



PAPEL DEL BETABLOQUEANTE PROPRANOLOL EN EL SISTEMA INMUNE: REALIDAD Y PERSPECTIVAS PARA LA ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

Facultad de Farmacia
Universidad
Complutense de Madrid

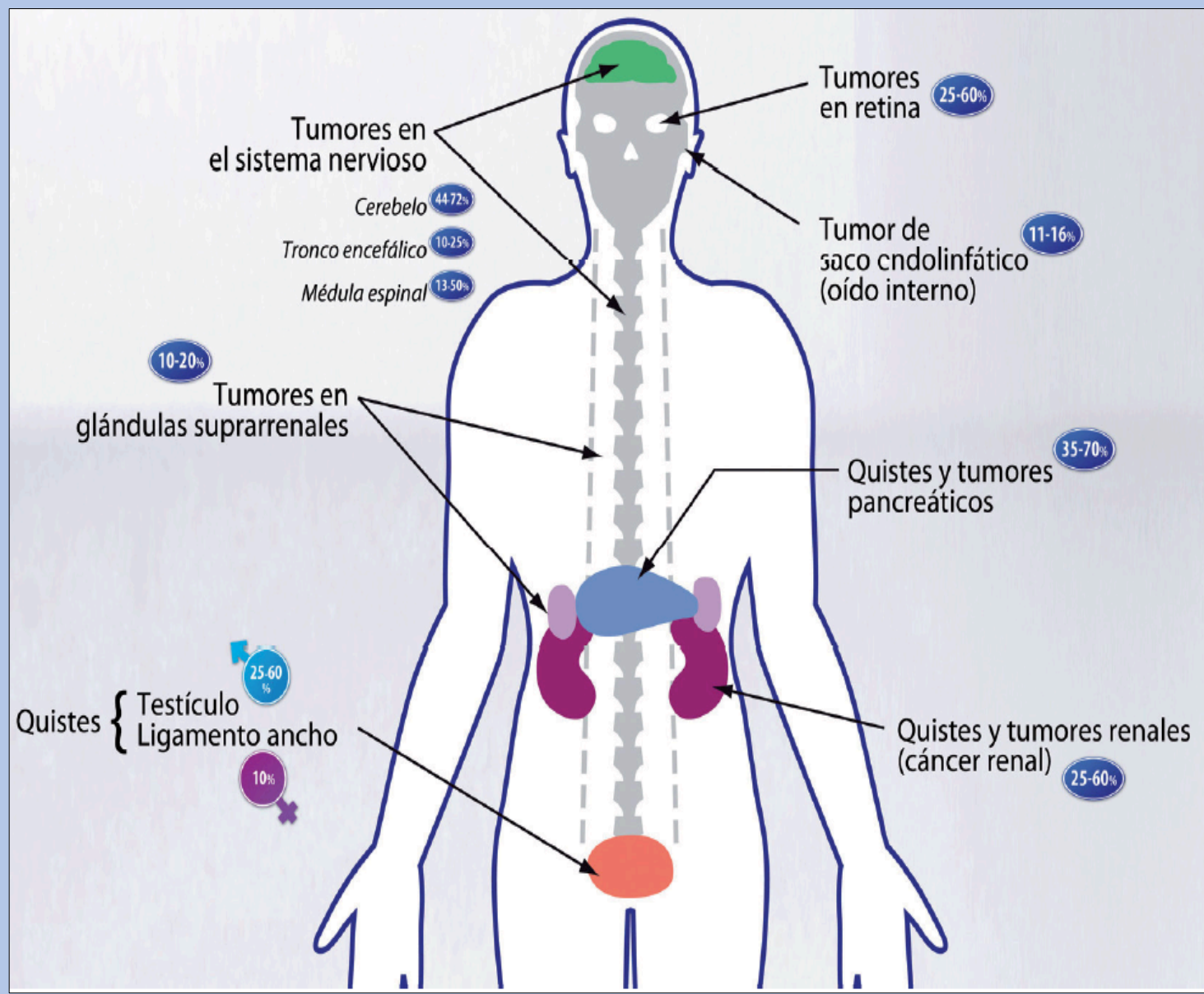
Lucía Izquierdo García

Trabajo de Fin de Grado
Curso 2019-20

