



# USO DEL PROPRANOLOL COMO TERAPIA COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE VHL Y OTROS CÁNCERES

Sandra Díaz Arribas

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

## 1. Introducción

### TUMORES SECRETORES DE CATECOLAMINAS

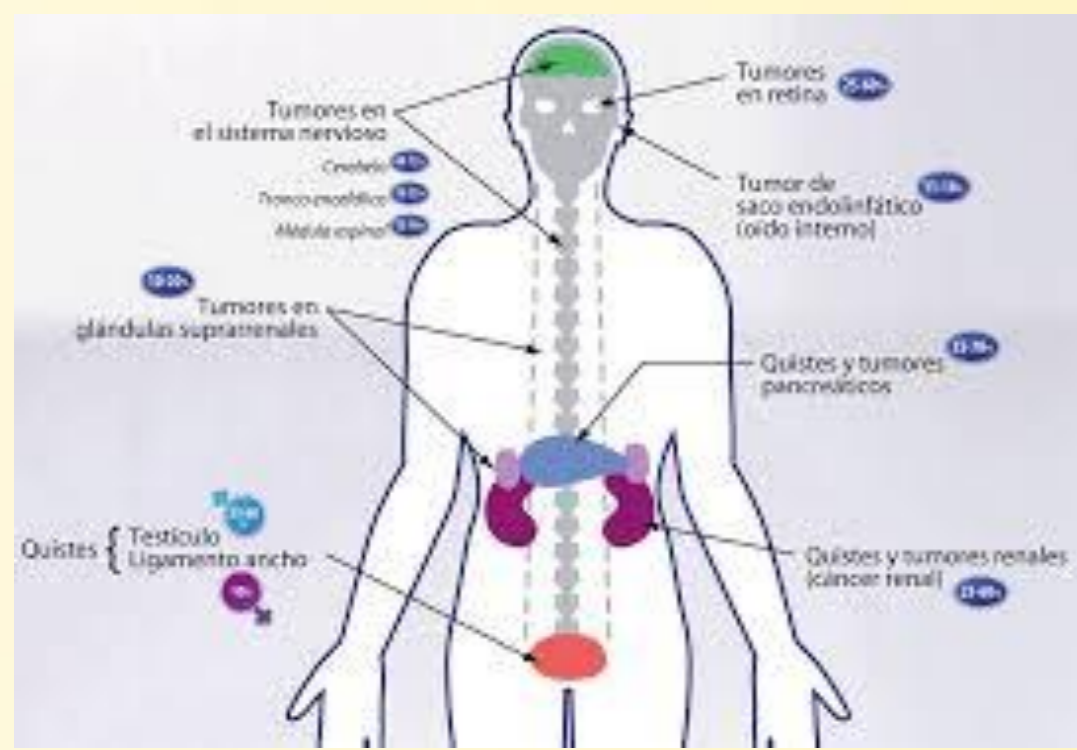
Paragangliomas (feocromocitomas)

