

Estrés y progresión tumoral

Stress and tumoral progression

FRANCISCO ARVELO^{A,B}, FELIPE SOJO^A, CARLOS COTTE^B

Resumen

El cáncer es una enfermedad crónica multifactorial, siendo el estrés prolongado uno de los factores más influyentes para su progresión, a esto se suma el estrés que sufre el paciente al hacerse el diagnóstico, dada la usual connotación fatal que sigue teniendo esta enfermedad. Los estudios pre-clínicos y epidemiológicos han puesto en evidencia la asociación que existe entre la progresión tumoral y la elevación de las hormonas del estrés, ya que éstas últimas, al activar el sistema adrenérgico, pueden acelerar el desarrollo del cáncer en todas sus etapas. Además, los estudios pre-clínicos y el análisis clínicos retrospectivos, han mostrado que los bloqueadores β -adrenérgicos usados para el tratamiento de la hipertensión, pudieran ser una alternativa para el tratamiento de pacientes con cáncer, afectados por el estrés. Por otra parte, los estudios celulares y moleculares, han identificado rutas de señalización específicas de las hormonas involucradas en el estrés, que promueven tanto el crecimiento del tumor como la capacidad para las metástasis. Todos estos estudios permiten obtener evidencias sólidas y un mayor conocimiento sobre la relación entre el cáncer y el estrés, así como la búsqueda más racional de fármacos para su tratamiento. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de la relación entre el estrés y la progresión tumoral.

Palabras clave: Cáncer, estrés, catecolaminas, vía de señalización, β -adrenérgico, progresión tumoral, infiltración y metástasis.

Abstract

Cancer is a chronic multifactorial disease and prolonged stress is one of the most influential factors for its progression, which is aggravated by the stress suffered by the patient when the diagnosis is made, given the usual fatal connotation that this disease still has. Pre-clinical and epidemiological studies have shown the association between the elevation of stress hormones with tumor progression since these, by activating the adrenergic system, can accelerate the development of cancer in all its stages. Also the pre-clinical studies plus retrospective clinical studies, has shown that the β -adrenergic blockers used as drugs in the clinic for the treatment of hypertension, could be presented as an alternative for the treatment of cancer patients affected by stress. On the other hand, cellular and molecular studies have identified signaling pathways specific to the hormones involved in stress, such as tumor growth and metastasis. All these studies allow reaching a greater knowledge and more solid evidence on cancer and stress, as well as a more rational search for drugs for the treatment. The objective of this review is to provide an overview of the relationship between stress and tumor progression.

Key words: Cancer, stress, catecholamine, signaling pathway, β -adrenergic, tumor progression, infiltration and metastasis.

A Centro de Bionciencias, Fundación Instituto de Estudios Avanzado-IDEA, Caracas 1015-A; Venezuela, Apartado 17606.

B Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela, Apartado 47114, Caracas, Venezuela, 1041-A.

Introducción

Actualmente, en los países desarrollados y en desarrollo, las enfermedades más frecuentes son las crónicas, popularmente denominadas "enfermedades de la civilización", que por su magnitud e impacto social, constituyen un grave problema de salud mundial. Dentro de ellas destaca el cáncer, una patología multifactorial que se puede definir como un conjunto de enfermedades caracterizadas por poseer una capacidad de proliferación continua e incontrolada de células transformadas, las cuales no solamente dejan de responder a los mecanismos normales de regulación y control, sino que además invaden diferentes regiones y tejidos, con un aumento de la sobrevivencia celular a través de la evasión de mecanismos de muerte celular. Esta pérdida generalizada en el control de la proliferación celular, es el resultado de alteraciones en los sistemas reguladores que se reflejan en el fenotipo celular. Los daños asociados a los controles genéticos corresponden a la pérdida en la actividad de genes supresores de tumores o a un aumento de la actividad de los oncogenes. Así, el desarrollo del tumor proviene de una sucesión de cambios genéticos que confieren ventajas adaptativas, donde las características fenotípicas se retienen o se pierden, dependiendo de su utilidad (Arvelo y col., 2016a,b). Para las células cancerosas es vital adquirir un conjunto de propiedades que les brinde mecanismos de defensa y adaptación para responder a las altas tasas de crecimiento y proliferación que requieren para sobrevivir (Hanahan y Weinberg, 2011).

El estrés, por su parte, es un desequilibrio psicofisiológico percibido por la demanda de una persona que sufre de un estado de tensión nerviosa y su capacidad de respuesta bajo condiciones

de tensión, en las que el fracaso en la solución de la situación tiene múltiples consecuencias. El estrés crónico es la clase de estrés que puede surgir del diagnóstico del cáncer, y que se define mayormente por la percepción del individuo de que la situación es perpetua e incontrolable, y en menor medida por la clase de estímulo estresante o su duración (Spiegel y Giese-Davis, 2003). Shin y col. (2016) señalan que el estrés crónico es un elemento importante en la etiología directa del cáncer, y que no se ha podido demostrar en condiciones controladas de laboratorio. Sin embargo, se han publicado evidencias científicas que relacionan al estrés con el crecimiento y generación de metástasis de tumores implantados en modelos animales, que se han sometido a diferentes situaciones de estrés crónico con el fin de identificar los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la relación observada. Existen pruebas suficientes que indican que el estrés crónico puede activar vías de señalización que promueven el crecimiento, la promoción y la metástasis del tumor, sin embargo aún no se sabe específicamente que vías en particular participan. Por ello, la identificación de estas vías específicas abriría las puertas para la aplicación de tratamientos dirigidos para frenar los efectos del estrés.

La mayoría de los estudios que relacionan el estrés con el cáncer que se han realizado en pacientes, se han centrado en la relación entre el estrés y el sistema inmunológico, ya que antes se creía que el estrés simplemente afectaba todo el sistema inmune, pero hoy se sabe que el estrés crónico en realidad produce una desregulación del mismo. Ello ocurre mediante la supresión de los procesos inmunológicos que protegen al organismo de la malignidad, y a la promoción de los procesos que hacen que el organismo

sea vulnerable a la progresión del cáncer, en las cuales también se ve afectado el sistema endocrino y sistema nervioso (**Figura 1**). El diagnóstico de cáncer causa angustia en los pacientes, a menudo generan ideas de muerte y manifiestan miedo con múltiples emociones tales como el enojo, la derrota, la regresión emocional, el trastorno depresivo, el pánico y ansiedad generalizada (Powell y col., 2013). El objetivo de esta revisión es estudiar la relación entre el estrés y el cáncer en las diferentes etapas de la carcinogénesis: la proliferación, la angiogénesis, la apoptosis, la invasión y la metástasis e inflamación.

