

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ο ρόλος της προπρανολόλης στη θεραπεία του καρκίνου

Ο καρκίνος, ως μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις των υγειονομικών συστημάτων παγκοσμίως, συνεχίζει να παρουσιάζει αύξηση σε επίπτωση και θνησιμότητα. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη του, ενώ το χρόνιο stress συγκαταλέγεται πλέον στους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το stress δρα ενεργοποιώντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα για την απελευθέρωση των κατεχολαμινών επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη, οι οποίες προσδένονται και ενεργοποιούν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (β-ΑΥ). Ωστόσο, οι βλαβερές συνέπειες του χρόνιου stress έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη, την εξέλιξη και τη μετάσταση διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως του μαστού, του πνεύμονα, του προστάτη και των ωοθηκών. Η προπρανολόλη, ένας μη εκλεκτικός β-αναστολέας που χρησιμοποιείται συμβατικά σε καρδιαγγειακές παθήσεις, έχει συγκεντρώσει την προσοχή λόγω των αντικαρκινικών ιδιοτήτων της. Η θεραπευτική δυνατότητα της προπρανολόλης έχει μελετηθεί σε διάφορους καρκίνους, προκειμένου να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί δράσης της, περιλαμβανομένης της διαμόρφωσης της ανοσιακής απόκρισης και της ενίσχυσης των συμβατικών θεραπειών του καρκίνου. Παρά τα πολλά υποσχόμενα ευρήματα, οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ελλιπώς κατανοητοί, γεγονός που καθιστά αναγκαία την περαιτέρω διερεύνηση των δυνατοτήτων της προπρανολόλης για αποτελεσματικότερες και ολοκληρωμένες στρατηγικές θεραπείας του καρκίνου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος αποτελεί μέχρι και σήμερα μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις του υγειονομικού συστήματος, καθώς τόσο ο αριθμός των νέων περιστατικών όσο και ο αριθμός των θανάτων αυξάνονται σε παγκόσμια κλίμακα. Σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer, IARC), κατά το έτος 2020 καταγράφηκαν 19,3 εκατομμύρια νέα κρούσματα καρκίνου, ενώ οι θάνατοι προσέγγισαν περίπου τα 10 εκατομμύρια παγκοσμίως. Ταυτόχρονα, η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε άτομα <75 ετών υπολογίζεται σε 1 στους 5, ενώ η πιθανότητα θανάτου από καρκίνο σε 1 στους 10.¹ Η εμφάνιση καρκίνου μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες ή στον συνδυασμό τους. Ανάμεσα σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται ευρέως γνωστοί, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης, αλλά και

κίνδυνοι που έχουν έλθει στο φως τα τελευταία έτη, όπως είναι το χρόνιο stress.²

Γενικά το stress αποτελεί τη φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού σε εξωτερικά ερεθίσματα που μπορεί να θεωρούνται απειλές γι' αυτόν. Ανάλογα με τη διάρκεια του ερεθίσματος, το stress μπορεί να διακριθεί σε οξύ, το οποίο αναφέρεται σε μια βραχυπρόθεσμη και άμεση βιολογική απόκριση σε κάποια απειλή, και σε χρόνιο κατά το οποίο ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση stress για μια παρατεταμένη χρονική περίοδο. Το οξύ είναι ωφέλιμο για τον οργανισμό και προκαλεί την απόκριση «μάχης (πάλης) ή φυγής», κατά την οποία διεγείρεται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και απελευθερώνει τις κατεχολαμίνες επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και νορεπινεφρίνη (νοραδρεναλίνη).² Οι ουσίες αυτές είναι νευροδιαβιβαστές που στοχεύουν και προσδένονται σε μια ειδική ομάδα υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης, τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2025, 42(1):7-13
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2025, 42(1):7-13

Z. Μαλάμη,^{1,2}
E. Παπάζογλου,²
K. Βογιατζίδης,²
Σ. Ζαρογιάννης^{1,2}

¹Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Κλινικές εφαρμογές Μοριακής Ιατρικής», Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βιόπολις, Λάρισα
²Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βιόπολις, Λάρισα

The role of propranolol
in cancer therapy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητήριο

Αδρενεργικοί αναστολείς
β₂-αδρενεργικοί υποδοχείς
Καρκίνος
Προπρανολόλη
Χρόνιο stress

Υποβλήθηκε 11.12.2023

Εγκρίθηκε 30.12.2023

(β-ΑΥ). Η εν λόγω πρόσδεση συνιστά την κινητήρια δύναμη για την ενεργοποίηση μεταγενέστερων σηματοδοτικών μονοπατιών, απαραίτητων για την επιβίωση του οργανισμού σε συνθήκες stress.³ Ωστόσο, το χρόνιο stress έχει αποδειχθεί ότι επιβαρύνει ψυχικά και σωματικά την υγεία του ατόμου, επηρεάζοντας και την ανάπτυξη, την εξέλιξη και την εξάπλωση διαφόρων τύπου καρκίνου, όπως είναι ο καρκίνος των μαστών, των πνευμόνων, του προστάτη και των ωοθηκών. Η καρκινογόνος δράση του προάγεται κυρίως μέσω της ενεργοποίησης των β-ΑΥ. Γ' αυτόν τον λόγο οι ερευνητές θέτουν στο επίκεντρο της έρευνας κατά του καρκίνου τη στοχοποίησή τους για την ανάπτυξη καινοτόμων θεραπευτικών μεθόδων ή την ενίσχυση υφισταμένων.²