Hipoxia crónica  
Síndromes hereditarios

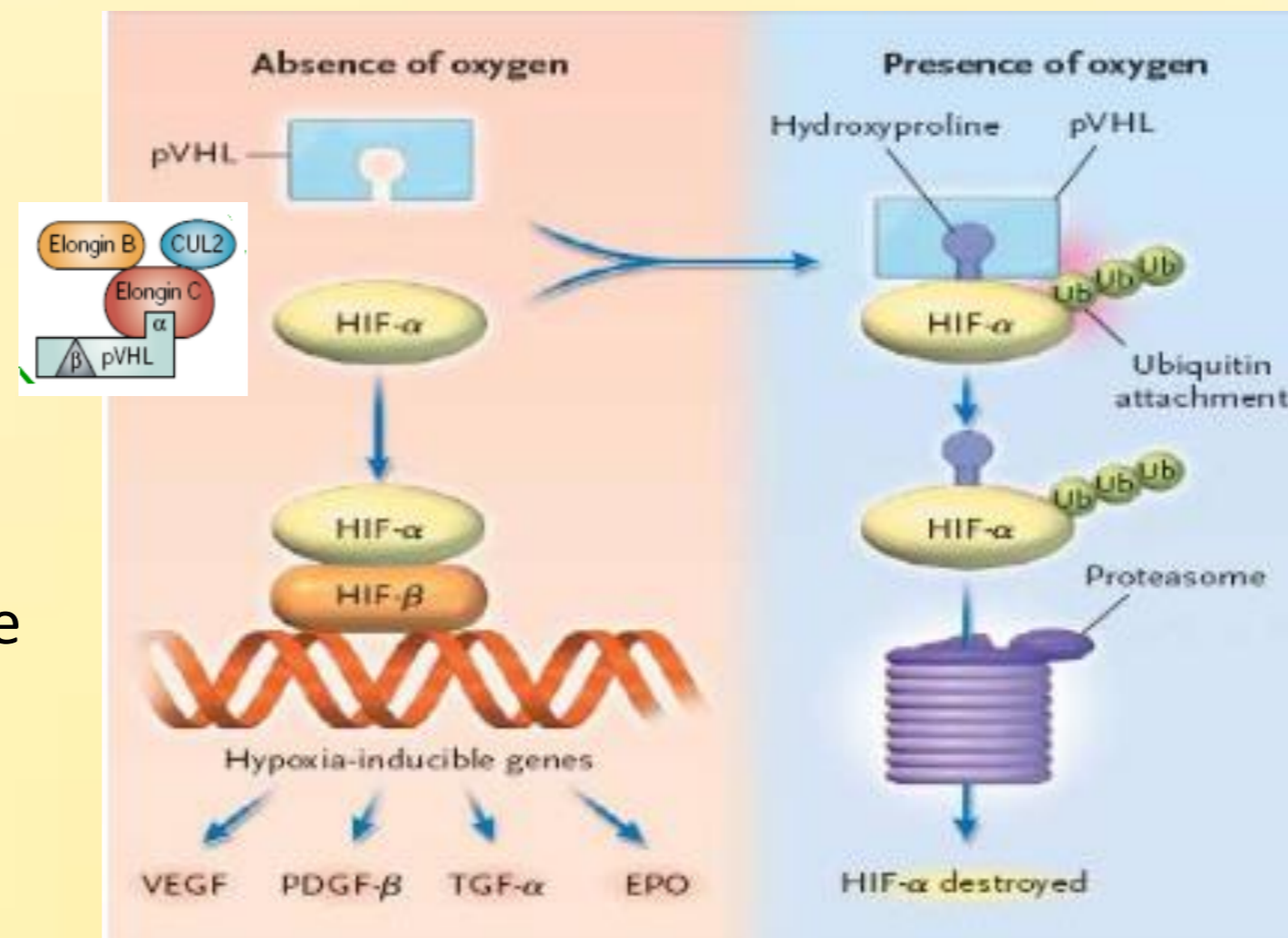
Mutaciones en genes de las subunidades del complejo enzimático de la SDH

