con descansos entre dosis, como se hace normalmente con los quimioterápicos.

La migración y la invasión de las células cancerosas se ven disminuidas cuando se administran ambos fármacos, lo que significa que, además, la eficacia de este tratamiento combinado para que el volumen del tumor disminuya es mayor que la de los fármacos por separado [48].

Hay que mencionar que en otra publicación [50], más o menos del mismo momento que este artículo, se usó la combinación de la metformina con atenolol, que es otro antagonista de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, pero la dosis que se usa para ser efectiva la combinación era más alta que la que se usa con el propranolol.

El tratamiento estándar para el cáncer de mama triple negativo es la administración de quimioterápicos, como el 5-fluorouracilo (5-FU), un análogo a pirimidina, o el paclitaxel [51]. Se ha visto que el uso del propranolol combinado con alguno de estos dos fármacos produce efectos antitumorales sostenidos y un aumento en la supervivencia media. En los experimentos *in vitro*, el efecto de la combinación difiere en los distintos tipos de líneas celulares usadas, dependiendo también de la dosis de quimioterápico administrada. Por ejemplo, cuando usamos el propranolol con el 5-FU en células de cáncer de mama, se produce un efecto antitumoral sinérgico a concentraciones superiores a 1  $\mu$ M. En cambio, cuando usamos la combinación de propranolol y paclitaxel en diferentes líneas celulares de cáncer de mama, se producen diversos efectos (antagonismo, sub-adición o sinergismo, dependiendo de la línea celular y de la dosis administrada) [51]. En cambio, el efecto anti-angiogénico en ensayos *in vitro* con la combinación de propranolol y 5-FU sólo se observa hasta una concentración de 50  $\mu$ M de 5-FU, ya que a estas concentraciones se observa una meseta de actividad. Por otro lado, el paclitaxel tiene un efecto anti-angiogénico por sí solo, dependiendo de la concentración, pero cuando se administra conjuntamente con el propranolol este efecto aumenta hasta el 92% (en dosis de propranolol de 10  $\mu$ M). Además, la inhibición de la progresión del tumor en ensayos *in vivo* es considerable tanto para la administración sola del paclitaxel como la combinada con propranolol, aunque no hay gran diferencia en añadir este último [51].

En los tumores de mama más comunes, cuando se han usado los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos selectivos, estos no han dado tan buenos resultados como los no selectivos, como el propranolol o el carvedilol [49]. Dentro de los selectivos, el nebivolol ( $\beta_1$ ) fue el más eficaz, no sin también dar efectos secundarios por actuar sobre receptores de serotonina, dopamina, histamina y  $\alpha$ -adrenérgicos. Se podría pensar que si combinamos ambos tipos de antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos tendríamos un efecto parecido al que tiene un fármaco no selectivo, pero esta hipótesis es falsa, ya que los  $\beta$ -bloqueantes no selectivos actúan sobre otras dianas, como son los receptores de serotonina e histamina, los cuales se ha visto que pueden contribuir al efecto antitumoral más acentuado de este tipo de agentes.

El cáncer de mama HER2 positivo es tratado con el anticuerpo trastuzumab, que reconoce y bloquea las señalizaciones del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), aunque la tasa de respuesta a este agente es muy baja, sólo del 20-25% [52] y, además, se ha visto que más del 50% de estos pacientes adquiere resistencia por muy diversos mecanismos, entre ellos la coexistencia de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos y Her2, al tratamiento en 1-2 años. La hipótesis de este experimento es la probabilidad de abordar el tratamiento de este tipo de cáncer con el trastuzumab y un  $\beta$ -bloqueante, debido a dicha coexistencia en las células tumorales, y dado que la presencia de catecolaminas y la activación de estos receptores hace que se produzca un aumento en la transcripción de Her2 y, consecuentemente, en su expresión. Uno de los mecanismos anti-proliferativos del trastuzumab es la inducción del inhibidor de tipo quinasa dependiente de ciclina, el p27, el cual se ha visto que está en concentraciones aumentadas por la administración del propranolol conjuntamente con el anticuerpo. De hecho, la co-administración de ambos agentes consigue frenar el crecimiento, e incluso la densidad vascular de las células tumorales resistentes al

anticuerpo, revirtiendo tal resistencia. Por tanto, el uso del propranolol no sólo aumenta las propiedades anti-tumorales del trastuzumab, sino que además re-sensibiliza las células al efecto de este [52].