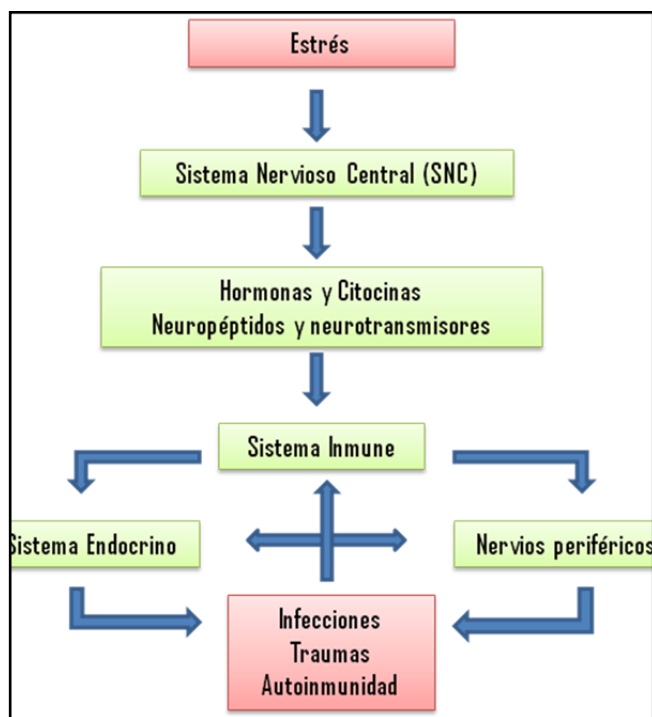


Figura. 1. Comunicación bi-direccional entre SNS, nervios periféricos, sistema endocrino y sistema inmune (Sirera y col., 2006).

EFFECTO DEL ESTRÉS SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Las catecolaminas, adrenalina (adr) y noradrenalina (nadr), promueven la proliferación de células de cáncer de

mama *in vitro* a través de receptores α -adrenérgicos (α -ar). Varios antagonistas de estos receptores bloquean el efecto de la adr y la nadr sobre la proliferación de las células tumorales de cáncer de mama MCF-7 (Vázquez y col., 1999). Del mismo modo, el propranolol, un antagonista del α -ar bloqueó el efecto proliferativo en células del cáncer de mama humano MDA-MB-231 y las células de cáncer de mama de ratón MC4-L5 (Pérez y col., 2012). El estrés, como resultado del aislamiento social, eleva los niveles de nadr, lo cual ha sido correlacionado con el grado de la enfermedad en pacientes con cáncer de ovario (Lutgendorf y col., 2011). En un modelo ortotópico de cáncer de páncreas humano se estudió el efecto del estrés crónico en la proliferación e invasión de las células tumorales. El estrés crónico provocado en ratones por la restricción de movimiento aceleró el crecimiento de los tumores, así como la invasión de las células tumorales al páncreas normal adyacente a través de la señalización β -adrenérgica (β -ar) (Kim-Fuchs y col., 2014). Las células humanas Nalm-6, originadas de una leucemia linfoblástica aguda (ALL), inoculadas en ratones y sometidos a tensión por restricción de movimiento, produjeron un aumento en la proliferación de las células tumorales, con respecto a los controles. Este aumento del crecimiento tumoral, promovido a través de los receptores β -adrenérgicos fue bloqueado por la administración de propranolol (antagonista β -adrenérgico) (Lamkin y col., 2012). Una mayor proliferación de las células tumorales, y además de una sobreexpresión de MMP-2 y VEGF y alta concentración plasmática de adr, nadr y glucocorticoides fueron encontrados en células de cáncer oral CAL27 implantadas en ratones atímicos. Estos resultados indican que las catecolaminas y glucocorticoides estimulan la progresión del tumor bajo

condiciones de estrés crónico (Xie y col., 2015). Ratones portadores de las células pancreáticas humanas MIA PaCa-2 y BxPC-3, que expresan β -ar, fueron sometidos a estrés crónico por inmovilización, ruido y nadr. El estrés fue más efectivo en los ratones sometidos a ruido, y menor en los sometidos a la inmovilización. Los resultados muestran una alta tasa de proliferación por la expresión de Ki-67, además de la alta expresión de MMP-2, MMP-9, y VEGF, mediada por la vía de señalización del eje β -AHR - HIF-1 α (HIF-1 α , Factor Inducible por Hipoxia-1). Los resultados indican que el estrés incrementa la progresión del cáncer pancreático *in vivo* debido a los elevados niveles de las hormonas del estrés (Shan y col., 2013). Se estudió el efecto de la nadr sobre la proliferación, la migración y la invasión de células pancreáticas humanas PANC-1 que expresan tanto β 1-ar y β 2-ar en el aumento de las concentraciones de nadr estimuló la proliferación de manera dosis-dependiente, incrementado la población de células en fase S y disminuyéndola en la fase G1 y G2. La nadr, también estimuló la migración e invasión y aumentó la fosforilación de P38/MAPK. Estos efectos fueron abolidos por el propranolol, antagonista de β -ar y por el inhibidor SB203580 de la P38/MAPK (Huang y col., 2012).

Coelho y col. (2015) estudiaron la actividad proliferativa de la línea celular HT-29 de cáncer de colon, tanto en presencia de los agonistas adr, nadr e isopralina, como de los antagonistas propranolol, carvedilol y atenolol, observando que los agonistas adrenérgicos producían la activación de la proliferación celular, mientras que los antagonistas adrenérgicos la disminuyeron. Este resultado sugiere el papel importante de las catecolaminas en la proliferación de las células del cáncer de colon, mostrando además que los

β -bloqueadores son una alternativa para el tratamiento del cáncer. Por otra parte, estudios experimentales han mostrado que un aumento en las catecolaminas, así como la subsecuente señalización de los β -ar estimula la progresión tumoral. Sin embargo, las catecolaminas (adr y nadr) de los α -ar pueden elevar los niveles de catecolaminas, lo cual podría a su vez incrementar a la señalización β -adrenérgica. El efecto del bloqueo α -adrenérgico en la progresión del cáncer de mama, en condiciones de estrés y sin estrés, fue estudiado en un modelo ortotópico con las células de cáncer de mama MDA-MB-231HM. El estrés crónico aumentó la proliferación de las células y la metástasis a distancia, sin embargo el bloqueo del α -ar con fentolamina no inhibió este efecto, ya que en condiciones de no estrés, no se observó incremento de la proliferación y de la metástasis. Estos resultados muestran que la señalización de α 2-ar podría actuar a través de un mecanismo de auto-receptor para inhibir la liberación de catecolaminas (Lamkin y col., 2014). En un modelo xenógrafo en ratones inoculados con células de un carcinoma colorrectal humano sometido a estrés crónico, se observó un incremento en los niveles de adr y nadr, y una estimulación del crecimiento de las células tumorales. El tratamiento con fentolamina y propranolol, ambos antagonistas de α -ar, inhibieron el crecimiento del tumor *in vivo*; así mismo, la adr y nadr, estimularon el crecimiento y la viabilidad las células del cáncer colorrectal *in vitro*. Por otra parte, los antagonistas atenolol, antagonista β 1-ar y ICI 118,551, antagonista β 2-ar, inhibieron la proliferación tumoral y con una disminución de la señal reguladora kinasa 1/2 (ERK1/2). Estos resultados indican que el estrés crónico promueve una estimulación del crecimiento tumoral en los ratones, dependiente de los adreno-receptores a través de una señal de

activación de ERK1/2 (Lin y col., 2013). Las células de cáncer de mama MCF7, expuestas al peróxido de hidrogeno como fuente de especies reactivas de oxígeno, provocaron estrés crónico, incrementando su crecimiento. Se observó además una alta expresión de los genes prometastásicos VEGF, WNT1 y CD44 y una baja expresión del gen anti-metastásico E-caderina. Este resultado señala que la inducción de estrés oxidativo por especies reactivas de oxígeno potencia la progresión tumoral (Mahalingaiah y Singh, 2014).