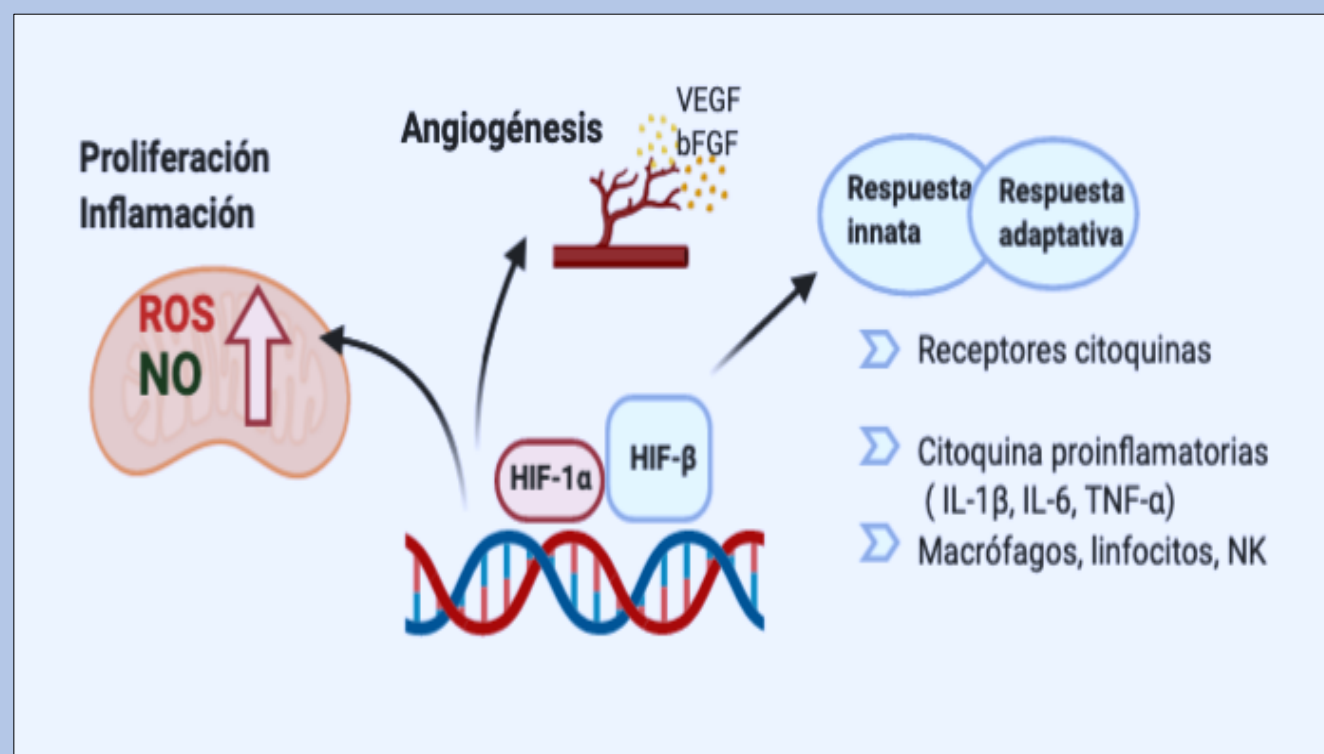
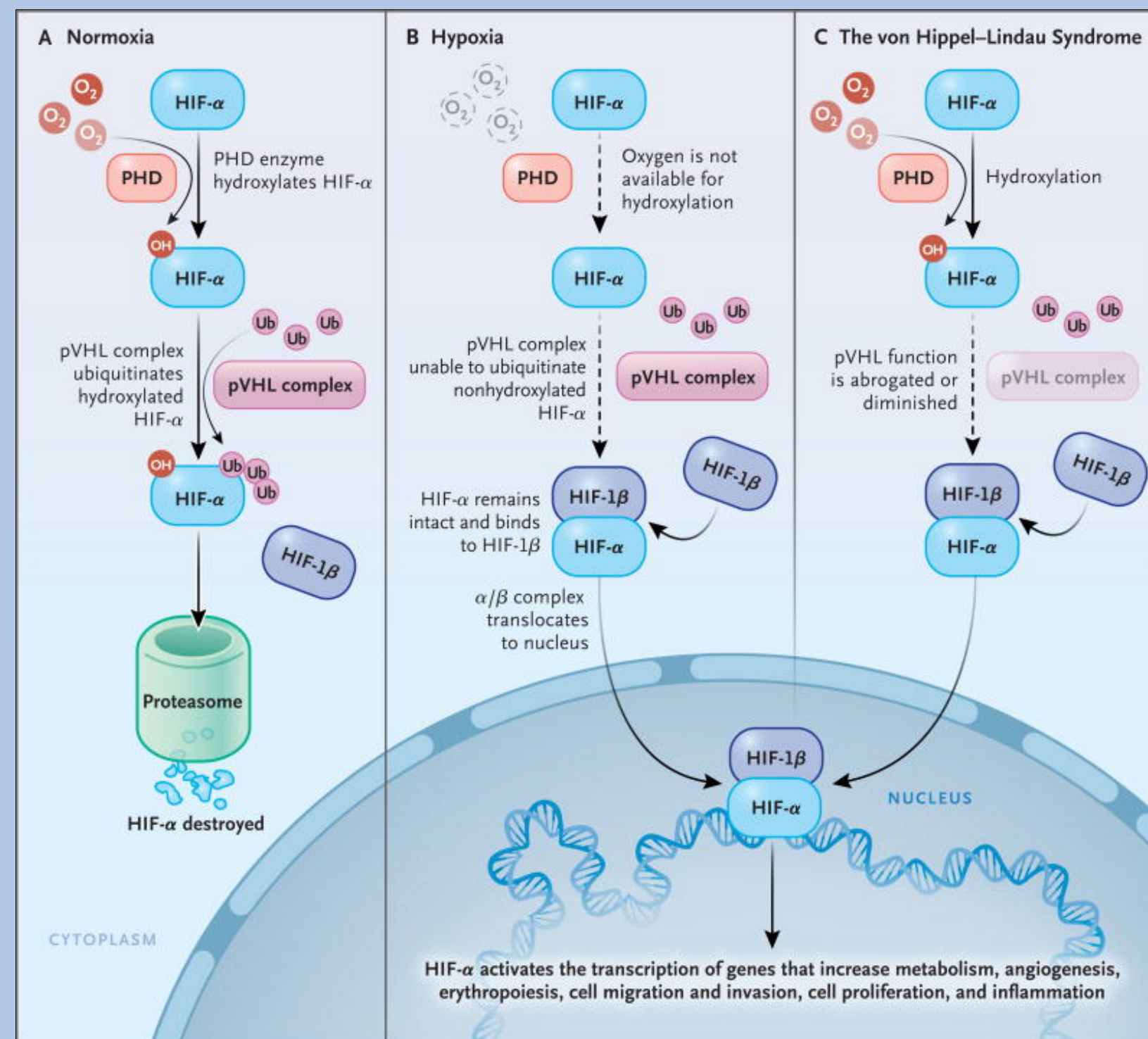
INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD VHL