## CONCLUSIÓN

El propranolol es tratamiento de primera línea en el hemangioma infantil desde 2008, y desde ese momento se han ido descubriendo nuevas líneas de posibles tratamientos en diferentes cánceres. Su combinación con otros agentes antitumorales ha sido exitosa en casos como el cáncer de páncreas (gemcitabina) o el cáncer de mama triple negativo (5-FU y paclitaxel), que son dos de los tipos de cánceres más agresivos o con peor pronóstico.

Así, propranolol surge como nuevo medicamento con potencial antitumoral en terapias combinadas, al servir como agente antiproliferativo, modificador del metabolismo, inductor de apoptosis e inmunomodulador.

La bibliografía muestra la capacidad de éxito del uso del propranolol en terapias combinadas en el tratamiento contra tumores, pero los mecanismos moleculares y celulares no están completamente esclarecidos para poder utilizarlo en la práctica clínica de forma habitual, más allá del HI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-Castellanos, M.A; Villar-Gómez de la Heras, K.; Díaz-Redondo, T; Gonzalez-Flores, E.; Albiñana, V; Botella, M.L. “Case Report: Propranolol increases the therapeutic response to temozolomide in a patient with metastatic paraganglioma”. *F1000Research*, 2017. 6: 2087.
2. Welander, J; Söderkvist, P; Grimm, O. “Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas”. *Endocrine-related Cancer*, 2011. 18 (6): 253-76.
3. Drovdic, CM; Myers, EN; Peters, JA; Baysal, BE; Brackmann, DE; Slattery, WH; Rubinstein, WS. “Proportion of heritable paragangliomas cases and associated clinical characteristics”. *The Laryngoscope*, 2001. 111 (10): 1822-7.
4. Zbar, B; Kishida, T; Chen, F; Schmidt, L; Maher, ER; Richards, FM; Crossey, PA; Webster, AR; et al. “Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease gene in families from North America, Europe, and Japan”. *Human Mutation*, 1996. 8 (4): 348-57.
5. Kim, WY; Kaelin, WG. “Role of VHL gene mutation in human cancer”. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22 (24): 4991-5004.
6. Kaelin, WG. “Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome”. *Nature Reviews Cancer*, 2002. 2 (9):673-82.
7. Langley, A; Pope, E. “Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas”. *British Journal of Dermatology*, 2015. 172 (1): 13-23.
8. Sufan, RI; Jewett, MA; Ohh, M. “The role of Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma”. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2004. 287 (1):1-6.
9. Huang, LE; Gu, J; Schau, M; Bunn, HF. “Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by a O2-dependent degradation domain via the ubiquitin-

- proteasoma pathway". Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. 95 (14):7987-92.
10. Al-Majed, AA; Bakheir, AHH; Abdel-Aziz, HA; Alajmi, FM; AlRabiah, H; "Propranolol". Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, 2017. 42: 287-338.
  11. Pelicano, H; Martin, DS; Xu, RH; Huang, P. "Glycolysis inhibition for anticancer treatment". Oncogene, 2006. 25 (34): 4633-4646.
  12. Léauté-Labrèze, C; Volsard, JJ; Moore, N. "Oral propranolol for infantile hemangioma". New England Journal of Medicine, 2015. 373 (3): 284-285.
  13. Albiñana, V; Villar-Gómez de las Heras, K; Serrano-Hernas, G; Segura, T; Perona-Moratalla, AB; Mota-Pérez, M; Campos, JM; Botella, LM. "Propranolol reduces viability and induces apoptosis in hemangioblastoma cells from Von Hippel-Lindau patients". Orphanet Journal of Rare Diseases, 2015. 10: 118.
  14. Drolet, BA; Frommelt, PC; Chamlin, SL; Haggstrom, A; Bauman, NM; Chiu, YE; Chun, RH; Garzon, MC; et al. "Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference". Pediatrics, 2013. 131 (1): 128-40.
  15. Handgretinger, R; "How an accidental discovery paved the way for the treatment of complicated infantile haemangiomas". Acta Paediatrica, 2014. 103 (9): 896-7.
  16. Zhu, L; Xie, J; Liu, Z; Huang, Z; Huang, M; Yin, H; Yang, Z; Zhou, T; Gao, G; Zhang, J; Yang, X. "Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio plays a crucial role in the spontaneous regression of infant hemangioma and in the therapeutic effect of propranolol". Cancer Science, 2018. 109 (6): 1981-1994.
  17. Malik, MA; Menon, P; Rao, KLN; Samujh, R. "Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: A randomized controlled study". Journal of Pediatric Surgery, 2013. 48: 2453-2459.
  18. Aly, MMD; Hamza, AF; Kader, HMA; Saafan, HA; Ghazy, MS; Ragab, IA. "Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma". European Journal of Pediatrics, 2015.
  19. Albiñana, V; Escribano, RMJ; Soler, I; Padial, LR; Recio Poveda, L; Villar Gómez de las Heras, K; Botella, ML. "Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal haemangioblastomas in Von Hippel-Lindau disease". Orphanet Journal of Rare Disease, 2017. 12 (1): 122.
  20. González Rodríguez, B; Villar Gómez de las Heras, K; Aguirre DT; et al. "Evaluation of the safety and effectiveness of oral propranolol in patients with Von Hippel-Lindau disease and retinal haemangioblastoma: phase III clinical trial". BMJ Open Ophthalmology, 2019. 4:e000209.
  21. Lucido, CT, Miskimins, WK; Vermeer, PD. "Propranolol promotes glucose dependence and synergizes with dichloroacetate for anti-cancer activity in HNSCC". Cancers, 2018. 10 (12): 476.
  22. Novoa Santander, N; Rebellón Sánchez, DE; Bernal Gómez, BM. "Dichloroacetate: Orphan drug with a posible use in oncology". Revista Farmacológica Chile, 2014. 7 (2):50-56.
  23. Brohéé, L; Peulen, O; Nusgens, B; Castronovo, V; Thiry, M; Colige, AC; Deroanne, CF. "Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression". Scientific Reports, 2018. 8: 7050.

