

## El antagonista adrenérgico propranolol no previene la progresión tumoral en el modelo L5178Y-R

Isaías Gutiérrez-Leal<sup>a</sup>, Diana Caballero-Hernandez<sup>a</sup>, Alberto Valadez-Lira<sup>a</sup>, David Espinosa-Ramos<sup>a</sup>, Patricia Tamez-Guerra<sup>a</sup>, Ricardo Gómez-Flores<sup>a</sup> y Cristina Rodríguez-Padilla<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, S/N San Nicolás de los Garza (U.A.N.L.), México.

[diana.caballerohr@uanl.edu.mx](mailto:diana.caballerohr@uanl.edu.mx)

**Palabras clave:** cáncer, terapia, antagonistas beta, composición corporal, metabolismo

### Introducción

En estudios previos, y en forma repetida, hemos observado que los animales portadores del linfoma L5178Y-R presentan niveles elevados de norepinefrina plasmática, los cuales podrían tener un papel estimulador de la progresión tumoral o de efectos sistémicos que la acompañan, como la activación adrenérgica de la grasa parda conducente a caquexia. Los llamados  $\beta$ -bloqueadores, antagonistas de receptores adrenérgicos, son de amplio uso en el tratamiento de afecciones cardiovasculares y han demostrado también efectividad para reducir la progresión y metástasis de diferentes tipos tumorales, como mama y melanoma [1]. En este trabajo evaluamos la efectividad del propranolol, un  $\beta$ -bloqueador no-selectivo, para inhibir la progresión tumoral en el modelo del linfoma L5178Y-R, en ratones BALB/c. Adicionalmente evaluamos dos parámetros de la composición corporal de los animales, ganancia de peso e índice de masa corporal (IMC), así como los niveles plasmáticos de insulina, leptina y grelina como indicadores de la regulación del peso corporal de los animales en estudio [2].

### Parte Experimental

Todos los procedimientos de trabajo con los animales siguieron los lineamientos del Comité interno de Cuidado Animal del Departamento de Inmunología de la Facultad de Ciencias Biológicas, UANL. Se utilizaron ratones BALB/c de 10-12 semanas de edad, tanto machos como hembras, para evaluar diferencias asociadas al sexo. En el día 0, se indujeron tumores sólidos en la extremidad posterior derecha de los ratones mediante la inoculación por vía intramuscular de  $1 \times 10^6$  células L5178Y-R en un volumen de 0.2 ml de PBS [3]. Se registró el peso de los animales experimentales cada tercer día. A partir del día 7 y a lo largo de 10-12 días, se administró diariamente propranolol en dosis de 10 mg/kg de peso animal por vía intraperitoneal. Para calcular el IMC se empleó el peso corporal final y la longitud ano-nasal de los ratones [4]. Los animales se sacrificaron por punción cardíaca terminal y se colectó sangre para la obtención de plasma. Se extrajeron los tumores, se pesaron y almacenaron a  $-80^\circ\text{C}$ . Se determinaron los niveles plasmáticos de insulina, leptina y grelina mediante ensayo multiplex en un equipo Luminex 100.

### Resultados y discusión

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la progresión tumoral debido al tratamiento con propranolol. Tampoco se observaron diferencias en los niveles plasmáticos de insulina y leptina (datos no mostrados). En la tabla a continuación, se sintetizan los principales resultados obtenidos para hembras y machos, respectivamente.

Tabla 1. Efecto del propranolol sobre la progresión tumoral y composición corporal de ratones BALB/c portadores del linfoma murino L5178Y-R.

A) HEMBRAS				
GRUPO	PESO INICIAL (gramos)	PESO FINAL (gramos)	PESO TUMOR (gramos)	IMC
CONTROL	22.4 $\pm$ 1.25	20.61 $\pm$ 0.87	2.25 $\pm$ 0.25	0.260 $\pm$ 0.01
PRO	22.03 $\pm$ 0.90	19.86 $\pm$ 1.29	3.14 $\pm$ 0.70	0.265 $\pm$ 0.01

  

B) MACHOS				
GRUPO	PESO INICIAL (gramos)	PESO FINAL (gramos)	PESO TUMOR (gramos)	IMC
CONTROL	27.46 $\pm$ 0.39	24.5 $\pm$ 1.61	3.6 $\pm$ 0.37	0.282 $\pm$ 0.01
PRO	26.86 $\pm$ 0.96	21.15 $\pm$ 0.52	3.5 $\pm$ 0.49	0.271 $\pm$ 0.00

Peso inicial= Peso del ratón al inicio de la administración de propranolol, Peso final= Peso del ratón al momento del sacrificio, restando el peso del tumor, IMC= Índice de masa corporal, calculado a partir del peso final del ratón, una vez descontado el tumor. Los resultados se expresan como la media  $\pm$  el error estándar, n=3 (hembras), n=4 (machos)

Estos resultados negativos contrastan con la evidencia disponible de la acción antitumoral del propranolol, que ha demostrado en experimentos *in vitro* e *in vivo* acción inhibitoria sobre mecanismos relevantes del cáncer, como proliferación, angiogénesis y metástasis [5], y dadas las particularidades de este modelo tumoral será importante explorar en el futuro otras vías y esquemas de administración.

### Conclusiones

El  $\beta$ -bloqueador propranolol no previene la progresión del linfoma L5178Y-R en ratones BALB/c a la dosis de 10 mg/kg por vía intraperitoneal.

### Referencias

1. Ji, Y., Chen, S., Xiao, X. *Oncotargets Ther* 5 (2012): 391-401.
2. Wolf, Ido, et al. *Cancer* 106.4 (2006): 966-973.
3. Gomez-Flores R, Caballero-Hernández D, Tamez-Guerra R. *Anticancer Res.* 25.6C (2005): 4563-4567.
4. Friedman, J. M., Leibel, R. L., Siegel, D. S. *Genomics* 11.4 (1991): 1054-1062.
5. Palm, Daniel, et al. *Int J Cancer* 118.11 (2006): 2744-2749.