- ❑ Causa: Mutación gen supresor VHL → Regulación homeostasis celular
- ❑ Incidencia 1:36.000
- ❑ Herencia autosómica dominante
- ❑ Variabilidad fenotípica
- ❑ Tumoraciones benignas y malignas

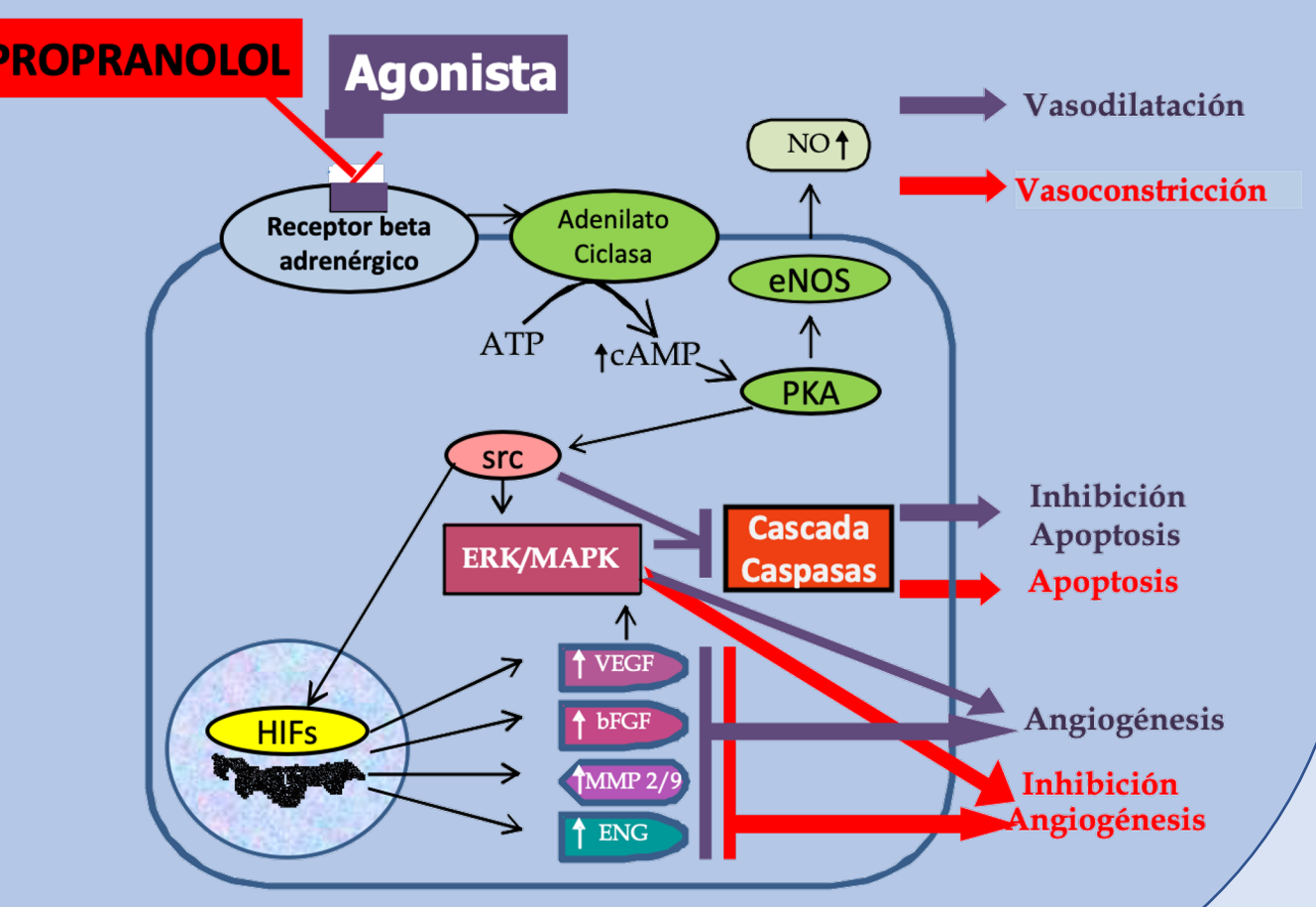


MÓLECULA HIF



PROPRANOLOL

- Acción inotrópica y cronotrópica Negativa
- Indicación:**
 - Hipertensión, arritmias, angina, taquicardia
 - Hemangioma infantil (2008)
 - Medicamento huérfano VHL



OBJETIVOS

- Efectos del Propranolol sobre el Sistema inmune en ensayos *in vitro* e *in vivo*
- Posibles aplicaciones terapéuticas en von Hippel-Lindau