24. DiPaola, RS; Dvorzhinski, D; Thalasila, A; Garikapaty, V; Doram, D; May, M; Bray, K; Mathew, R; Beaudoin, B; Karp, C; Stein, M; Foran, DJ; White, E. "Therapeutic starvation and autophagy in prostate cancer: a new paradigm for targeting metabolism in cancer therapy". *The Prostate*, 2004. 68 (16): 1743-52.
25. Farah, BL; Sinha, RA; Wu, Y; Singh, BK; Zhou, J; Bay, BH; Yen, PM. "β-Adrenergic agonist and antagonist regulation of autophagy in HepG2 cells, primary mouse hepatocytes and mouse liver". *Public Library of Science*, 2014. 9 (6): e98155.
26. Brohée, L; Demine, S; Willems, J; Arnould, T; Colige, AC; Deroanne, CF. "Lipin-q regulates cancer cell phenotype and is a potential target to potentiate rapamycin treatment". *Oncotarget*, 2015. 6 (13): 11264-80.
27. Sembongi, H; Miranda, M; Han, GS; Fakas, S; Grimsey, N; Vendrell, J; Carman, GM; Siniouoglou, S. "Distinct roles of the phosphatidate phosphatases lipin 1 and 2 during adipogenesis and lipid droplet biogenesis in 3T3-L1 cells". *Journal of Biological Chemistry*, 2013. 288 (48): 34502-13.
28. Fang, Z; Zhang, T; Dizeyi, N; Chen, S; Wang, H; Swanson, KD; Cai, C; Balk, SP; Yuan, X. "Androgen receptor enhances p27 degradation in prostate cancer cells through rapid and selective TORC2 activation". *Journal of Biological Chemistry*, 2012. 287 (3): 2090-98.
29. Sloan, EK; Priceman, SJ; Cox, BF; Yu, S; Pimentel, MA; Tangkanangnukul, V; Arevalo, JMG; Morizono, Kouki; Karanikolas, BDW; Wu, Lily; Sood, AK; Cole, SW. "The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer". *Cancer Research*, 2010. 70 (18): 7042-52
30. Yang, EV; Sood, AK; Chen, M; Li, Y; Eubank, TD; Marsh, CB; Jewell, S; Flavahan, NA; Morrison, C; Yeh, P; Lemeshow, S; Glaser, R. "Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells". *Cancer Research*, 2006. 66 (21): 10357-64.
31. Demers, M; Couillard, J; Belangers, S; St-Pierre, Y. "New roles for matrix metalloproteinases in metástasis". *Critical Reviews in Immunology*, 2005. 25: 493-523.
32. Vida, G; Peña, G; Kanashiro, A; Thompson Bonilla, MR; Palange, D; Deitch, EA; Ulloa, L. "β<sub>2</sub>-Adrenoreceptors of regulatory lymphocytes are essential for vagal neuromodulation of the innate immune system". *The FASEB Journal*, 2011. 25 (12): 4476-85.
33. Maisel, A; Murray, D; Lotz, M; Rearden, A; Irwin, M; Michel, M. "Propranolol treatment affects parameters of human immunity". *Immunopharmacology*, 1991. 22 (3): 157-64.
34. Ashrafi, S; Shapouri, R; Shirkhani, A; Mahdavi, M. "Anti-tumor effects of propranolol: adjuvant activity on a transplanted murine breast cancer model." *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. 104: 45-51.
35. Glasner, A; Avraham, R; Rosanne, E; Beneish, M; Zamora, O; Shemer, S; Meiboom, H; Ben-Eliyahu, S. "Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a β-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor". *Journal of Immunology*, 2010. 184 (5): 2449-57.
36. Wolter, JK; Wolter, NE; Blanch, A; Partridge, T; Cheng, L; Morgenstern, DA; Podkova, M, Kaplan, DR; Irwin, MS. "Anti-tumor activity of beta-adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma". *Oncotarget*, 2014. 5 (1): 161-72.