Οι αδρενεργικοί υποδοχείς ανήκουν στην κατηγορία των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G (GPCRs) και εκφράζονται στους περισσότερους τύπους κυττάρων του σώματος. Είναι γνωστοί κυρίως για τη δράση τους στο καρδιαγγειακό σύστημα, διαδραματίζοντας κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής και της αρτηριακής πίεσης. Διακρίνονται σε τρεις μεγάλες οικογένειες, τους α₁-, α₂- και β-αδρενεργικούς υποδοχείς, με τους τελευταίους να χωρίζονται περαιτέρω σε β₁-, β₂- και β₃-ΑΥ.⁵ Η ενεργοποίησή τους από τις κατεχολαμίνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μετανάστευση, διήθηση, απόπτωση, αγγειογένεση, ανοσολογική ρύθμιση, καθώς και ανθεκτικότητα στη θεραπεία κατά του καρκίνου.^{3,4}

Η ενεργοποίηση των β-ΑΥ αναστέλλεται από μια ειδική ομάδα φαρμάκων, τους β-αναστολείς (β-αποκλειστές). Τα συγκεκριμένα φάρμακα είναι ανταγωνιστές των κατεχολαμινών και παρεμποδίζουν την πρόσδεσή τους με τους β-ΑΥ. Μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιούνταν κυρίως στη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων.^{5,6} Ένας τέτοιος β-αναστολέας είναι και η προπρανολόλη, γνωστή και με την εμπορική ονομασία Inderal, η οποία ανήκει στην κατηγορία των μη εκλεκτικών β-αδρενεργικών ανταγωνιστών, καθώς εμφανίζει την ίδια συγγένεια σύζευξης τόσο με τους β₁- όσο και με τους β₂-ΑΥ, και χρησιμοποιείται κυρίως για την καταπολέμηση της υπέρτασης, της στηθάγχης, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των καρδιακών αρρυθμιών.^{7,8} Επίσης, είναι αποτελεσματική και στον περιορισμό συμπτωμάτων υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ, όπως συμβαίνει στις αγχώδεις διαταραχές, στον υπερθυρεοειδισμό και στον ιδιοπαθή μυϊκό τρόμο.⁸ Στα τέλη της δεκαετίας του 1970 άρχισε να μελετάται και η αντικαρκινική της δράση, η οποία φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με το μονοπάτι σηματοδότησης των β₂-ΑΥ.⁸

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη της

υπάρχουσας βιβλιογραφίας όσον αφορά στον ρόλο των β-ΑΥ στον καρκίνο και στη διερεύνηση των εφαρμογών του β-αναστολέα προπρανολόλη στην καταπολέμησή του. Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας εκπονήθηκε στη βάση δεδομένων PubMed, με τις λέξεις-κλειδιά: chronic stress, beta adrenergic receptors, epinephrine, norepinephrine, propranolol, cancer και του συνδυασμού τους, χωρίς χρονικό περιορισμό.

2. Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς (β-ΑΥ) είναι πρωτεΐνες που αποτελούνται από 400–500 αμινοξέα και έχουν επτά διαμεμβρανικές περιοχές, τρεις εξωκυττάριους και τρεις ενδοκυττάριους βρόγχους, με το αμινοτελικό άκρο να βρίσκεται εξωκυτταρικά και το καρβοξυτελικό ενδοκυτταρικά. Η θέση πρόσδεσης του προσδέτη βρίσκεται στην τρίτη διαμεμβρανική περιοχή, ενώ η θέση σύνδεσης με την πρωτεΐνη G εντοπίζεται στην 3η ενδοκυττάρια θηλιά, που καθορίζει και τον τύπο της πρωτεΐνης G με την οποία θα συνδεθεί ο υποδοχέας. Στον οργανισμό, οι β-ΑΥ απαντώνται σε πληθώρα ιστών και οργάνων, περιλαμβανομένης της καρδιάς, του εγκεφάλου, των πνευμόνων, του ήπατος, των νεφρών, των μαστών, της μήτρας και του προστάτη. Ωστόσο, κάθε υποκατηγορία παρουσιάζει προτίμηση σε συγκεκριμένες κυτταρικές τοποθεσίες, χωρίς όμως να αποκλείεται και η συνέκφρασή τους. Οι β₁-αδρενεργικοί υποδοχείς (β₁-ΑΥ) επικρατούν στην καρδιά, όπου μπορεί να αποτελούν μέχρι και το 80% των συνολικών καρδιακών β-ΑΥ.⁹ Οι β₂-αδρενεργικοί υποδοχείς (β₂-ΑΥ) είναι πολυπληθέστεροι στον λείο μυϊκό ιστό και σε κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος, όπως τα επιθηλιακά, τα ενδοθηλιακά, τα τύπου II και τα μαστοκύτταρα, ενώ οι β₃-αδρενεργικοί υποδοχείς (β₃-ΑΥ) είναι χαρακτηριστικοί του λιπώδους ιστού.^{5,9} Ανάλογα με τη θέση του, κάθε υποδοχέας προάγει και διαφορετικές λειτουργικές διεργασίες απαραίτητες για τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Για παράδειγμα, οι β₂-ΑΥ είναι υπεύθυνοι για τη χάλαση των λείων μυών στους αεραγωγούς ενώ στους σκελετικούς μυς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ενδιάμεσου μεταβολισμού, συμμετέχοντας στη γλυκογονόλυση.⁵