EFFECTO DEL ESTRÉS EN LA ANGIOGÉNESIS EN LAS CÉLULAS TUMORALES

La angiogénesis es un proceso importante para el desarrollo de metástasis que está determinado por el factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF (Weis y Cheresh, 2011). Los estudios han demostrado que los factores psicológicos influyen en la angiogénesis tumoral en ciertos tipos de cáncer a través de la regulación del nivel de factor VEGF. En un modelo animal, los elevados niveles de catecolaminas estimularon el crecimiento de las células de un carcinoma de ovario. Estos efectos fueron mediados por la activación de la señalización β -2 adrenérgica a través de la vía cAMP-PKA (AMP cíclico- proteína quinasa A). Los tumores presentaron un incremento en la vascularización y una alta expresión de VEGF, MMP2 y MMP9, efectos que fueron abolidos por el β -bloqueante, propranolol. A su vez sugiere que el bloqueo de la angiogénesis a través de este β -bloqueante, podría ser una alternativa en el tratamiento del cáncer de ovario (Thaker y col., 2006). La angiogénesis también puede ser estimulada por la disrupción del balance entre los factores pro y los antiangiogénicos (Weis y Cheresh, 2011); también hay que considerar

que las catecolaminas son potentes estimuladores de la vascularización. El estrés crónico activa el sistema nervioso simpático (SNS) y al eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) produciendo la liberación de catecolaminas, afectando el microambiente tumoral y estimulando por consiguiente la progresión tumoral. El estrés crónico conduce a una alta expresión de VEGF y MMP debido a un aumento en los niveles de catecolaminas y de la angiogénesis tumoral. La utilización de bloqueadores β pueden revertir los altos niveles de la angiogénesis (Thaker y col., 2007; Lutgendorf y col., 2008; Shi y col., 2010).

Se ha demostrado, en diversas líneas celulares de mieloma múltiple, que la nadr regula la expresión de VEGF a través de los β -1ar y β -2ar (Yang y col., 2008). Las células de los tumores sólidos secretan altos niveles del factor pro-angiogénico IL-6, lo que a su vez promueve la angiogénesis, proliferación, e invasión. Se observó *in vitro* un incremento en la síntesis y liberación de IL-6 en las líneas tumorales de ovario humano después del tratamiento con nadr. La abolición de este efecto con antagonistas β -2 adrenérgicos confirma que la nadr regula la transcripción del gen IL-6 (Nilsson y col., 2005a,b). También se evaluó *in vitro* la expresión de los β 1-ar y β 2-ar en líneas celulares de melanoma humano y lesiones cutáneas humanas. La adr y nadr provocaron un aumento en la expresión de metaloproteasas, de las interleucinas 6 y 8 (IL-6 y IL-8), así como el del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este resultado nos indica que la expresión de adr y nadr favorece la progresión tumoral *in vivo* (Moretti y col., 2013).

Ratones sometidos a derrotas sociales por parte de un agresor dominante, RSD (por sus siglas en inglés, Repea-

ted Social Defeat) presentaron alteraciones fisiológicas, inmunológicas y de comportamiento semejantes a las observadas en seres humanos expuestos a estrés psicosocial (Reader y col., 2015). Usando este modelo RSD en ratones inoculados con células del carcinoma de pulmón de Lewis, se estudiaron algunos parámetros involucrados en la progresión tumoral. Al comparar los animales enfrentados al estresor dominante con los controles, se observó un incremento del volumen del tumor primario, mayor número de nódulos metastásicos y un aumento significativo de los niveles séricos de VEGF. Adicionalmente, ocurrió un aumento en la expresión de VEGFR-2, L1CAM, pERK y la expresión de las proteínas MMP-2 y MMP-9, resultados que sugieren que RSD contribuye a la angiogénesis, metástasis y progresión tumoral (Wu y col., 2015). Por otra parte, ratones inoculados con la línea celular de cáncer oral CAL 27, sometidos al efecto del modelo de estrés "sistema de restricción física", fueron utilizados para estudiar algunas etapas de la progresión tumoral. El estrés provocó altos niveles de adr, nadr y glucocorticoides en el plasma, un aumento del tamaño del tumor, alta expresión de VEGF y MMP-2. Este resultado sugiere que la adr, nadr y glucocorticoides estimulan la progresión tumoral bajo las condiciones del tipo de estrés producido (Xie y col., 2015). La expresión de VEGF, cuyos niveles están asociados a la prognosis fue evaluada en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y con alteraciones psicosociales (depresión, estrés, ansiedad), antes de la cirugía. Los pacientes con peores alteraciones psicosociales mostraron una mayor expresión de VEGF en concordancia con el estadio de la enfermedad. Este resultado señala que la expresión de VEGF puede servir como un marcador de la progresión tumoral (Fang y col., 2014).

Así mismo, en un modelo de cáncer colorectal, se determinó el rol del estrés crónico en el tratamiento con sunitinib, un agente anti-angiogénico. El estrés atenuó el efecto del sunitinib a través de un aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la interleucina-8 (IL-8) para estimular la angiogénesis. En este estudio, la nadr activa la expresión de VEGF e IL-8 a través de la vía de señalización de β -ar-AMPC-PKA, efecto que puede ser bloqueado por el propranolol, antagonista β -adr (Liu y col., 2014).