37. Zhang, D; Ma, QY; Hu, HT; Zhang, M. “ $\beta$ 2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NF $\kappa$ B and AP-1”. *Cancer Biology & Therapy*, 2014. 10 (1): 19-29.
38. Liao, X; Che, X; Zhao, W; Zhang, D; Bi, T; Wang, G. “The  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, propranolol, induces human gastric cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via inhibiting nuclear factor  $\kappa$ B signaling”. *Oncology Reports*, 2010. 24: 1669-76.
39. Pasquier, E; Street, J; Pouchy, C; Carre, M; Gifford, AJ; Murray, J; Norris, MD; Trahair, T; Andre, N; Kavallaris. “ $\beta$ -blockers increase response to chemotherapy via direct antitumor and anti-angiogenic mechanisms in neuroblastoma”. *British Journal of Cancer*, 2013. 108 (12): 2485-94.
40. Schuller, HM; Porter, B; Riechert, A. “Beta-adrenergic modulation of NNK-induced lung carcinogenesis in hamsters”. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2000. 126: 624-30.
41. Chaudhary, KR; Yan, SX; Heilbroner, SP; Sonett, JR; Stoopler, MB; Shu, C; Halmos, B; Wang, TJC; Hei, TK; Cheng, SK. “Effects of  $\beta$ -adrenergic antagonists on chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer”. *Journal of Clinical Medicine*, 2019. 8: 1-12.
42. Lagunas Cruz, MC; Valle Mendiola, A; Soto Cruz, I. “Ciclo celular: mecanismos de regulación”. *Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 2014. 17 (2): 98-107.
43. Kuang, X; Qi, M; Zhou, C; Su, J; Zeng, W; Liu, H; Zhang, J; Chen, M; Shen, M; Xie, X; Li, F; Zhao, S, Li, Q; Luo, Z, Chen, J; Tao, J; He, Y; Chen, X. “Propranolol enhanced the anti-tumor effect of sunitinib by inhibiting proliferation and inducing G0/G1/S phase arrest in malignant melanoma”. *Oncotarget*, 2018. 9(1): 802-11.
44. Wei, W; Shen, C; Song, H; Qiu, Z; Luo, Q. “Propranolol sensitizes thyroid cancer cells to cytotoxic effect of vemurafenib”. *Oncology Reports*, 2016. 36: 1576-1584.
45. Hermann, R; Bodoky, G; Rushtaller, T; Glimelius, B; Bajetta, E; Schuller, J; Saletti, P; Bauer, J; Figer, A; Pestalozzi, B; Kohne, CH; Mingrone, W; Stemmer, SM; Tamas, K; Kornek, GV; Koeberle, D; Cina, S; Bernhard, J; Dietrich, D; Scheithauer, W. “Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group”. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25: 2212-17.
46. Shan, T; Ma, Q; Zhang, D; Guo, K; Liu, H; Wang, F; Wu, E. “ $\beta$ 2-adrenoceptor blocker synergizes with gemcitabine to inhibit the proliferation of pancreatic cancer cells via apoptosis induction”. *European Journal of Pharmacology*, 2011. 665: 1-7.
47. Pasquier, E; André, N; Street, J; Chougule, A; Rekhi, B; Ghosh, J; Philip, DSJ; Meurer, M; MacKenzie, KL; Kavallaris, M; Banavali, SD. “Effective management of advanced angiosarcoma by the synergistic combination of propranolol and vinblastine-based metronomic chemotherapy: a bench to bedside study”. *EBioMedicine*, 2016. 6: 87-95.
48. Rico, M; Baglioni, M; Bondarenko, M; Casatti Laluece, N; Rozados, V; Nicolas, A; Carré, M; Scharovsky, OG; Menancho Márquez, M. “Metformin and propranolol combination prevents cancer progression and metastasis in different breast cancer models.” *Oncotarget*, 2017. 8 (2): 2874-89.
49. Montoya, A; Amaya, CN; Belmont, A; Diab, N; Trevino, R; Villanueva, G; Rains, S; Sanchez, LA, Badri, N; Otoukesh, S; Khammanivong, A; Liss, D; Baca, ST; Aguilera, RJ; Dickerson, EB; Torabi, A; Dwivedi, AK; Abbas, A; Chambers, K; Bryan, BA;