Βιολογική απόκριση προκαλείται όταν ένα μόριο προσδέτη συνδέεται με τον υποδοχέα. Οι κυριότεροι ενδογενείς προσδέτες των αδρενεργικών υποδοχέων είναι οι κατεχολαμίνες νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη, ουσίες που απελευθερώνονται από τις νευρικές απολήξεις και τον μυελό των επινεφριδίων του ΣΝΣ, αντίστοιχα, όταν ο οργανισμός βρίσκεται υπό συνθήκες stress. Η επινεφρίνη εμφανίζει, κατά κύριο λόγο, μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης με τους β-ΑΥ, ενώ η νορεπινεφρίνη με τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς

(α -ΑΥ). Η πρόσδεση προκαλεί αλλαγές στη διαμόρφωση του υποδοχέα, μετατρέποντάς τον από την ανενεργή κατάσταση, κατά την οποία η υπομονάδα Ga είναι συνδεδεμένη με ένα μόριο διφωσφορικής γουανοσίνης (guanosine diphosphate, GDP), στην ενεργή, όπου πραγματοποιείται ανταλλαγή του GDP με ένα μόριο τριφωσφορικής γουανοσίνης (guanosine triphosphate, GTP) και αποσύνδεση των υπομονάδων Ga και Gβγ από τον β -ΑΥ.^{10,11} Η αποδεσμευμένη Ga αλληλεπιδρά με την αδενυλική κυκλάση της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την παραγωγή μονοφωσφορικής κυκλικής αδενοσίνης (cAMP) μέσω υδρόλυσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Αυτή η σημαντική αύξηση στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση cAMP μπορεί να προκαλέσει διάφορες κυτταρικές αποκρίσεις, κυρίως μέσω δύο βασικών σηματοδοτικών μονοπατιών: (α) Του μονοπατιού διέγερσης των πρωτεϊνικών κινάσων A (PKA), οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να φωσφορυλιώνουν άλλες πρωτεΐνες-στόχους, όπως τους μεταγραφικούς παράγοντες, επηρεάζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο ακόμη και τη γονιδιακή έκφραση. Επίσης, μπορούν να ενεργοποιήσουν την κινάση των β -ΑΥ (beta-adrenergic receptor kinase, BARK), οδηγώντας σε απευαισθητοποίηση των υποδοχέων με συμβολή της β -αρεστίνης, ή και την πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνο (mitogen activated kinase, MAPK) και την πρωτεϊνική κινάση τυροσίνης Src. Οι PKA έχουν επίσης τη δυνατότητα φωσφορυλίωσης και ενεργοποίησης των διαύλων ασβεστίου, επιτρέποντας την απελευθέρωση ασβεστίου στο κύτταρο. (β) Του μονοπατιού ενεργοποίησης πρωτεϊνών ανταλλαγής εξαρτώμενων από την αδενυλοκυκλάση (exchange protein directly activated by cAMP, EPAC). Η EPAC στη συνέχεια ενεργοποιεί τη Rap1A και αυτή με τη σειρά της ενεργοποιεί τους τελεστές BRAF και τις κινάσες MEK1/2 και ERK1/2. Το εν λόγω μονοπάτι έχει βρεθεί ότι είναι υπεύθυνο κυρίως για επιδράσεις στην κυτταρική μορφολογία, στην κινητικότητα και στη δυναμική της έκκρισης.

Τα δύο μονοπάτια που προαναφέρθηκαν επάγουν διακριτές κυτταρικές αποκρίσεις, οι οποίες είναι συμπληρωματικές, ενώ ενδέχεται να αλληλεπιδρούν και μεταξύ τους.^{10,11}

3. ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Σημαντικό ρόλο στη συμμετοχή τους στον καρκίνο διαδραματίζει η παρουσία τους τόσο σε κύτταρα που σχετίζονται με τον καρκίνο, όπως είναι τα επιθηλιακά, τα περικύτταρα, τα νευρικά κύτταρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όσο και στα ίδια τα καρκινικά κύτταρα.¹⁰ Συγκεκριμένα, έκφραση των β_1 - και κυρίτερα των β_2 -ΑΥ παρατηρήθηκε σε καρκίνο του μαστού, του στο-

