

La norepinefrina estimula la expresión del gen para ferroportina, efecto potenciado en presencia del antagonista adrenérgico propranolol

Ana Cantú-Ruiz^a, Diana Caballero-Hernández^a, Alonso Orozco-Flores^a, Diana Zárate-Triviño^a, Deyanira Quistián-Martínez^b, Patricia Tamez-Guerra^a, Ricardo Gómez-Flores^a y Cristina Rodríguez-Padilla^a.

^aLaboratorio de Inmunología y Virología. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, S/N San Nicolás de los Garza, México.

^bDepartamento de Botánica. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, S/N San Nicolás de los Garza, México.

anafg_18@hotmail.com

Palabras clave: bloqueadores beta, metabolismo de hierro, hepcidina, IL-6

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, cuya mortalidad tiene como causa principal la metástasis, seguida por el crecimiento tumoral, ambas son promovidas por las hormonas de estrés, cortisol y las catecolaminas epinefrina y norepinefrina (NE). Se ha demostrado que estos efectos son mediados a través de receptores β -adrenérgicos, cuya activación induce una elevación en los niveles de IL-6. Esta relación está involucrada en la regulación del crecimiento tumoral en diversos tipos de cáncer^{1,2}. El aumento en los niveles de expresión de IL-6 también es uno de diversos mecanismos fisiopatológicos mediadores de la anemia crónica, común en los pacientes de cáncer, y que se considera un marcador de diagnóstico tumoral. Se ha descrito que el eje hepcidina-ferroportina, el cual tiene un papel clave en la homeostasis de hierro en los organismos, y cuya disregulación se ha observado en células tumorales³, es un blanco de regulación por IL-6. En el presente estudio se evaluó a nivel transcripcional el efecto de la norepinefrina, sobre el eje IL6-hepcidina-ferroportina, en células tumorales de cáncer de mama.

Metodología

Se trataron células de adenocarcinoma humano mamario (MCF7) con NE (0.1, 1 y 10 μ M) por un lapso de 24 horas. Se realizaron ensayos de antagonismo para determinar la acción a través de receptores adrenérgicos, se pretrataron las células MCF7 con el bloqueador β -adrenérgico propranolol a una concentración 10 veces mayor a la de la NE, y posteriormente se trataron con la NE a las concentraciones ya mencionadas. Se cuantificaron los cambios en la expresión en los genes para IL-6 (*IL6*), hepcidina (*HAMP*) y ferroportina (*FPN*) por PCR en tiempo real. Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente para determinar diferencias entre los tratamientos.

Resultados y discusión

Expresión relativa de los genes *IL6*, *HAMP* y *FPN* en células MCF7

En las células tratadas con NE se encontró que la expresión de *IL6* era inversamente proporcional a la concentración de NE, observándose una diferencia significativa a la concentración de 0.1 μ M (F=69.861, $p \leq 0.001$). En el caso de *HAMP* no se observaron diferencias significativas a ninguna de las tres concentraciones evaluadas, lo cual sugiere que *HAMP* no es regulada por *IL6* en estas células. En el caso de *FPN* se encontró un aumento significativo a las concentraciones de NE de 0.1 y 10

μ M (F=46.176, $p \leq 0.001$), estos resultados indican que en estas células la expresión de *FPN* no esta asociada a la de *HAMP*, y esto podría deberse a cambios en la estructura de *FPN* o mutaciones que causen insensibilidad a *HAMP*⁴

Ensayos de antagonismo del efecto de la NE con el bloqueador beta propranolol

De acuerdo a los resultados, se determinó que el efecto de la norepinefrina sobre la expresión de *IL6* es mediada por receptores adrenérgicos beta 2, ya que el efecto de la NE sobre la expresión de IL-6 fue anulado por el pretratamiento con el bloqueador beta propranolol. En el caso de la hepcidina no se observó ningún efecto en el ensayo de antagonismo. Esto coincide con lo reportado por Kong y cols. (2018), quienes, al tratar hepatocitos de ratón con antagonistas adrenérgicos alfa y beta, prozasin y propranolol, respectivamente, observaron un aumento en la expresión de *HAMP* en hepatocitos tratados con el antagonista alfa, pero no con el beta⁵. Por su parte, en nuestros experimentos la expresión de *FPN* aumentó de manera significativa en todas las combinaciones empleadas del antagonista y agonista beta, lo que sugiere un efecto sinérgico de la norepinefrina con el antagonista empleado (F=9.117, $p \leq 0.029$). Se han reportado estudios donde, el uso del propranolol como tratamiento para estrés crónico, está asociado a un aumento en la expresión de *FPN in vivo*⁶.

Conclusiones

La NE estimula la expresión de *IL6* y *FPN* en células de cáncer de mama MCF7. El efecto de la NE sobre la *FPN* es potenciado en combinación con propranolol, un antagonista beta competitivo no selectivo. Se requieren estudios adicionales para determinar la contribución de los receptores beta 1 y 2 en la regulación de *FPN* por norepinefrina y propranolol; y determinar la relevancia de estos hallazgos para la terapia del cáncer de mama.

Referencias

1. Fitzgerald P. *Int. J. Cancer*. 2009. 124(1); 257-263.
2. Entschladen, F., Drell IV., Lang K., Joseph J. & Zaenker K. *Lancet Oncol*. 2004. 5: 254-258.
3. Tanno T., Rabel A., Alleyne M., Lee T., Dahut W., Gulley J. & Miller J. *Bio Chem*. 2011. 107(4); 678-679.
4. Wallace D., McDonald C., Ostini L., Iser D., Tuckfield A. & Subramanian N.. *Am J of Hematol*. 2017. 9(2); 1052-1061.
5. Kong W., Cui Y., Fu Y., Lei Y., Ci Y., Bao Y., Zhao S., Xie L., Chang Y. & Zhao S. *J. Cell Biochem*. 2018. 1(1); 1-32.
6. Alamo I., Kannan K., Bible E., Loftus Tyler., Ramos H., Efron P. & Mohr A. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017. 82(4); 714-721.