EFFECTO DEL ESTRÉS EN LA APOPTOSIS EN LAS CÉLULAS TUMORALES

La estimulación adrenérgica crónica afecta los resultados clínicos en pacientes con cáncer, habiéndose demostrado que el estrés, o las hormonas del estrés, reducen la eficacia de la quimioterapia (Lutgendorf y col., 2010). Se estudió el efecto apoptótico del paclitaxel y del cisplatino tanto *in vitro* como *in vivo* utilizando líneas celulares de cáncer de ovario (SKOV3ip1, SKOV3-TR, HeyA8, HeyA8-MDR, A2780, A2780-CP20, IGROV-1, ES2, OVCAR3, OVCAR5, HIO-180), de cáncer de mama (MDA-231), así como ratones inyectados con las células SKOV3ip1 o HeyA8 sometidos a estrés por restricción de movimiento. Las catecolaminas inhibieron significativamente la apoptosis inducida por paclitaxel y cisplatino en las células de cáncer de ovario. El análisis genómico de las células tratadas con las catecolaminas mostró al gen *dusp1* como un mediador, por lo que su sobreexpresión induce a la reducción de la apoptosis en células de cáncer de ovario tratadas. Por su parte, el silenciamiento del mismo gen aumentó la apoptosis en comparación con las células del grupo control. La expresión del gen *dusp1*, inducida por la nadr a través de la señalización cAMP-PLC-PKC-CREB, inhibe

la fosforilación de c-Jun, mediada por JNK, que protege a las células cancerosas ováricas de la apoptosis. El tratamiento con el β -bloqueante propranolol, anuló el efecto de las catecolaminas (Kang y col., 2016). La nicotina estimula la producción del NNK (4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona) y el estrés estimula la producción de las catecolaminas, respectivamente. Tanto la NNK como las catecolaminas estimulan la proliferación de las células de cáncer de páncreas cuando se enlazan a los receptores β -ar. El antagonista β 2-adrenergico ICI118, 551 indujo drásticamente el arresto de las células en la fase G1/S y el aumento de la apoptosis. Este antagonista suprime la expresión de la señal extracelular kinasa, Akt, Bcl-2, ciclina D, ciclina E e induce la activación de las caspasas-3, 9 y Bax, además de la reducción de la actividad de NF κ B *in vitro* (Zhang y col., 2011). El estrés induce la secreción de la adr causando un efecto anti apoptótico por la fosforilación e inactivación de la proteína pro-apoptótica BAD a través de la proteína quinasa, dependiente del AMPc. La señal anti-apoptótica causada por la adr a través de la interacción con los β -2ar pudiera ser un mecanismo por el cual el estrés favorece la progresión tumoral (Sastry y col., 2007). En un modelo de cáncer de próstata en ratones, el estrés indujo la fosforilación de BAD inhibiendo la apoptosis e incrementado el tamaño del tumor en comparación a los ratones no estresados. El estrés también retrasó la involución del tumor en los ratones sometidos a la terapia con bicalutamida, a través de la vía de señalización anti-apoptótica β -2-ar/PKA/BAD (Hassan y col., 2013). El tratamiento con propranolol en líneas celulares y tumores primarios de neuroblastoma que expresaban el β -2-ar, indujo muerte por apoptosis e inhibición de crecimiento. Esta actividad fue dependiente de la inhibición del

β -2-ar y de la activación de p53 y p73 *in vitro*. También el propranolol actúa sinérgicamente con SN-38, (inhibidor de la topoisomerasa) que inhibió el crecimiento en un modelo xenógrafo de neuroblastoma humano (Wolter y col., 2014).

EFFECTO DEL ESTRÉS EN LA INVASIÓN Y LA METÁSTASIS

Se estudió el efecto de la adr, nadr y cortisol sobre el potencial invasivo y la expresión de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9 en las líneas celulares de cáncer de ovario EG, SKOV3 y 222. La adr y la nadr aumentaron la invasividad en todas las líneas celulares, mientras que el cortisol aumento la invasividad solamente en la línea celular SKOV3. La nadr aumentó la expresión de MMP-2 y MMP-9 para las células SKOV3 y EG, mientras que el propranolol inhibió el potencial invasivo. Estos resultados muestran que las hormonas del estrés aumentan el potencial invasivo de las células de cáncer de ovario a través de la expresión de las MMPs. La nadr modula importantes funciones en la progresión del cáncer, así como el regulador Src, actúa en respuesta a las señales β -adrenérgicas en el cáncer. En un modelo de ratones inoculados con las células de cáncer de ovario células SKOV3 y sometidos a estrés, y en cortes histológicos de tumores de ovario humano, se observaron altos niveles de nadr en correspondencia con altos niveles de Src (Sood y col., 2006).

La tirosina quinasa Src es un regulador de activación en respuesta a las señales beta-adrenérgicas en el cáncer. Un modelo animal con las células SKOV3 y sometido a estrés, presentó altos niveles de nadr que se correlacionaron con altos niveles de Src. En muestras de cáncer de ovario humano, altos niveles nadr se

correlacionaron con altos niveles de Src. Además, entre los pacientes de cáncer, el uso de bloqueadores beta se asoció significativamente a una disminución de la mortalidad relacionada con el cáncer. Estos resultados identifican un nuevo mecanismo de la fosforilación de Src que media la regulación β -adrenérgicos /PKA estimulando la invasión y crecimiento de las células tumorales (Armaiz-Pena y col., 2013). Pacientes tratados con inhibidores β -adrenérgicos para la hipertensión, mostraron una reducción tanto en el desarrollo de las metástasis, como en la mortalidad por cáncer. Este resultado es análogo al observado con modelos ortotópicos en ratones, donde la nadr desempeña un papel importante en la metástasis del cáncer de mama (Sloan y col., 2010).

El estrés crónico reestructura los vasos linfáticos dentro y alrededor del tumor, facilitando el escape de las células tumorales. El VEGF-C derivado de las células tumorales es requerido por el estrés para inducir la remodelación linfática, el cual depende de la señal inflamatoria del COX2 proveniente de los macrófagos. La inhibición farmacológica de esta señal bloquea el efecto del estrés crónico en la remodelación linfática *in vivo* reduciendo la metástasis linfática en modelos de ratones y en pacientes con cáncer de mama (Le y col., 2016). El páncreas está inervado por el SNS, cuyas células poseen receptores para sus neurotransmisores, lo que sugiere que las células pancreáticas sean sensibles a señales neurales. En estudio *in vitro*, así como en un modelo ortotópico, el estrés indujo activación neural originando un crecimiento del tumor primario y diseminación de las células tumorales alrededor de las células normales del páncreas. La activación farmacológica de señales β -adr induce efectos similares

al estrés crónico. La utilización de bloqueadores farmacológicos β -adr revierte los efectos del estrés crónico en la progresión del cáncer de páncreas (Kim-Fuchs y col., 2014). Los neurotransmisores β -ar están implicados en el proceso de invasión de las células tumorales. El efecto de la nadr fue estudiado en las líneas celulares de páncreas humanas Mia-paca-2 y Bxpc-3, observándose un aumento de la invasividad de las células Miapaca-2 de una manera dosis dependiente, incrementando además la expresión MMP-2, MMP-9 y VEGF. Estos efectos fueron inhibidos por el propranolol, un β -bloqueador (Guo y col., 2009). Las células cancerosas forman estructuras especializadas llamadas invadopodios que facilitan la invasión a través del estroma que lo rodea. Estos pueden degradar la matriz extracelular a través de las metaloproteinasas (MMPs). En modelos tridimensionales *in vitro* con las células MDA-MB-231 de cáncer de mama humano y 66cl4 de cáncer de mama de ratón, así como en un modelo *in vivo* ortotópico (MDA-MB-231), se demostró un incremento tanto del número de invadopodios *in vitro*, así como de la capacidad invasiva de las células tumorales *in vivo*. La señal de Src desempeña un papel clave en la formación de invadopodios a través de la activación de los β -ar por las catecolaminas (Creed y col., 2015). En un modelo xenógrafo con células de cáncer de próstata humano DU145, se incrementó el número de focos metastásicos en la región inguinal de los ratones tratados con nadr en concentraciones dosis-dependiente. Se observó un aumento en la expresión de MMP2 y MMP9. El propranolol indujo en las células DU145, tratadas con nadr, la formación de protrusiones de la membrana, lo cual favorecerá la migración (Barbieri y col., 2015).