μάχου, του στόματος, του ήπατος, του παγκρέατος και του εγκεφάλου, ενώ βρέθηκε ότι στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίζεται και με το στάδιο της ασθένειας, με επιθετικότερες μορφές καρκίνου να παρουσιάζουν και μεγαλύτερα επίπεδα έκφρασης.¹²⁻²¹ Επίσης, δύο κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες που εστίασαν σε δύο διαφορετικά είδη καρκίνου των πνευμόνων, στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και στο πνευμονικό πλειομορφικό καρκίνωμα, έδειξαν ότι η υψηλή έκφραση των β_2 -ΑΥ θα μπορούσε να αποτελέσει, σε πρώιμα στάδια του καρκίνου, προγνωστικό δείκτη επιδείνωσης της υγείας του ασθενούς, επισημαίνοντας όμως ότι η συγκεκριμένη παρατήρηση μπορεί να μην ισχύει για κάθε καρκινικό ιστό.^{17,20} Ταυτόχρονα, νευρικές απολήξεις του ΣΝΣ καταλήγουν στα περισσότερα όργανα του σώματος, καθώς και σε πολλά είδη καρκινικών ιστών, γεγονός που αποτελεί πλέον και χαρακτηριστικό γνώρισμα του καρκίνου, απελευθερώνοντας απ' ευθείας στο μικροπεριβάλλον του όγκου επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη, με αποτέλεσμα να ασκείται άμεσα η δράση τους στους β -ΑΥ.⁴ Σε μοντέλο αδενοκαρκινώματος παγκρεατικού πόρου ποντικών βρέθηκε ότι οι β_2 -ΑΥ προκαλούν την υπερέκφραση του νευρικού αυξητικού παράγοντα, προάγοντας έτσι τη νεύρωση των όγκων και τον σχηματισμό νέων.¹⁴

Με την άμεση ενεργοποίησή τους στις νεοπλασίες, οι β -ΑΥ επάγουν σηματοδοτικά μονοπάτια που προάγουν την εξέλιξη και τη μετάστασή τους. Στο αδενοκαρκίνωμα παγκρεατικού πόρου έχει βρεθεί ότι ενεργοποιούν μια ειδική πρωτεΐνη πρόσδεσης, τη Cdc42, η οποία προκαλεί τα σηματοδοτικά μονοπάτια Cdc42/PAK1/LIMK1 και Cdc42/PAK1/Merlin που ρυθμίζουν την κυτταρική κινητικότητα. Επίσης, διαπιστώθηκε συσχέτιση και με την έκφραση των πρωτεϊνών E-cadherin και vimentin, οι οποίες συνδέονται με μετάσταση και κυτταρική διήθηση.²¹ Από δύο ανεξάρτητες μελέτες για τη διερεύνηση των επιπτώσεων του χρόνιου stress στον καρκίνο του μαστού βρέθηκαν δύο διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης των β -ΑΥ που προάγουν τη μετάσταση. Τα αποτελέσματα της πρώτης έδειξαν ότι ο β_2 -ΑΥ ενισχύει τον σχηματισμό μιας εξειδικευμένης κυτταρικής δομής που επιτρέπει την ευκολότερη διείσδυση των καρκινικών κυττάρων στο αγγειακό σύστημα, με συνέπεια την αύξηση των μεταστάσεων σε απομακρυσμένες περιοχές, όπως στους πνεύμονες και στους λεμφαδένες.¹⁴ Στην άλλη περίπτωση, η ενεργοποίηση των β_1 - και β_2 -ΑΥ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκφρασης της ιντερλευκίνης 6, η οποία προκαλεί τον πολλαπλασιασμό μυελοειδών κατασταλτικών κυττάρων, που έχουν ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση και βρέθηκε ότι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη μετάσταση.²² Επί πλέον, σε κυτταρικές σειρές αδενοκαρκινώματος παγκρεατικού πόρου και πνεύμονα η νορεπινεφρίνη μπορεί να πυροδοτήσει επιθηλιακή προς μεσεγγυματική μετάβαση

(epithelial to mesenchymal transition, EMT). Πρόκειται για βασικό στάδιο μετατροπής των επιθηλιακών σε κακοήθη κύτταρα, μέσω ρύθμισης της έκφρασης δεικτών του EMT, των πρωτεϊνών E-cadherin και vimentin, και αύξησης της έκφρασης του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα TGF-β1.²³