- Nahleh, Z. "Use of non-selective  $\beta$ -blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer". *Oncotarget*, 2017. 8 (4): 6446-60.
50. Talarico, G; Orecchioni, S; Dallaglio, K; Reggiani, F; Mancuso, P; Calleri, A; Gregato, G; Labanca, V; Rossi, T; Noonan, DM; Albin, A; Bertolini, F. "Aspirin and atenolol enhance metformin activity against breast cancer by targeting both neoplastic and microenvironment cells". *Scientific Reports*, 2016. 6: 18673.
51. Pasquier, E; Ciccolini, J; Carre, M; Giacometti, S; Fanciullino, R; Pouchy, C; Montero, MP; Serdjebi, C; Kavarallis, M; André, N. "Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment". *Oncotarget*, 2011. 2 (10): 797-809.
52. Liu, D; Zhang, Z; Wang, T; Yang, Z; Chen, H; Hu, Y; Hu, C; Guo, L; Deng, Q; Liu, Y; Yu, M; Shi, M; Du, N; Guo, N. " $\beta$ 2-AR signaling controls trastuzumab resistance-dependent pathway". *Oncogene*, 2015. 1-12.

## ANEXO A: GLOSARIO

**2-DESOXI-D-GLUCOSA**: derivado análogo de la glucosa que tiene un radical 2-hidroxilo sustituido por un hidrógeno, por lo que no es capaz de entrar en la ruta glucolítica mediante la enzima hexoquinasa, que es capaz de reconocer esta molécula, al igual que los transportadores de glucosa, que la incorporan al interior celular cuando está presente en el medio, de forma que se dificulta el crecimiento.

**5-FLUOROURACILO**: fármaco análogo al uracilo (ARN) de tipo antimetabolito, que interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la conversión de ácido desoxiuridílico a ácido timidílico por la enzima celular timidilato sintetasa. Está indicado en combinación con otros agentes en muchas neoplasias malignas y enfermedades, como el cáncer de mama avanzado o metastásico. El paciente debe estar bajo monitorización porque este fármaco produce toxicidad hematológica (mielodepresión, neutropenia, trombocitopenia o leucopenia, entre otros), gastrointestinal (mucositis, anorexia, diarrea acuosa, náuseas, vómitos) y neurológica. Otros efectos adversos muy frecuentes son el broncoespasmo, la hiperuricemia, la angina de pecho, la alopecia reversible y el síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). Está contraindicado en casos de hipersensibilidad, infecciones graves, daños hepáticos, embarazo y lactancia.

**ÁCIDO AMINOCAPROICO**: inhibidor de los activadores de plasminógeno a dosis bajas e inhibidor de la plasmina a dosis más altas, por lo que no se rompe el coágulo y se evita la aparición de hemorragias por alta actividad fibrinolítica. Está indicado en complicaciones quirúrgicas después de cirugías cardiacas, en desprendimientos de placenta agudos y en enfermedades neoplásicas como el carcinoma de próstata, pulmón y estómago. Se ve aumentado el riesgo de trombosis cuando se administra conjuntamente con el factor IX de coagulación o estrógenos. Algunas de las reacciones adversas más frecuentes son hipotensión, granulocitosis, alteraciones en la coagulación, mareos, dolor abdominal, debilidad muscular e hipersensibilidad.

**ADENOCARCINOMA PULMONAR**: cáncer que empieza en las células glandulares del pulmón, perteneciente al grupo de cánceres pulmonares de tipo células no pequeñas.

**ANGIOSARCOMA**: cáncer que comienza en las células que revisten los vasos sanguíneos o linfáticos (hemangiosarcoma o linfangiosarcoma, respectivamente).

**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE CABEZA Y CUELLO**: cáncer de cabeza y cuello que empieza en las células escamosas, que son células delgadas y planas que se forman en la superficie de la piel, los ojos, diversos órganos internos y el revestimiento de

los órganos huecos y los conductos de algunas glándulas. Este tipo de carcinoma abarca cánceres de las fosas nasales, los senos paranasales, los labios, la boca, las glándulas salivales, la garganta y la laringe.