ESTRÉS INFLAMATORIO

En la progresión del cáncer, la inflamación crónica está bien establecida, ya que la proliferación de las células cancerosas es favorecida por la respuesta inflamatoria (Schottenfeld y Beebe-Dimmer, 2006; Mantovani y col., 2008). El organismo cuenta con mecanismos tanto de reparación de ADN como de inducción de la muerte celular en células dañadas que no pueden ser reparadas. Cuando este mecanismo falla, un pequeño tumor compuesto por unas pocas células, puede comenzar a desarrollarse (Arvelo, 2013). En la respuesta inflamatoria se generan radicales libres que pueden dañar aún más el ADN de las células cancerosas, lo que acelera la progresión tumoral (Flint y Bovbjerg, 2012; Nakad y Schumacher, 2016; Voltan y col., 2016). Cuando una o más células se transforman, el sistema inmune las reconoce como extrañas y se prepara para destruirlas. Sin embargo, en algún momento de la progresión tumoral, esta capacidad de destrucción no funciona, siendo una razón para que las células transformadas comiencen a enviar señales a las células inmunes del organismo, causando disminución o anulación del ataque, lo que permite a las células tumorales sobrevivir y crecer (Dhabhar, 2009). La inflamación puede ser originada por numerosos factores endógenos y exógenos, por lo que cualquier fenómeno inmunológico que sea capaz de afectar la estabilidad del sistema, puede ser considerado como un generador de estrés, proceso que puede denominarse "estrés inflamatorio". El desequilibrio que ejerce el estrés sobre el sistema inmunológico crea un aumento de la producción de citocinas pro-inflamatorias, lo cual está asociado a múltiples enfermedades, entre las que destaca el cáncer (Jaremka y col., 2013; Slavich e Irwin, 2014). Las hormonas

inducidas por emociones negativas, entre ellas las catecolaminas, inducen cambios cualitativos y cuantitativos en el sistema inmunológico (Powell y col., 2013). Algunos de los efectos biológicos de las catecolaminas se han asociado a los β -ar en las células tumorales, los cuales también se expresan en una variedad de células normales asociadas al ambiente del cáncer, como lo son los macrófagos, fibroblastos, células endoteliales etc (Pietras y Ostman, 2010). Los macrófagos desempeñan un papel vital en la inflamación, en el acondicionamiento del microambiente y promoción de la metástasis. La señalización β -adr estimula el reclutamiento de macrófagos al parénquima del tumor mediante la producción de factores quimiotácticos por parte de las células tumorales, tales como el factor estimulante-1 de colonias de macrófagos M-CSF, CCL2, CCL4, CXCL2 y COX2 (Sloan y col., 2010; Armaiz-Pena y col., 2015). Se ha reportado que la nadr tiene un efecto significativo en la migración de macrófagos mediante la expresión del receptor de quimiocinas CCR2 (Xiu y col., 2013). Las señales adrenérgicas también incrementan la densidad celular de macrófagos asociados a tumores (TAM), en el microambiente tumoral mediante estimulación mielopoyética de precursores de monocitos en la médula ósea (Heidt y col., 2014). Factores presentes en el microambiente tumoral, tales como las condiciones de hipoxia, los factores de crecimiento y las citocinas inmunosupresoras, pueden cambiar la función de los macrófagos; pueden dotar a los TAM con propiedades para promover el crecimiento de los tumores y favorecer las metástasis (Mantovani y Locati, 2013; Arvelo y col., 2016a,b). El estrés aumenta la transformación de los TAM en el microambiente tumoral a través de la activación de los receptores de adr (2β) y promueve la progresión del cáncer

(Qin y col., 2015). La producción de HIF-1 α y HIF-2 α incrementa la acumulación de los TAM con el respectivo incremento de la angiogénesis (Arvelo y Cotte, 2009; Egners y col., 2016).

OBSERVACIONES CLÍNICAS Y ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

Datos fármaco-epidemiológicos muestran una reducción de la progresión del cáncer en pacientes expuestos a antagonistas β -adr, conocidos como β -bloqueadores, antes del diagnóstico (Grytli y col., 2014), sin embargo, los resultados de estos estudios son inconsistentes. No obstante, evidencias clínicas de estudios con β -bloqueadores ayudan a la reducción de la progresión tumoral, reducción de la formación de metástasis, recurrencia y mortalidad, aumentando las posibilidades de supervivencia a varios tipos de cáncer, mientras que otros estudios sugieren un aumento de la incidencia de cáncer o ningún efecto en pacientes tratados con β -bloqueadores. Se han realizado estudios para verificar la función de prevención y protección de los β -bloqueadores en determinados tipos de cáncer: mama (Ganz y col., 2011) próstata (Algazi y col., 2006); ovario (Díaz y col., 2012), melanoma (De Giorgi y col., 2011) y pulmón (Wang y col., 2013). En un estudio retrospectivo de 10 años de seguimiento en pacientes con cáncer de mama tratados con β -bloqueadores (antihipertensivos) antes del diagnóstico, se observó que el tratamiento redujo las metástasis, la recurrencia y la muerte, en comparación con los pacientes que utilizaron otros fármacos anti-hipertensivos o controles (Powe y col., 2010). Resultados y conclusiones similares fueron obtenidos en estudios retrospectivos realizados en pacientes con cáncer de mama (Barron y col., 2011) y cáncer de mama triple