Η καρκινογόνος δράση τους δεν περιορίζεται μόνο στη μετάσταση, αλλά επεκτείνεται και στην εμπλοκή τους στην εμφάνιση άλλων κακοήθων φαινοτύπων, όπως στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην κυτταρική επιβίωση και στην αγγειογένεση. Ειδικότερα, πειράματα σε κυτταρικές σειρές γλοιοβλαστώματος έδειξαν ότι β₁- και β₂-ΑΥ προάγουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού ERK1/2, μιας κινάσης που ανήκει στην οικογένεια των MAPK. Επίσης, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα των μεταλλοπρωτεϊνών MMP-2 και MMP-9, οι οποίες, όπως και οι MAPK, έχει αποδειχθεί ότι είναι βασικοί παράγοντες πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων.¹⁹ Ο πολλαπλασιασμός και η επιβίωση διαπιστώθηκε ότι διατηρούνται και σε κύτταρα ηπατοκαρκινώματος μετά από χορήγηση επινεφρίνης.¹² Δεδομένα και από *in vivo* πειράματα σε καρκίνωμα των ωοθηκών έδειξαν ότι οι όγκοι σε στρεσαρισμένα ζώα παρουσίαζαν ενισχυμένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και των MMP-2, MMP-9, που φαίνεται να ευθύνεται για την αισθητά αυξημένη αγγείωσή τους.²⁴ Υπερέκφραση της οικογένειας των πρωτεϊνών VEGF είναι ισχυρά συνδεδεμένη με αγγειογένεση και δυσοίωση έκβαση για τον ασθενή. Διερευνώντας την επίδραση του χρόνιου stress σε μοντέλο ποντικού με καρκίνο του μαστού παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των λεμφικών αγγείων των πρωτογενών όγκων, η οποία διατηρήθηκε έως και δύο εβδομάδες μετά τη διακοπή του stress, επιτρέποντας έτσι τη διασπορά των όγκων μέσω του λεμφικού συστήματος. Η εν λόγω αναδιαμόρφωση οφείλεται σε αυξημένη έκφραση του VEGFC, η οποία προκλήθηκε από σηματοδότηση β-ΑΥ.²⁵

4. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Δεδομένου ότι το χρόνιο stress μπορεί να διεγείρει, με μεσολάβηση των β-ΑΥ, σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στον καρκίνο, άρχισε να μελετάται τα τελευταία έτη ολοένα και περισσότερο η εφαρμογή της προπρανολόλης στην καταπολέμηση της νόσου. Συμβατικά, ως μη εκλεκτικός β-αποκλειστής χρησιμοποιείται σε καρδιαγγειακές διαταραχές και διαταραχές του ΣΝΣ, αναστέλλοντας με την ίδια συγγένεια τους β₁- και β₂-ΑΥ. Στην έρευνα κατά του καρκίνου, οι αντικαρκινικές της ιδιότητες έχουν διερευνηθεί τόσο στο πλαίσιο μονοθεραπείας, όσο και σε συνδυασμό με κλασικές θεραπείες, περιλαμβανομένης της χημειοθε-

ραπείας, της ακτινοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας και της ογκεκτομής.³⁰ Ευρήματα πειραματικών μελετών *in vivo* και *in vitro* σε καρκίνο μαστού, στομάχου και ήπατος έδειξαν ότι η προπρανολόλη μπορεί να αναχαιτίσει από μόνη της την εξέλιξη του καρκίνου, ρυθμίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση.^{31-33,35} Μάλιστα, διερευνώντας την αντικαρκινική δράση ενός μεγάλου αριθμού β-αποκλειστών σε κυτταρικές σειρές μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ερευνητές διαπίστωσαν ότι η προπρανολόλη περιορίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στον μεγαλύτερο βαθμό σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ανταγωνιστές που δοκιμάστηκαν και περιορίσει πλήρως την ικανότητά τους να σχηματίσουν αποικίες.³⁴

Επί πλέον, αποτελέσματα μεγάλης πληθυσμιακής μελέτης κοόρτης στην Ταϊβάν έδειξαν ότι η προπρανολόλη μπορεί να επιδράσει προστατευτικά, μειώνοντας σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Τα δεδομένα που είχαν συλλεγεί σε διάρκεια 11 ετών διέκριναν τον πληθυσμό σε δύο ομάδες, με βάση τη λήψη ή μη προπρανολόλης, και έδειξαν ότι η μειωμένη πιθανότητα σχετίζεται και με τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου.²⁶ Επίσης, η μακροχρόνια χρήση προπρανολόλης βρέθηκε ότι σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.²⁷ Προστατευτική δράση μπορεί να έχει ακόμη και όταν χορηγείται για μικρότερο χρονικό διάστημα προεγχειρητικά, καθώς για τους περισσότερους ασθενείς η περίοδος πριν από τη χειρουργική επέμβαση είναι ιδιαίτερα στρεσογόνος. Σύμφωνα με κλινικές μελέτες από δεδομένα ασθενών με καρκίνο του μαστού, η χορήγηση προπρανολόλης προεγχειρητικά ευνόησε την ανοσιακή απόκριση ενάντια στα καρκινικά κύτταρα και μείωσε την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με φλεγμονή και καρκινική διείσδυση, χωρίς εμφάνιση δυσάρεστων ανεπιθύμητων ενεργειών.²⁸ Επί πλέον, βελτίωσε τη μετεγχειρητική εικόνα των ασθενών, μειώνοντας την πιθανότητα υποτροπής του καρκίνου και των μεταστάσεων.²⁹