**CELECOXIB**: inhibidor de la ciclooxigenasa-2, responsable de la síntesis de prostaglandinas, por lo que tiene efecto antiinflamatorio. Está indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis y la artritis reumatoide. No se debería usar cuando hay hipersensibilidad al principio activo, sulfamidas o aspirina y otros AINEs; úlceras pépticas activas; asma; disfunción hepática o enfermedad inflamatoria intestinal. Las reacciones adversas más frecuentes son hipertensión, sinusitis, hipersensibilidad, insomnio, mareos, cefaleas, infarto de miocardio, trastornos gastrointestinales y artralgia.

**CISPLATINO**: complejo metálico pesado que contiene un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos moléculas de amonio en posición cis, que se une al ADN formando enlaces cruzados inter e intracatenarios. Está indicado en terapia paliativa en tumores como el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de pulmón de células no pequeñas, combinado con otros agentes quimioterápicos. Está contraindicado en insuficiencia renal, mielosupresión e hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes son nefro y ototoxicidad, mielosupresión, anemia, trastornos gastrointestinales, descenso en los niveles de los electrolitos séricos, hiperuricemia, neuropatías periféricas y elevación de enzimas hepáticas.

**CORTICOIDE (glucocorticoide)**: fármacos que actúan bloqueando la síntesis de mediadores de la inflamación, como prostaglandinas y tromboxanos, en tejidos lesionados o inflamados, por lo que tienen actividad antiinflamatoria e inmunodepresora.

**DENOSUMAB**: anticuerpo monoclonal humano que se dirige y se une con gran afinidad a RANKL, impidiendo la activación de su receptor en la superficie de las células óseas, lo que finalmente produce una disminución de la resorción ósea. Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis menopáusica y la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal y al tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides. Está contraindicado en hipersensibilidad e hipocalcemia. Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones del tracto urinario y respiratorio, ciática, estreñimiento, eccemas y dolores musculoesqueléticos.

**DICLOROACETATO**: inhibidor de la piruvato deshidrogenasa quinasa, por lo que la piruvato deshidrogenasa produce más acetil-CoA, que se dirige a la mitocondria para realizar el ciclo de Krebs. Por tanto, la acción del DCA activa la actividad mitocondrial de una célula, lo que significa que, aunque hace que se consiga más energía, también activa los mecanismos pro-apoptóticos de esta, de ahí su acción antitumoral.

**DOXAZOSINA**: fármaco  $\alpha_1$ -bloqueante que produce vasodilatación periférica, indicado para la hipertensión y la hiperplasia benigna de próstata. Está contraindicado en hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes son astenia, cefaleas, vértigos, calambres musculares, estreñimiento, eyaculación retardada y problemas de acomodación.

**DOXORUBICINA**: fármacos antibiótico de antraciclina, elaborado a partir de la bacteria *Streptomyces peucetius*, cuyo efecto antineoplásico se basa en la intercalación en el ADN, inhibición de la topoisomerasa II y la formación de especies reactivas de oxígeno. Está indicado en múltiples enfermedades neoplásicas, entre las que destaca el neuroblastoma avanzado. Está contraindicado en hipersensibilidad, mielosupresión, infección generalizada, insuficiencia hepática y arritmias. Las reacciones adversas más frecuentes son sepsis, mielosupresión, anorexia, deshidratación, trastornos gastrointestinales y alopecia.

**ETODOLACO**: fármaco antiinflamatorio de tipo no esteroideo (AINE), siendo químicamente derivado racémico del ácido acético, levemente más selectivo para la COX-2 que el resto de AINEs. Está indicado para el alivio del dolor y la inflamación producidos por la artritis reumatoide. Está contraindicado en asma e hipersensibilidad al principio activo, la

aspirina y otros AINEs. Las reacciones adversas más comunes son estreñimiento, diarrea, vómitos, dolor de cabeza, mareos, secreción nasal, dolor de garganta y visión borrosa.

**FEOCROMOCITOMA**: tumor que se forma en el centro de la glándula suprarrenal que hace que el cuerpo produzca elevados niveles de catecolaminas. Normalmente son benignos, pero puede causar presión arterial alta, dolores de cabeza martilleantes, palpitaciones del corazón, enrojecimiento de la cara, náuseas y vómitos.

**GEMCITABINA**: antimetabolito que impide la formación de ADN por inhibición de una de las enzimas participante y por su adición a la propia cadena. Está indicado en varias enfermedades neoplásicas, entre las que destaca el cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico. Está contraindicado en hipersensibilidad y lactancia. Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones, anemia, anorexia, cefalea, mareos, disnea, alopecia, prurito, mialgias, hematuria, fiebre y astenia.