negativo (Melhem-Bertrandt y col., 2011). Dos estudios retrospectivos diferentes con β -bloqueadores en pacientes con melanoma, indican una reducción de la progresión del cáncer (De Giorgi y col., 2011) y un incremento en la supervivencia de los pacientes (Lemeshow y col., 2011). En un estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de pulmón, tratados durante la etapa preoperatoria con β -bloqueadores, no se observó aumento de la supervivencia de los pacientes luego de la extirpación del tumor (Cata y col., 2014). Por otra parte, en pacientes con cáncer de pulmón, que recibieron radioterapia y tratamiento con β -bloqueadores, se observó una mejoría en la supervivencia (Wang y col., 2013). En un estudio de cáncer de próstata se observó una reducción en la mortalidad de los pacientes tratados con β -bloqueadores (Lu y col., 2015), sin embargo, en pacientes con tumores de pulmón, mama, colon, próstata y páncreas no incrementó la supervivencia (Shah y col., 2011). En un estudio retrospectivo se comparó la utilización de β -bloqueadores en 1144 pacientes portadores de cáncer de mama HER-2 negativos tratados con la combinación de docetaxol con ramucirumab. Los pacientes tratados con los β -bloqueadores mostraron una mejor tasa de la supervivencia y libres de la enfermedad en comparación a aquellos pacientes que no recibieron el tratamiento con los β -bloqueadores (Spera y col., 2017). Como se mencionó anteriormente, a pesar de los resultados inconsistentes observados en pacientes con cáncer tratados con los β -bloqueadores utilizados en la clínica para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, los cuales han incidido negativamente sobre varios procesos en la progresión tumoral, surge la duda y hay que preguntarse si en todos los tipos de tumores que expresan β -ar, estos β -bloqueadores pueden ser útiles para el tratamiento del

cáncer. Sin embargo, la realización de estos estudios podría contribuir, tanto a elucidar los mecanismos implicados en la progresión tumoral, como a la evaluación de la estrategia terapéutica de utilización de los β -bloqueadores en combinación con los fármacos antitumorales, para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Conclusiones

Los estudios preclínicos y epidemiológicos, así como los estudios clínicos retrospectivos, han permitido asociar a las hormonas del estrés con la progresión tumoral, habiéndose determinado que los pacientes diagnosticados con cáncer usualmente están sometidos al estrés, con la consiguiente elevación de las hormonas responsables de esta condición. Aunque se han mostrado a los bloqueadores β como un potencial alternativo para el tratamiento de los pacientes con cáncer afectado por el estrés psicológico, todavía no se puede llegar a conclusiones concretas con estos estudios. Por otra parte, las posibles sinapsis existentes en las células tumorales y factores neuronales, tales como factores neurotróficos y neurotransmisores, hacen posible establecer conexiones directas entre el sistema nervioso y el cáncer. De este modo, sobre una base anatómica, el sistema nervioso está involucrado en los procesos de metástasis, incluyendo la proliferación, angiogénesis, apoptosis, migración, extravasación, colonización y los moduladores de la metástasis, tales como la inmunidad y la inflamación. Por tanto, se puede afirmar que el sistema nervioso juega un papel importante en la metástasis del cáncer y la comprensión de su mecanismo, el cual tiene importantes implicaciones para la exploración de su

biología. Igualmente, las interacciones neuro-inmunológicas en el cáncer conforman un ambiente de investigación multidisciplinario dentro de un contexto que exige aportaciones de la oncología, la neurobiología, la inmunología, la psicología. El avance del conocimiento sobre los efectos de las alteraciones en el sistema nervioso central, el endocrino y el inmunitario, así como su relación con los estados de ánimo, podría esclarecer la susceptibilidad personal y aclarar la evolución particular de algunos grupos de pacientes. El esclarecimiento a nivel molecular y anatómico de los múltiples puntos de interacción entre los sistemas inmunológico y neuroendocrino permitirá, a futuro, un diseño más racional de fármacos para tratar las enfermedades que resultan de la ruptura de la interacción entre dichos sistemas.

Referencias bibliográficas

- Algazi M, Plu-Bureau G, Flahault A, Dondon MG, Lê MG. 2006. Is beta-blocker treatment associated with a decrease in the risk of cancer? *Lett Drug Des Discov* 3: 653–661.
- Armaiz-Pena GN, Allen JK, Cruz A, Stone RL, Nick AM, Lin YG, Han LY, Mangala LS, Villares GJ, Vivas-Mejia P, Rodriguez-Aguayo C, Nagaraja AS, Gharpure KM, Wu Z, English RD, Soman KV, Shahzad MM, Zigler M, Deavers MT, Zien A, Soldatos TG, Jackson DB, Wiktorowicz JE, Torres-Lugo M, Young T, De Geest K, Gallick GE, Bar-Eli M, Lopez-Berestein G, Cole SW, Lopez GE, Lutgendorf SK, Sood AK. 2013. Src activation by β -adrenoreceptors is a key switch for tumor metastasis. *Nat Commun* 4: 1403.
- Armaiz-Pena GN, Gonzalez-Villasana V, Nagaraja AS, Rodriguez-Aguayo C, Sadaoui NC, Stone RL, Matsuo K, Dalton HJ, Previs RA, Jennings NB, Dorniak P, Hansen JM, Arevalo JM, Cole SW, Lutgendorf SK, Sood AK, Lopez-Berestein G. 2015. Adrenergic regulation of monocyte chemotactic protein 1 leads to enhanced macrophage

- recruitment and ovarian carcinoma growth. *Oncotarget* 6: 4266–4273.
- Arvelo F, Cotte C. 2009. Hipoxia en la malignidad del cáncer. *Investigación Clínica* 50 (4): 529–546.
- Arvelo F, Sojo F, Cotte C. 2016a. Tumour progression and metastasis. *ecancermedicalscience* 10: 617. DOI: 10.3332/ecancer.2016.617.
- Arvelo F, Sojo F, Cotte C. 2016b. Cancer and metastatic substrate. *ecancermedicalscience* 10: 701. DOI: 10.3332/ecancer.2016.701.
- Arvelo F. 2013. Micrometástasis: estrategias para su detección. *Investigación Clínica* 54: 206–225.
- Barbieri A, Bimonte S, Palma G, Luciano A, Rea D, Giudice A. 2015. The stress hormone norepinephrine increases migration of prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol* 47(2): 527–534.
- Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. 2011. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 29: 2635–2644.
- Cata JP, Villarreal J, Keerty D, Thakar DR, Liu DD, Sood AK, Gottumukkala V. 2014. Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients. *J Clin Anesth* 26: 106–117.
- Coelho M, Moz M, Correia G, Teixeira A, Medeiros R, Ribeiro L. 2015. Antiproliferative effects of β -blockers on human colorectal cancer cells. *Oncol Rep* 33: 2513–2520.
- Creed SJ, Le CP, Hassan M, Pon CK, Albold S, Chan KT. 2015. β 2-adrenoceptor signaling regulates invadopodia formation to enhance tumor cell invasion. *Breast Cancer Res* 17(1): 145. DOI: 10.1186/s13058-015-0655-3.
- De Giorgi V, Grazzini M, Gandini S, Benemei S, Lotti T, Marchionni N, Geppetti P. 2011. Treatment with β -blockers and reduced disease progression in patients with thick melanoma. *Arch Intern Med* 171: 779–781.
- Dhabhar FS. 2009. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 16(5): 300–317.
- Diaz ES, Karlan BY, Li AJ. 2012. Impact of β -blockers on epithelial ovarian cancer survival. *Gynecol Oncol* 127: 375–378.
- Egners A, Erdem M, Cramer T. 2016. The Response of macrophages and neutrophils to hypoxia in the context of cancer and other inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. DOI: 10.1155/2016/2053646.
- Fang CY, Egleston BL, Ridge JA, Lango MN, Bovbjerg DH, Studts JL, Burtness BA, Einarson MB, Klein-Szanto AJ. 2014. Psychosocial functioning and vascular endothelial growth factor in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 36(8): 1113–1119.
- Flint MS, Bovbjerg DH. 2012. DNA damage as a result of psychological stress: implications for breast cancer. *Breast Cancer Res* 14(5): 320.
- Ganz PA, Habel LA, Weltzien EK, Caan BJ, Cole SW. 2011. Examining the influence of beta blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: results from the LACE cohort. *Breast Cancer Res Treat* 129: 549–556.
- Grytli HH, Fagerland MW, Fossa SD, Tasken KA. 2014. Association between use of β -blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease. *Eur Urol* 65: 635–641.
- Guo K, Ma Q, Wang L, Hu H, Li J, Zhang D, Zhang M. 2009. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. *Oncol Rep* 22: 825–830.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646–674.
- Hassan S, Karpova Y, Baiz D, Yancey D, Pullikuth A, Flores A. 2013. Behavioral stress accelerates prostate cancer development in mice. *J Clin Invest* 123: 874–886.
- Heidt T, Sager HB, Courties G, Dutta P, Iwamoto Y, Zaltsman A, von Zur Muhlen C, Bode C, Fricchione GL, Denninger