Επικουρικά, η προπρανολόλη λειτουργεί ενισχύοντας τη δράση αντικαρκινικών φαρμάκων και ανακουφίζοντας τους ασθενείς από τις τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες που τα συνοδεύουν. Ειδικότερα, ο συνδυασμός της προπρανολόλης με χημειοθεραπευτικές ουσίες, όπως η σισπλατίνη, ενισχύει την αποτελεσματικότητά τους στην εξουδετέρωση των καρκινικών κυττάρων, αναστέλλοντας μηχανισμούς που προάγουν την εμφάνιση ανθεκτικότητας, αυξάνοντας την απόπτωση και περιορίζοντας την αγγειογένεση.³⁶⁻⁴² Αντίθετα, η νορεπινεφρίνη βρέθηκε ότι περιορίζει τη δραστηριότητα της σισπλατίνης σε κύτταρα καρκίνου ωοθηκών, αν και δεν κατέστη δυνατή η επιβεβαίωση της εμπλοκής των β-ΑΥ στον μηχανισμό δράσης της.⁴³ Θετικά επιδρά η προπρανολόλη και σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία,

αυξάνοντας την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στη δράση της,^{43,44} περιορίζοντας την αύξηση του όγκου και προκαλώντας απόπτωση και μείωση της έκφρασης γονιδίων που προάγουν φλεγμονή, αγγειογένεση και μετάσταση.⁴⁵ Επί πλέον, ασθενείς που λάμβαναν παράλληλα προπρανολόλη εμφάνισαν αυξημένη συνολική επιβίωση, επιβίωση ελεύθερης νόσου και επιβίωση χωρίς εμφάνιση μεταστάσεων, σε σύγκριση με εκείνους που δεν λάμβαναν.⁴⁵ Σε πειράματα με μοντέλα ποντικών με καρκίνο του παχέος εντέρου και ινοσαρκώματος, η χορήγηση προπρανολόλης συσχετίστηκε με αύξηση της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας anti-CTLA4, βελτιώνοντας τον ρυθμό ανταπόκρισης στη θεραπεία και το ποσοστό επιβίωσης.⁴⁶

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία του καρκίνου, παρ' όλες τις ραγδαίες εξελίξεις της σύγχρονης Ιατρικής, αποτελεί μέχρι και σήμερα μια μεγάλη πρόκληση, ενώ η ανεύρεση νέων θεραπειών

επιβάλλει υψηλή χρονική και οικονομική επένδυση. Ο επαναπροσδιορισμός φαρμάκων που χρησιμοποιούνται καθημερινά για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών συνιστά πλέον τον κυριότερο στόχο πολλών ερευνητικών μελετών. Η προπρανολόλη ανήκει στην κατηγορία αυτών των φαρμάκων, επειδή παρουσιάζει ισχυρές αντικαρκινικές ιδιότητες μέσω αναστολής της δράσης των β-ΑΥ, ενεργοποίηση των οπιών προκαλείται από τις κατεχολαμίνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη που απελευθερώνονται από το ΣΝΣ σε κατάσταση stress. Η εφαρμογή της στη θεραπεία του καρκίνου έχει δείξει αποτελεσματική, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με κλασικές θεραπευτικές μεθόδους. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι παρ' όλο που έχουν διατυπωθεί –ανάλογα με το είδος του καρκίνου– διάφοροι μηχανισμοί δράσης, ακόμη δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος ο τρόπος λειτουργίας της. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες για λεπτομερέστερη περιγραφή του μηχανισμού δράσης της προπρανολόλης, αλλά και για την επίδραση του χρόνιου stress στην εξέλιξη του καρκίνου.

ABSTRACT

The role of propranolol in cancer therapy

Z. MALAMI,^{1,2} E. PAPAZOGLU,² K. VOGIATZIDIS,² S. ZAROGIANNIS^{1,2}

¹Postgraduate Master Program "Clinical applications of molecular medicine", Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis, Larissa, ²Department of Physiology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis, Larissa, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2025, 42(1):7–13

Cancer, as one of the biggest challenges of healthcare systems globally, continues to have an increase in incidence and mortality. Genetic and environmental factors contribute to its development, and chronic stress is now recognized as a major risk factor. Under normal conditions, stress acts by activating the sympathetic nervous system to release the catecholamines adrenaline and noradrenaline, which bind to and activate beta-adrenergic receptors (β-ARs). However, the harmful effects of chronic stress have been associated with the development, progression and metastasis of several types of cancer, including breast, lung, prostate and ovarian cancers. Propranolol, a non-selective beta-blocker conventionally used in cardiovascular disorders, has gathered attention because of its anti-cancer properties. The therapeutic potential of propranolol has been studied in various types of cancer, in order to elucidate its diverse mechanisms of action, including modulating the immune response and enhancing conventional cancer therapies. Despite promising findings, the exact mechanisms remain poorly understood, necessitating further investigation into the potential of propranolol for more effective and comprehensive cancer treatment strategies.