**HEMANGIOMA INFANTIL**: tumor benigno de los vasos sanguíneos que se forma en la piel, en el tejido debajo de la piel o en un órgano. Pueden ser elevados o planos y, por lo general, se observan como lesiones sobre la piel de color rojo azulado brillante. Se presentan en cualquier parte dentro del cuerpo o en su superficie, pero en general se forman sobre la piel de la cabeza y el cuello. Es frecuente que estos tumores aumenten de tamaño y que luego dejen de crecer y desaparezcan poco a poco por sí solos.

**LANREOTIDA**: octapéptido análogo a la somatostatina natural que inhibe gran número de mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Está indicado en tumores gastroenteropancreáticos, en el alivio de los síntomas de tumores neuroendocrinos y en la acromegalia como tratamiento de segunda línea. Está contraindicado en hipersensibilidad al principio activo, a la somatostatina o a péptidos relacionados. Las reacciones adversas más frecuentes son la alteración de los enzimas hepáticos, disminución de peso, bradicardia, mareos, trastornos gastrointestinales, alopecia, diabetes mellitus, astenia y mialgias.

**MAMA, cáncer de**: cáncer que se forma en los tejidos del seno.

**MAMA HER2 POSITIVO, cáncer de**: cáncer de mama que tiene niveles más altos de una proteína conocida como HER2/neu, que promueve el crecimiento en el exterior de todas las células mamarias, por lo que tienden a crecer y propagarse más rápidamente que el resto de tipos de cáncer de mama.

**MAMA TRIPLE NEGATIVO, cáncer de**: cáncer de mama cuyas células no tienen receptores de estrógenos, receptores de progesterona ni receptores HER2.

**MELANOMA**: tumor maligno derivado de los melanocitos, que son las células que producen la melanina de la piel.

**METFORMINA**: biguanida con efectos antihiper glucemiantes, lo que significa que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. Está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso en los que el ejercicio y la dieta no son suficientes para el control adecuado de la glucemia. Está contraindicada en hipersensibilidad, acidosis metabólica aguda, insuficiencia renal o hepática o enfermedades que puedan provocar hipoxia. Las reacciones adversas más frecuentes son alteraciones del gusto y trastornos gastrointestinales.

**NEUROBLASTOMA**: cáncer que se forma a partir de células nerviosas inmaduras de la glándula suprarrenal, el cuello, el tórax o la médula espinal.

**PACLITAXEL**: agente antimicrotubular que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización e inhibiendo las funciones celulares mitóticas. Está indicado en carcinoma de mama, entre otras patologías. Está contraindicado en casos de hipersensibilidad, insuficiencia hepática y lactancia. Las reacciones adversas más frecuentes son mielosupresión, neuropatías periféricas, mialgias, hipersensibilidad y alopecia.

**PÁNCREAS, cáncer de:** enfermedad en la cual se encuentran células malignas en los tejidos del páncreas. También se llama cáncer exocrino.

**PARAGANGLIOMA:** tumor poco común que, por lo general, es benigno, y que deriva de las células de los paraganglios. Estos son un conjunto de células que provienen del tejido nervioso embrionario y que se encuentran cerca de las glándulas suprarrenales (feocromocitomas) y algunos vasos sanguíneos y nervios (quemodectomas).

**PROPRANOLOL:** antagonista competitivo no selectivo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta_1$ - $\beta_2$ ), lo que le confiere una actividad cronotropa e inotropa negativa. Tiene muchas indicaciones, entre las que destaca la hipertensión arterial primaria, la angina de pecho, las taquiarritmias, el temblor esencial, el feocromocitoma y, desde hace poco tiempo, se está investigando su actividad como antitumoral. Está contraindicado en hipersensibilidad, bradicardias, hipotensión, hipoglucemia o asma. Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga, bradicardia, extremidades frías y trastornos del sueño.

**PRÓSTATA, cáncer de:** cáncer que se forma en los tejidos de la próstata, que es una glándula del aparato reproductor masculino.

**PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS, cáncer de:** grupo de cánceres de pulmón que tiene el nombre de la clase de células cancerosas y su aspecto al microscopio. Los tres tipos principales de cáncer de pulmón de células no pequeñas son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma.