- J , Lin CP, Vinegoni C, Libby P, Swirski FK, Weissleder R, Nahrendorf M. 2014. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med* 20: 754–758.
- Huang XY, Wang HC, Yuan Z, Huang J and Zheng Q. 2012. Norepinephrine stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration and invasion via β -adrenergic receptor-dependent activation of P38/MAPK pathway. *Hepatogastroenterology* 59: 889–893.
- Jaremka LM, Lindgren ME, Kiecolt-Glaser JK. 2013. Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from Psychoneuroimmunology. *Depress Anxiety* 30(4): 288–296.
- Kang Y, Nagaraja AS, Armaiz-Pena GN, Dorniak PL, Hu W, Rupaimoole R, Liu T, Gharpure KM, Previs RA, Hansen JM, Rodriguez-Aguayo C, Ivan C, Ram P, Sehgal V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. 2016. Adrenergic Stimulation of DUSP1 Impairs Chemotherapy Response in Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res* 22(7): 1713–1724.
- Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackelford D, Ferrari D, Angst E, Hollande F, Sloan EK. 2014. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for β -adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun* 40: 40–47.
- Lamkin DM, Sloan EK, Patel AJ, Chiang BS, Pimentel MA, Ma JC, Arevalo JM, Morizono K, Cole SW. 2012. Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via β -adrenergic signaling. *Brain Behav Immun* 26: 635–641.
- Lamkin DM, Sung HY, Yang GS, David JM, Ma JC, Cole SW, Sloan EK. 2014. α 2-Adrenergic blockade mimics the enhancing effect of chronic stress on breast cancer progression. *Psychoneuroendocrinology* 51: 262–270.
- Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H, Pimentel MA, Chai MG, Rotmensz N, Renne G, Gandini S, Pouton CW, Ferrari D, Möller A, Stacker SA, Sloan EK. 2016. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumor cell dissemination. *Nat Commun* 7: 10634. DOI: 10.1038/ncomms10634.
- Lemeshow S, Sørensen HT, Phillips G, Yang EV, Antonsen S, Riis AH, Lesinski GB, Jackson R, Glaser R. 2011. β -Blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20: 2273–2279.
- Lin Q, Wang F, Yang R, Zheng X, Gao H and Zhang P. 2013. Effect of chronic restraint stress on human colorectal carcinoma growth in mice. *PLoS One* 8(4): e61435. DOI: 10.1371/journal.pone.0061435.
- Liu J, Deng GH, Zhang J, Wang Y, Xia XY, Luo XM, Deng YT, He SS, Mao YY, Peng XC, Wei YQ, Jiang Y. 2014. The effect of chronic stress on anti-angiogenesis of sunitinib in colorectal cancer models. *Psychoneuroendocrinology* 52: 130–142.
- Lu H, Liu X, Guo F, Tan S, Wang G, Liu H. 2015. Impact of beta-blockers on prostate cancer mortality: a meta-analysis of 16,825 patients. *Onco Targets Ther* 8: 985–990.
- Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouh L, Farley D, Penedo F, Bender D, Goodheart M, Buekers TE, Mendez L, Krueger G, Clevenger L, Lubaroff DM, Sood AK, Cole SW. 2011. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav Immun* 25: 250–255.
- Lutgendorf SK, Lamkin DM, Jennings NB, Arevalo JM, Penedo F, DeGeest K, Langley RR, Lucci JA 3rd, Cole SW, Lubaroff DM, Sood AK. 2008. Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 14(21): 6839–6846.
- Lutgendorf SK, Sood AK, Antoni MH. 2010. Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. *J Clinical Oncol* 28: 4094–4099.
- Mahalingaiah PK, Singh KP. 2014. Chronic oxidative stress increases growth and tumorigenic potential of MCF-7 breast cancer cells. *PLoS One* 28:9(1): e87371. DOI: 10.1371/journal.pone.0087371. eCollection 2014.

- Mantovani A, Locati M. 2013. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33:1478–83.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. 2008. Cancer-related inflammation. *Nature* 454:436–444.
- Melhem-Bertrandt A, Chavez-Macgregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F. 2011. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2: 2645–2652.
- Moretti S, Massi D, Farini V, Baroni G, Parri M, Innocenti S, Cecchi R, Chiarugi P. 2013. β -adrenoceptors are upregulated in human melanoma and their activation releases pro-tumorigenic cytokines and metalloproteases in melanoma cell lines. *Lab Invest* 93: 279–290.
- Nakad R, Schumacher B. 2016. DNA Damage Response and Immune Defense: Links and Mechanisms. *Front Genet* 7: 147. DOI: 10.3389/fgene.2016.00147. eCollection 2016.
- Nilsson MB, Armaiz-Pena G, Takahashi R, Lin YG, Trevino J, Li Y, Jennings N, Arevalo J, Lutgendorf SK, Gallick GE, Sanguino AM, Lopez-Berestein G, Cole SW, Sood AK. 2005a. Stress hormones regulate interleukin-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J Biol Chem* 282: 29919–29926.
- Nilsson MB, Langley RR, Fidler IJ. 2005b. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine. *Cancer Res* 65: 10794–10800.
- Pérez-Piñero C, Bruzzone A, Sarappa MG, Castillo LF, Lüthy IA. 2012. Involvement of α 2- and β 2-adrenoceptors on breast cancer cell proliferation and tumor growth regulation. *Br J Pharmacol* 166: 721–736.
- Pietras K, Ostman A. 2010. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res* 316: 1324–1331.
- Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO, Entschladen F. 2010. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 1: 628–638.
- Powell ND, Tarr AJ, Sheridan JF. 2013. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun* 30 Suppl: S41–S47.
- Reader BF, Jarrett BL, McKim DB, Wohleb ES, Godbout JP, Sheridan JF. 2015. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience* 289: 429–442.
- Qin JF, Jin FJ, Li N, Guan HT, Lan L, Ni H, Wang Y. 2015. Adrenergic receptor β 2 activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment. *BMB Rep* 48: 295–300.
- Sastry KS, Karpova Y, Prokopovich S, Smith AJ, Essau B, Gersappe A. 2007. Epinephrine protects cancer cells from apoptosis via activation of cAMP-dependent protein kinase and BAD phosphorylation. *J Biol Chem* 282: 14094–1410.
- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. 2006. J Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 56: 69–83.
- Shah SM, Carey IM, Owen CG, Harris T, Dewilde S, Cook DG. 2011. Does β -adrenoceptor blocker therapy improve cancer survival? Findings from a population-based retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 72: 157–161.
- Shan T, Ma J, Ma Q, Guo K, Guo J, Li X, Li W, Liu J, Huang C, Wang F, Wu E. 2013. β 2-AR-HIF-1 α : a novel regulatory axis for stress-induced pancreatic tumor growth and angiogenesis. *Curr Mol Med* 13: 1023–1034.
- Shi M, Liu D, Duan H, Han C, Wei B, Qian L, Chen C, Guo L, Hu M, Yu M, Song L, Shen B, Guo N. 2010. Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol Cancer* 269. DOI: 10.1186/1476-4598-9-269.
- Shin KJ, Lee YJ, Yang YR, Park S, Suh PG, Follo MY, Cocco L, Ryu SH. 2016. Molecular