Key words: Adrenergic inhibitors, β2 adrenergic receptors, Cancer, Chronic stress, Propranolol

Βιβλιογραφία

1. FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, PARKIN DM, PINEROS M, ZNAOR A ET AL. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* 2021, doi: 10.1002/ijc.33588
2. HONG H, JI M, LAI D. Chronic stress effects on tumor: Pathway and mechanism. *Front Oncol* 2021, 11:738252
3. KRABOTH Z, KALMAN B. β-adrenoreceptors in human cancers. *Int J Mol Sci* 2023, 24:3671
4. MRAVEC B, HORVATHOVA L, HUNAKOVA L. Neurobiology of can-

- cer: The role of β -adrenergic receptor signaling in various tumor environments. *Int J Mol Sci* 2020, 21:7958
5. GRAHAM RM. Adrenergic receptors: Structure and function. *Cleve Clin J Med* 1990, 57:481–491
 6. OLIVER E, MAYOR F Jr, D'OCONE P. Beta-blockers: Historical perspective and mechanisms of action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019, 72:853–862
 7. AL-MAJED AA, BAKHEIT AHH, ABDEL AZIZ HA, ALAJMI FM, AL-RABIAH H. Propranolol. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 2017, 42:287–338
 8. PANTZIARKA P, BOUCHE G, SUKHATME V, MEHEUS L, ROOMAN I, SUKHATME VP. Repurposing drugs in oncology (ReDO) – propranolol as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalscience* 2016, 10:680
 9. MOTIEJUNAITE J, AMAR L, VIDAL-PETIOT E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021, 82:193–197
 10. JOHNSON M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:18–24
 11. COLE SW, SOOD AK. Molecular pathways: Beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012, 18:1201–1206
 12. WU FQ, FANG T, YU LX, LV GS, LV HW, LIANG D ET AL. ADRB2 signaling promotes HCC progression and sorafenib resistance by inhibiting autophagic degradation of HIF1 α . *J Hepatol* 2016, 65:314–324
 13. CHANG A, LE CP, WALKER AK, CREED SJ, PON CK, ALBOLD S ET AL. β_2 -adrenoceptors on tumor cells play a critical role in stress-enhanced metastasis in a mouse model of breast cancer. *Brain Behav Immun* 2016, 57:106–115
 14. RENZ BW, TAKAHASHI R, TANAKA T, MACCHINI M, HAYAKAWA Y, DANTES Z ET AL. β_2 adrenergic-neurotrophin feedforward loop promotes pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2018, 33:75–90.e7
 15. TJIOE KC, CARDOSO DM, OLIVEIRA SHP, BERNABÉ DG. Stress hormone norepinephrine incites resistance of oral cancer cells to chemotherapy. *Endocr Related Cancer* 2022, 29:201–212
 16. SHANG ZJ, LIU K, LIANG DF. Expression of beta2-adrenergic receptor in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2009, 38:371–376
 17. YAZAWA T, KAIRA K, SHIMIZU K, SHIMIZU A, MORI K, NAGASHIMA T ET AL. Prognostic significance of β_2 -adrenergic receptor expression in non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res* 2016, 8:5059–5070
 18. ZHANG X, ZHANG Y, HE Z, YIN K, LIB, ZHANG L ET AL. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: An essential role for ADRB2. *Cell Death Dis* 2019, 10:788
 19. HE JJ, ZHANG WH, LIU SL, CHEN YF, LIAO CX, SHEN QQ ET AL. Activation of β -adrenergic receptor promotes cellular proliferation in human glioblastoma. *Oncol Lett* 2017, 14:3846–3852
 20. KAIRA K, KAMIYOSHIIHARA M, KAWASHIMA O, ENDOH H, IMAIZUMI K, SUGANO M ET AL. Prognostic impact of β_2 adrenergic receptor expression in surgically resected pulmonary pleomorphic carcinoma. *Anticancer Res* 2019, 39:395–403
 21. GONG C, HU B, CHEN H, ZHU J, NIE J, HUA L ET AL. β_2 -adrenergic receptor drives the metastasis and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma through activating Cdc42 signaling pathway. *J Mol Histol* 2022, 53:645–655
 22. AN J, FENG L, REN J, LI Y, LI G, LIU C ET AL. Chronic stress promotes breast carcinoma metastasis by accumulating myeloid-derived suppressor cells through activating β -adrenergic signaling. *Oncoimmunology* 2021, 10:2004659
 23. ZHANG J, DENG YT, LIU J, WANG YQ, YITW, HUANG BY ET AL. Norepinephrine induced epithelial-mesenchymal transition in HT-29 and A549 cells *in vitro*. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016, 142:423–435
 24. THAKER PH, HAN LY, KAMAT AA, AREVALO JM, TAKAHASHI R, LU C ET AL. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006, 12:939–944
 25. LE CP, NOWELL CJ, KIM-FUCHS C, BOTTERI E, HILLER JG, ISMAIL H ET AL. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun* 2016, 7:10634
 26. CHANG PY, HUANG WY, LIN CL, HUANG TC, WU YY, CHEN JH ET AL. Propranolol reduces cancer risk: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94:e1097
 27. BARRON TI, CONNOLLY RM, SHARP L, BENNETT K, VISVANATHAN K. Beta blockers and breast cancer mortality: A population-based study. *J Clin Oncol* 2011, 29:2635–2644
 28. HILLER JG, COLE SW, CRONE EM, BYRNE DJ, SHACKLEFORD DM, PANG JMB ET AL. Preoperative β -blockade with propranolol reduces biomarkers of metastasis in breast cancer: A phase II randomized trial. *Clin Cancer Res* 2019, 26:1803–1811
 29. CHOY C, RAYTIS JL, SMITH DD, DUENAS M, NEMAN J, JANDIAL R ET AL. Inhibition of β_2 -adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β -blockade. *Oncol Rep* 2016, 35:3135–3142
 30. NAGARAJA AS, SADAOUI NC, LUTGENDORF SK, RAMONDETTA LM, SOOD AK. β -blockers: A new role in cancer chemotherapy? *Expert Opin Investig Drugs* 2013, 22:1359–1363
 31. MONTOYA A, VARELA-RAMIREZ A, DICKERSON E, PASQUIER E, TORABI A, AGUILERA R ET AL. The beta adrenergic receptor antagonist propranolol alters mitogenic and apoptotic signaling in late stage breast cancer. *Biomed J* 2019, 42:155–165
 32. KOH M, TAKAHASHI T, KUROKAWA Y, KOBAYASHI T, SAITO T, ISHIDA T ET AL. Propranolol suppresses gastric cancer cell growth by regulating proliferation and apoptosis. *Gastric Cancer* 2021, 24:1037–1049
 33. WANG F, LIU H, WANG F, XU R, WANG P, TANG F ET AL. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep* 2018, 17:5213–5221
 34. SIDOROVAM, PETRIKAITÉ V. The effect of beta adrenoreceptor blockers on viability and cell colony formation of non-small cell lung cancer cell lines A549 and H1299. *Molecules* 2022, 27:1938
 35. HU Q, LIAO P, LI W, HU J, CHEN C, ZHANG Y ET AL. Clinical use of propranolol reduces biomarkers of proliferation in gastric cancer. *Front Oncol* 2021, 11:628613
 36. BANDO T, FUJIMURA M, KASAHARA K, SHIBATA K, SHIRASAKI H, HEKI U ET AL. Stimulation of beta-adrenoceptor enhances sensitivity to cisplatin in non-small cell lung cancer cell lines. *Int J Oncol* 1997, 10:1197–1201
 37. SATILMIS H, VERHEYE E, VLUMMENS P, OUDAERT I, VANDEWALLE N,