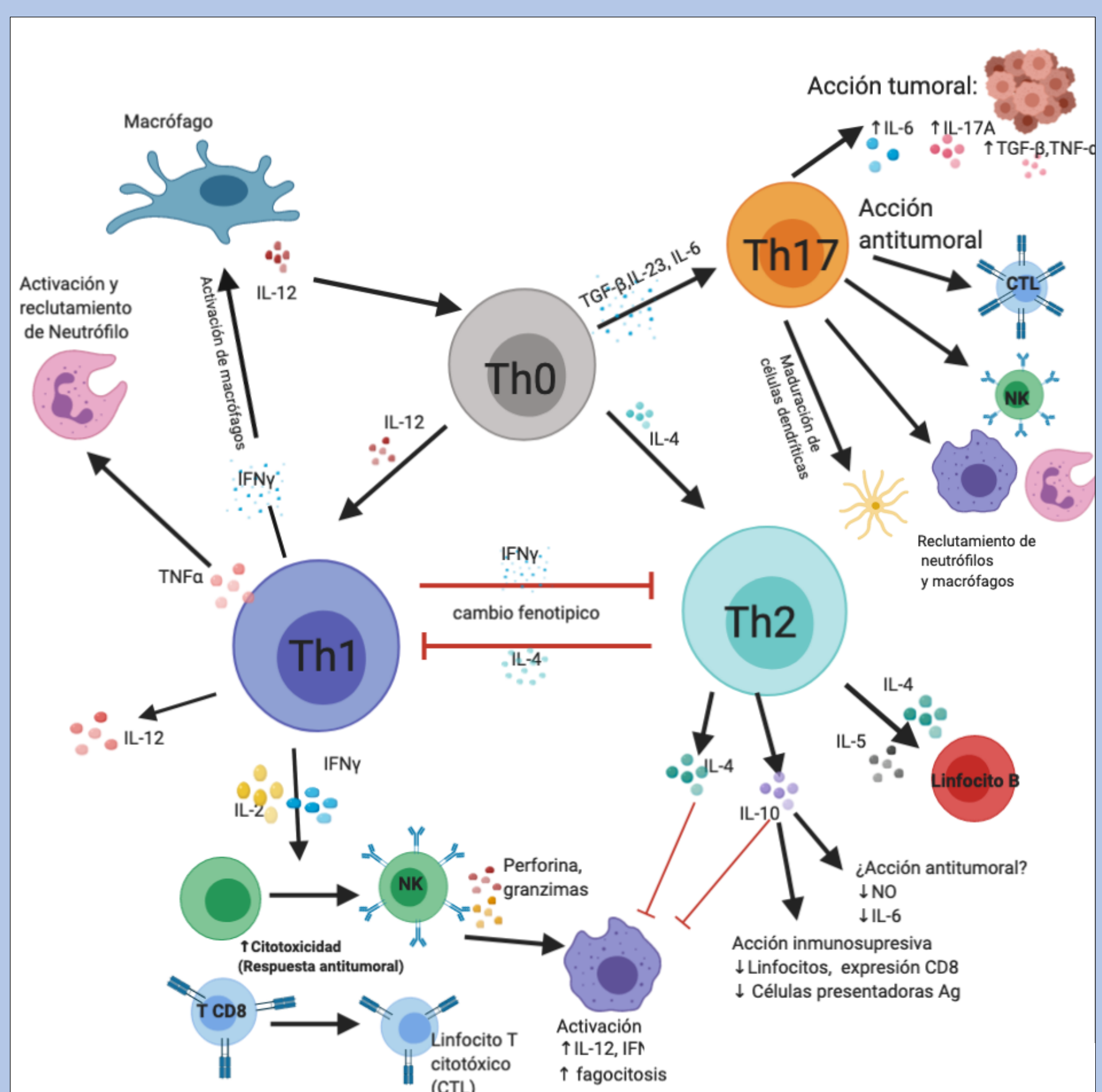
MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

ACCIÓN INMUNOMODULADORA

Figura 1.- Funciones efectoras de los linfocitos Th1, Th2 y Th17



Efecto del Propranolol
 ✓ Respuesta Th1 Y Th17
 ✓ Efecto inmunomodulador y antitumoral
 IL-12 ↑
 IL-17 ↑
 IL-10 ↑

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

Respuesta inflamatoria → Mecanismo de protección beneficioso →
 Estimula Respuesta innata y adaptativa → Desregulación → exceso citoquinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6, TGF-β, ROS, NO) → Inflamación y tumorigénesis

Tabla 2.- Efecto Antiinflamatorio y antitumoral del Propranolol sobre las distintas moléculas

Molécula	Efecto	Tipo estudio	Efecto global	Tumor
TGF-β	Disminuye	In vivo: (Ensayo Clínico)	Antiinflamatorio Antitumoral	Tumor en células del páncreas y en hemangioma infantil
TNF-α	Disminuye	In vitro In vivo	Antiinflamatorio Antitumoral	HB
NO	Disminuye	In vitro In vivo	Antiinflamatoria y antioxidante Antitumoral (vasoconstricción)	HB retiniano Hemangioma infantil
ROS	Disminuye	In vitro	Antiinflamatoria y antioxidante	Tumores y lesiones vasculares

CONCLUSIONES

- ✓ El efecto **inmunomodulador** del Propranolol reduce la progresión tumoral según el tipo de tumor y el microambiente de citoquinas
- ✓ La actividad **antiinflamatoria** del betabloqueante reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias
- ✓ La actividad **antioxidativa** del Propranolol podría ser beneficiosa en VHL

BIBLIOGRAFÍA

- Bader HL, Hsu T. Systemic VHL gene functions and the VHL disease. *FEBS Lett.* 2012;586(11):1562-1569. doi:10.1016/j.febslet.2012.04.032
- Albiñana V, Escrivano 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.
- Bhatt RS, Zurita AJ, O'Neill A, et al. Increased mobilisation of circulating endothelial progenitors in von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2011;105(1):112-117
- Ashrafi S, Shapouri R, Shirkhani A, Mahdavi M. Anti-tumor effects of Propranolol: Adjuvant activity on a transplanted murine breast cancer model. *Biomed Pharmacother.* 2018;104(April):45-51.

Bibliografía completa: 49 referencias.