- Mechanisms Underlying Psychological Stress and Cancer. *Curr Pharm Des* 22: 2389–2402.
- Sirera R, Sánchez P, Camps C. 2006. Inmunología, depresión y cáncer, *Psicooncología* 3: 35–48.
- Slavich GM, Irwin MR. 2014. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull* 140: 774–815.
- Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangnukul V, Arevalo JM, Morizono K, Karanikolas BD, Wu L, Sood AK, Cole SW. 2010. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 70: 7042–7052.
- Sood AK, Bhattar R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH. 2006. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 12: 369–375.
- Spera GL, Fresco R, Fung H, Dyck JR, Pituskin E, Paterson I, Mackey JR. 2017. Beta blockers and improved progression free survival in patients with advanced HER-2 negative breast cancer: a retrospective analysis of the rose/TRIO-012 study. *Ann Oncol* 28: 1836–1841.
- Spiegel D, Giese-Davis J. 2003. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 54: 269–282.
- Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoory M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. 2006. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 12: 939–944.
- Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. 2007. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 6: 430–433.
- Vázquez SM, Pignataro O, Luthy IA. 1999. Alpha2-adrenergic effect on human breast cancer MCF-7 cells. *Breast Cancer Res Treat* 55: 41–49.
- Voltan R, Secchiero P, Casciano F, Milani D, Zauli G and Tisato V. 2016. Redox signaling and oxidative stress: Cross talk with TNF-related apoptosis inducing ligand activity. *Int J Biochem Cell Biol pii:S1357-2725(16)30281-3*. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.09.019.
- Wang HM, Liao ZX, Komaki R, Welsh JW, O'Reilly MS, Chang JY, Zhuang Y, Levy LB, Lu C, Gomez DR. 2013. 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* 24: 1312–1319.
- Weis SM, Cheresch DA. 2011. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med* 17: 1359–1370.
- Wolter JK, Wolter NE, Blanch A, Partridge T, Cheng L, Morgenstern DA, Podkova M, Kaplan DR, Irwin MS. 2014. Anti-tumor activity of the β -adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma. *Oncotarget* 5: 161–172.
- Wu X, Liu BJ, Ji S, Wu JF, Xu CQ, Du YJ, You XF, Li B, Le JJ, Xu HL, Duan XH, Dong JC. 2015. Social defeat stress promotes tumor growth and angiogenesis by upregulating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase/matrix metalloproteinase signaling in a mouse model of lung carcinoma. *Mol Med Rep* 12: 1405–1412.
- Xie H, Li C, He Y, Griffin R, Ye Q, Li L. 2015. Chronic stress promotes oral cancer growth and angiogenesis with increased circulating catecholamine and glucocorticoid levels in a mouse model. *Oral Oncol* 51: 991–997.
- Xiu F, Stanojcic M, Jeschke M. 2013. Norepinephrine inhibits macrophage migration by decreasing CCR2 expression. *PLoS One* 8: e69167.
- Yang E, Donovan EL, Benson DM, Glaser R. 2008. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine. *Brain Behav Immun* 22: 318–322.
- Zhang D, Ma Q, Wang Z, Zhang M, Guo K, Wang F, Wu E. 2011. β 2-adrenoceptor blockage induces G1/S phase arrest and apoptosis

in pancreatic cancer cells via Ras/Akt/
NF κ B pathway. *Mol Cancer* 26:10: 146.
DOI: 10.1186/1476-4598-10-146.

LISTA DE ABREVIACIONES

adr	adrenalina
Akt	proteína serina-treonina cinasa.
BAD	gen proapoptótico.
Bax	gen proapoptótico.
Bcl-2	gen antiapoptótico.
cAMP-PKA	AMP cíclico- proteína quinasa A
CCR2	receptor de quimiocinas-2
<i>c-jun</i>	gen que codifica la proteína <i>c-Jun</i>
COX2	enzima responsable del metabolismo del ácido araquidónico
<i>dusp1</i>	proteína fosfatasa dual específica 1
HIF-1 α	factor Inducible por Hipoxia-1
HPA	hipotálamo-pituitario-adrenal
IL-6 y IL-8	interleucinas 6 y 8
JNK	quinasa c-Jun N- terminal
Ki-67	factor de proliferación celular
L1CAM	proteína de adhesión
MMPs	metaloproteinasas de la matriz extracelular
nadr	noradrenalina
NF κ B	factor de transcripción
NNK	4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)- 1-butanona
P38/MAPK	proteína quinasas activadas por mitógeno p38
p53	supresor tumoral
p73	supresor tumoral (familia de la p53)
pERK	proteína quinasa del retículo endoplásmico
RSD	derrotas sociales por parte de un agresor dominante (del inglés "Repeated Social Defeat")
SB203580	inhibidor de la P38/MAPK
Src	tirosina quinasa
SN-38	droga antineoplásica, inhibidor de la topoisomerasa
SNS	sistema nervioso simpático
TAM	macrófagos asociado a tumores
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular
WNT1 y CD44	genes pro-metastásicos
α -ar	receptores adrenérgicos- α
β -1ar y β -2ar	receptores adrenérgicos β 1 y β 2
β -AHR	receptor de dioxinas (ARYL hidrocarbon receptor)

Recibido: 02-03-2018
Aceptado: 28-09-2018