- FAN R ET AL. Targeting the β_2 -adrenergic receptor increases chemosensitivity in multiple myeloma by induction of apoptosis and modulating cancer cell metabolism. *J Pathol* 2023, 259:69–80
38. SHIBUYA CM, TJIOE KC, OLIVEIRA SHP, BERNABÉ DG. Propranolol inhibits cell viability and expression of the pro-tumorigenic proteins Akt, NF- κ B, and VEGF in oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol* 2022, 136:105383
39. RAY R, AL KHASHALI H, HADDAD B, WAREHAM J, COLEMAN KL, ALO-MARID ET AL. Regulation of cisplatin resistance in lung cancer cells by nicotine, BDNF, and a β -adrenergic receptor blocker. *Int J Mol Sci* 2022, 23:12829
40. PASQUIER E, CICCOLINI J, CARRE M, GIACOMETTI S, FANCIULLINO R, POUCHY C ET AL. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: Implication in breast cancer treatment. *Oncotarget* 2011, 2:797–809
41. SOLERNÓ LM, SOBOL NT, GOTTARDO MF, CAPOBIOANCO CS, FERRE-RO MR, VÁSQUEZ L ET AL. Propranolol blocks osteosarcoma cell cycle progression, inhibits angiogenesis and slows xenograft growth in combination with cisplatin-based chemotherapy. *Sci Rep* 2022, 12:15058
42. CHAUDHARY KR, YAN SX, HEILBRONER SP, SONETT JR, STOOPLER MB, SHU C ET AL. Effects of β -adrenergic antagonists on chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Med* 2019, 8:575
43. LAMBOY-CARABALLO R, ORTIZ-SANCHEZ C, ACEVEDO-SANTIAGO A, MATTA J, MONTEIRO ANA, ARMAIZ-PENA GN. Norepinephrine-induced DNA damage in ovarian cancer cells. *Int J Mol Sci* 2020, 21:2250
44. WANG HM, LIAO ZX, KOMAKI R, WELSH JW, O'REILLY MS, CHANG JY ET AL. Improved survival outcomes with the incidental use of beta-blockers among patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Ann Oncol* 2013, 24:1312–1319
45. LIAO X, CHE X, ZHAOW, ZHANG D, LONG H, CHAUDHARY P ET AL. Effects of propranolol in combination with radiation on apoptosis and survival of gastric cancer cells *in vitro*. *Radiat Oncol* 2010, 5:98
46. FJAESTAD KY, RØMER AMA, GOITEA V, JOHANSEN AZ, THORSETH ML, CARRETTA M ET AL. Blockade of beta-adrenergic receptors reduces cancer growth and enhances the response to anti-CTLA4 therapy by modulating the tumor microenvironment. *Oncogene* 2022, 41:1364–1375

Corresponding author:

S. Zarogiannis, Department of Physiology, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, Biopolis, 415 00 Larissa, Greece
e-mail: szarog@uth.gr