VHL: autosómica dominante

Ambiente pseudo-hipóxico en organismo en normoxia

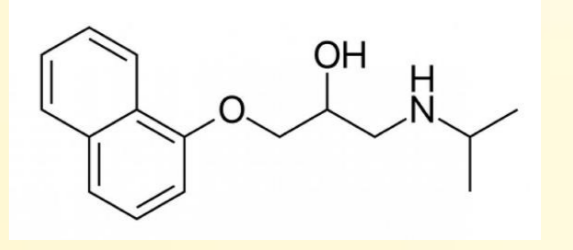


### MOLÉCULA HIF



- Angiogénesis
- Migración
- Tumorigenicidad
- Metabolismo

### PROPRANOLOL



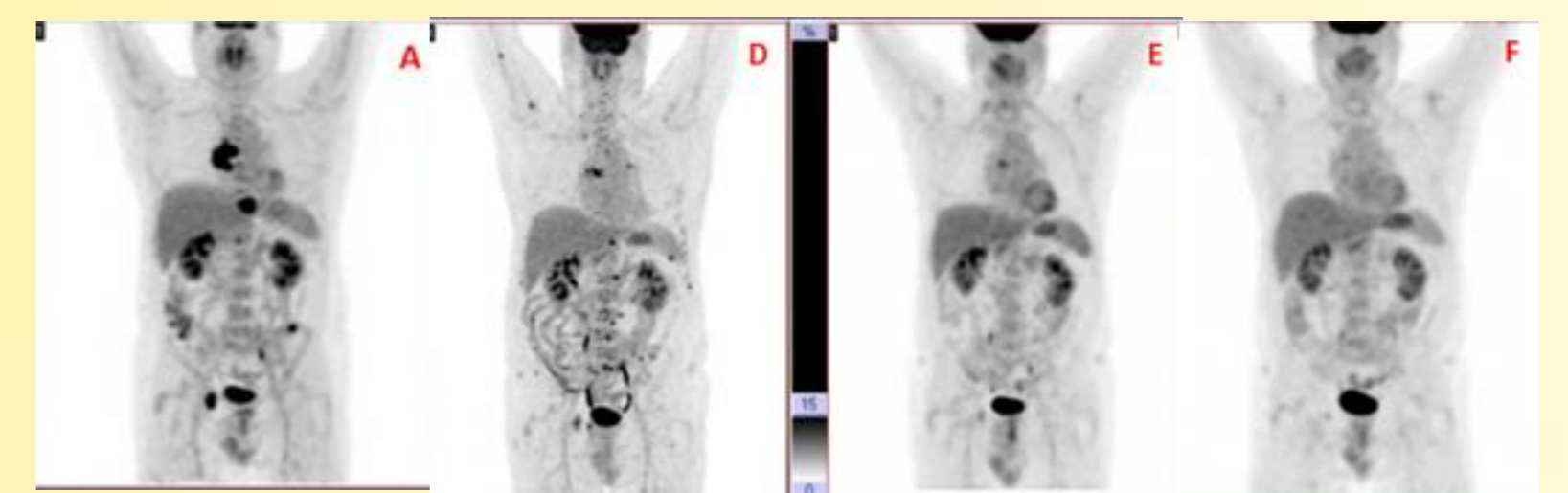
B-bloqueante no selectivo

- Hipertensión
- Infarto de miocardio
- Angina de pecho
- Feocromocitoma
- Hiperactividad simpática

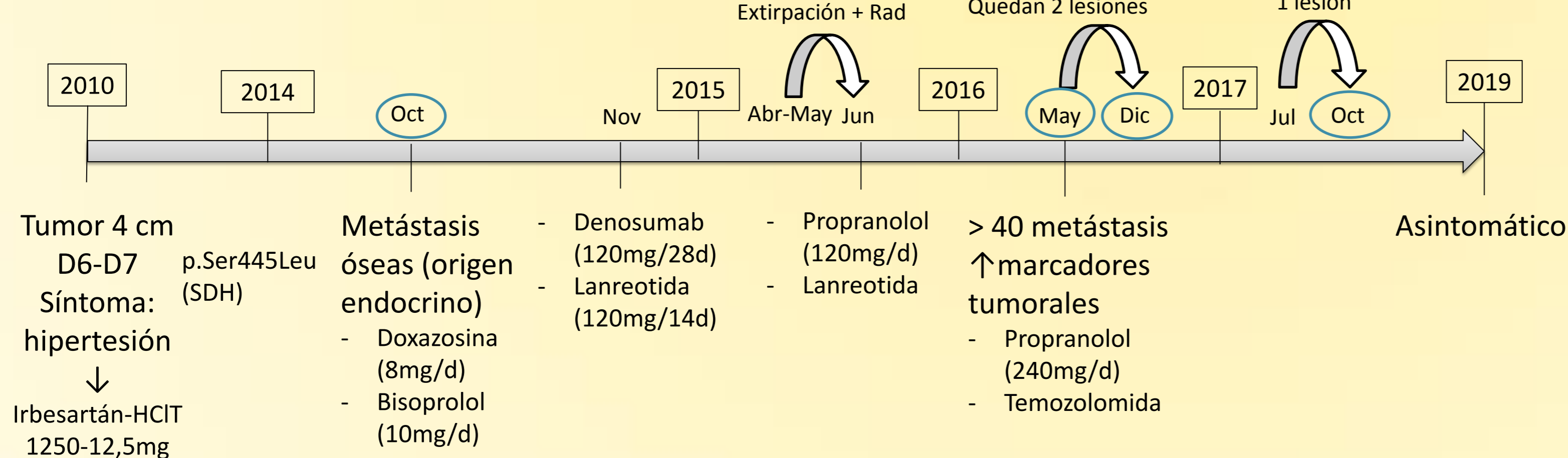
Hemangioma infantil (2008)