**RAPAMICINA:** fármaco inmunosupresor inhibidor de la activación de las células T inducida por la mayoría de los estímulos, mediante el bloqueo de la transducción de señales intracelulares dependientes e independientes de calcio. Este bloque es producido por la unión de la rapamicina con mTOR, que es una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular. Está indicada en la profilaxis del rechazo de riñón en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico en trasplantes. Está contraindicada en casos de hipersensibilidad y lactancia. Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones, cáncer de piel no melanoma, trastornos de la sangre y de sus electrolitos, cefaleas, taquicardia, hipertensión, trastornos gastrointestinales, artralgia y embolia pulmonar.

**SUNITINIB:** fármaco inmunosupresor inhibidor de múltiples receptores de tirosín-quinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Está indicado para tumores del estroma gastrointestinal, carcinomas de células renales metastásicos y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Está contraindicado en hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones, alteraciones de la sangre, hipotiroidismo, disminución del apetito, deshidratación, insomnio, mareo, neuropatías, isquemia de miocardio, hipertensión, disnea, alteraciones gastrointestinales, artralgias, síndrome de eritrodiesia palmoplantar y fatiga.

**TEMOZOLOMIDA:** triazeno que deriva en un metabolito citotóxico que alquila uno de los nitrógenos de la guanina, lo que finalmente lleva a una reparación aberrante del metilo añadido. Está indicado en glioblastomas multiformes. Está contraindicado en hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones, alteraciones de la sangre, anorexia, hiperglucemia, ansiedad, insomnio, cefaleas, visión borrosa, trastornos de la audición, hemorragias, tos, trastornos gastrointestinales, sarpullidos y artralgia.

**TIROIDES, cáncer de:** cáncer que se forma en la glándula tiroidea, que es un órgano ubicado en la base de la garganta que produce hormonas que ayudan a controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura del cuerpo y el peso.

**TRASTUZUMAB:** anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante antagonista del receptor HER2, por lo que se inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Está contraindicado en hipersensibilidad y en disnea grave en reposo. Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones, alteraciones sanguíneas, hipersensibilidad, pérdida

de peso, insomnio, vértigo, cefalea, trastornos cardiacos, sofocos, disnea, trastornos gastrointestinales, hepatitis, alopecia, mialgia, trastornos renales y astenia.

**USO COMPASIVO, medicamentos de:** medicamentos que, antes de su comercialización y estando en fase de ensayo clínico o pendientes de solicitud de autorización de comercialización, se van a solicitar a la agencia de referencia para utilizar en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado.

**VEMURAFENIB:** inhibidor de la tirosina quinasa que bloquea ciertas proteínas elaboradas por el gen BRAF mutado, las que promueven la proliferación celular en ausencia de factores de crecimiento. Está indicado en el tratamiento de melanoma con mutación BRAF V600 positiva. Está contraindicado en hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes son foliculitis, carcinoma de células escamosas de la piel, neutropenia, disminución del apetito, cefalea, tos, trastornos gastrointestinales, fotosensibilidad, artralgia y fatiga.

**VINBLASTINA:** alcaloide de vinca que se une a la tubulina, evitando la polimerización e induciendo la despolimerización de los microtúbulos formados, lo que interfiere con la reorganización normal de los microtúbulos requerida para la interfase y la mitosis. Está indicada en muchas neoplasias, como la enfermedad de Hodgkin, linfomas, carcinoma testicular avanzado y sarcoma de Kaposi. Está contraindicada en casos de hipersensibilidad, leucopenias, infecciones bacterianas y lactancia. Las reacciones adversas más frecuentes son leucopenia y otras alteraciones sanguíneas, parestesias, trastornos gastrointestinales y alopecia.

**VINCRISTINA:** alcaloide de vinca que se une a la tubulina, evitando la polimerización e induciendo la despolimerización de los microtúbulos formados, lo que interfiere con la reorganización normal de los microtúbulos requerida para la interfase y la mitosis. Está indicada en diferentes tipos de leucemias y linfomas y carcinomas de mama metastásicos, entre otros. Está contraindicado en hipersensibilidad, trastornos musculares, insuficiencia hepática y estreñimiento. Las reacciones adversas más frecuentes son trombocitosis temporal, broncoespasmos, neuropatías periféricas, ronquera, trastornos gastrointestinales, alopecia e infertilidad irreversible.

**VON HIPPEL-LINDAU, enfermedad de:** trastorno hereditario poco frecuente debido a una mutación en el gen VHL que hace que crezcan tumores y quistes en ciertas partes del cuerpo, como el encéfalo, la médula espinal, los ojos, el oído interno, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el riñón y el aparato reproductor. Los tumores suelen ser benignos, pero algunos son malignos. Los pacientes con esta enfermedad tienen un mayor riesgo de ciertos tipos de cánceres, en especial de riñón y de páncreas.