- Bradicardia
- Extremidades frías
- Trastornos del sueño
- Hipoglucemia

Corticoides sistémicos



### CASE REPORT



## 2. Objetivos

- Aplicaciones terapéuticas del propranolol en ensayos *in vivo* e *in vitro*
- EC de propranolol en el cáncer
- Uso del propranolol en terapéutica

## 3. Material y métodos



## 4. Resultados y discusión

Mecanismo principal	Combinación propranolol	Cáncer	Descripción
Inhibición del efecto Warburg	Dicloroacetato (DCA)	C. de células escamosas de cabeza y cuello	Glucosa → Piruvato → Acetil-CoA → ATP NAD <sup>+</sup> → Lactato → PDK → PDH → Acetil-CoA DCA inhibe PDH
	2-desoxi-D-glucosa (2-DG)	C. próstata	2DG → Autofagia → Lipinas → Biosíntesis de lípidos (DAG) / Co-regulación transcripcional Propranolol: Inhibidor selectivo L-1
Neuro y paracrinos, e inmunomodulador	Celecoxib	Neuroblastoma	NA → R β-adrenérgico → Degradación p53 → Proliferación COX-2
	Inhibidores de COX Inhibidores de LOX	Adenocarcinoma de pulmón (NNK)	NNK → R Nicotínicos / Secreción de CA / R β-adrenérgicos → Ácido Araquidónico → Multiplicación celular
Inhibición del ciclo celular e inducción de la apoptosis	Vemurafenib	C. tiroides	- ↓ ciclina D - ↓ proteína anti-apoptótica Bcl-2 - ↓ proteínas relacionadas con la glucosa (Hexoquinasa-2, transportador GLUT-1)
	Gemcitabina	C. páncreas avanzado	Quimiorresistencia → NFκB → Bcl-2 (pro-apoptótica) → Supervivencia
Cáncer de mama	Trastuzumab	C. m. HER2 positivo	Resistencia → Coexistencia R HER2 y β-adrenérgicos / Otros mecanismos → Trastuzumab / Propranolol → ↑ p27 → Freno crecimiento / Re-sensibilidad

## 5. Conclusiones

- Tratamiento de primera línea en HI desde 2008
- La combinación con otros agentes antitumorales ha sido exitosa → cáncer de páncreas, cáncer de mama HER2 positivo
- Agente antiproliferativo, modificador del metabolismo, inductor de apoptosis, inmunomodulador
- Mecanismos moleculares y celulares no completamente esclarecidos para ampliar su uso en la práctica clínica

## 6. Bibliografía

- Díaz-Castellanos, M.A *et al.* "Case Report: Propranolol increases the therapeutic response to temozolomide in a patient with metastatic paraganglioma". *F1000Research*, 2017. 6: 2087.
  - Welander, J *et al.* "Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas". *Endocrine-related Cancer*, 2011. 18 (6): 253-76.
  - Drovdic, CM *et al.* "Proportion of heritable paragangliomas cases and associated clinical characteristics". *The Laryngoscope*, 2001. 111 (10): 1822-7.
  - Zbar, B *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.
- Bibliografía completa: 52 referencias