

## REPOSICIONAMIENTO DEL $\beta$ -BLOQUEANTE PROPRANOLOL EN OSTEOSARCOMA: ESTUDIOS EXPLORATORIOS DE SU ACTIVIDAD ANTITUMORAL EN MODELOS PRECLÍNICOS EXPERIMENTALES SOLO O COMBINADO A CISPLATINO

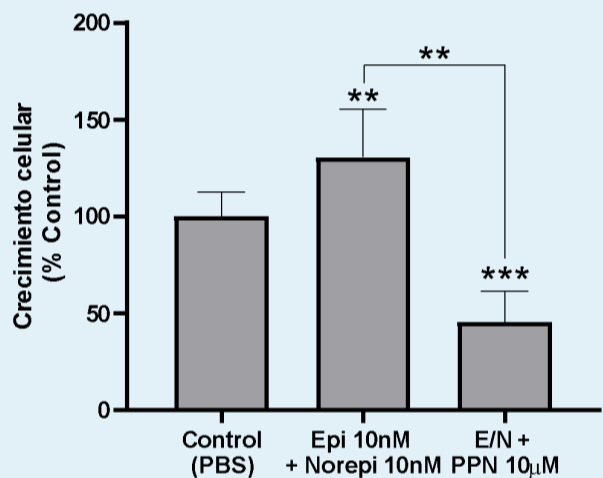
Solernó, Luisina M.; Sobol, Natasha T.; Gottardo, Florencia; Chantada, Guillermo; Alonso, Daniel F. y Garona, Juan.

**INTRODUCCIÓN.** El osteosarcoma (OSA) es considerado un gran desafío clínico debido a su rápida progresión y limitada respuesta a terapias estándar, como cisplatino (CDDP). En este marco, considerando su reducido tiempo y costo de validación e implementación, el reposicionamiento de drogas en oncología representa una alternativa interesante para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas costo-efectivas en OSA. El propranolol (PPN) es un antagonista no selectivo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (ADRBs) originalmente usado para el tratamiento de diversas cardiopatías. Dado que la señalización vía ADRBs regula varios procesos celulares involucrados en la iniciación y progresión del cáncer, se han realizado múltiples esfuerzos para reposicionar al PPN en distintos tipos tumorales, aunque aún no se ha estudiado su eficacia antitumoral en OSA.

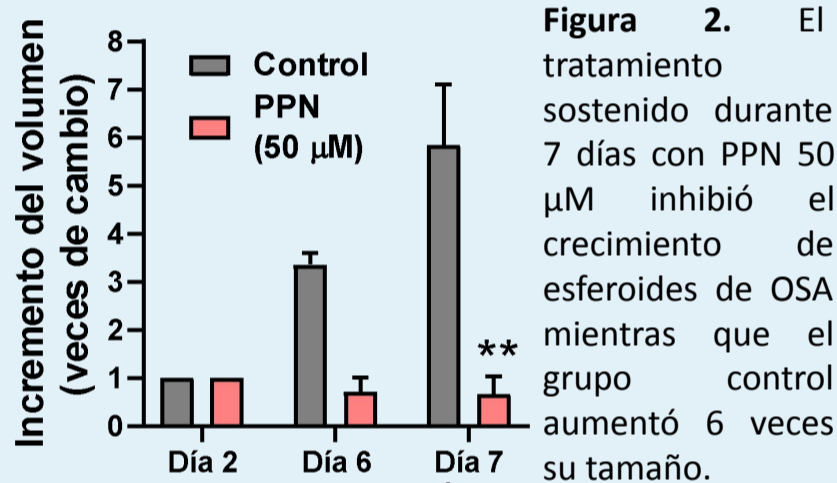
**OBJETIVO.** Evaluación *in vitro/in vivo* de la actividad antitumoral de PPN como monoterapia o combinado a CDDP en modelos preclínicos experimentales de OSA con relevancia traslacional clínica.

**MÉTODOS.** *In vitro*: líneas celulares humanas de OSA MG-63 y U-2OS. *In vivo*: xenotrasplantes MG-63 s.c. en ratones atímicos inmunosuprimidos. Estadística: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ . Test Mann Whitney o ANOVA+Tukey.

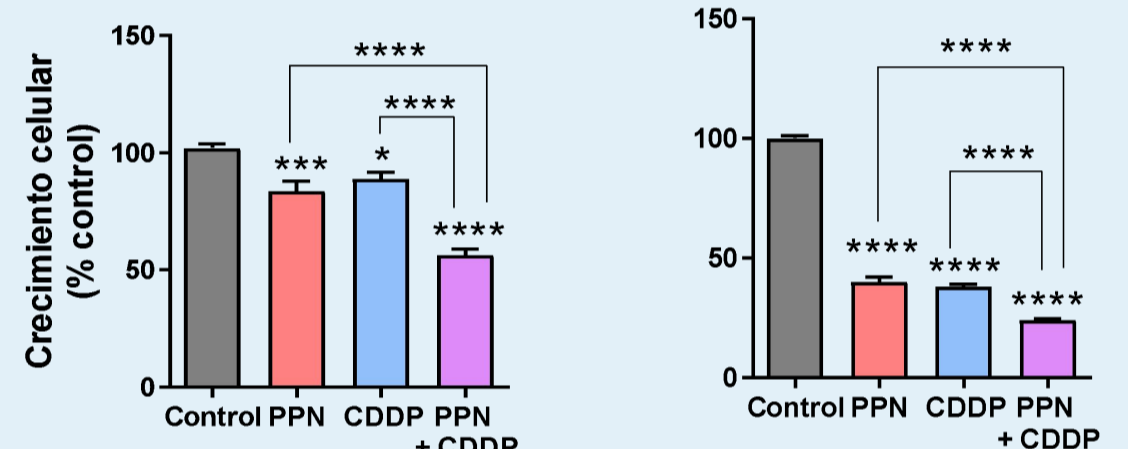
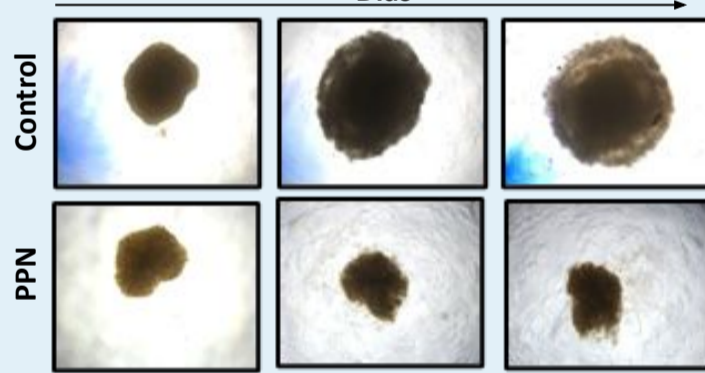
### RESULTADOS *In vitro*.



**Figura 1.** PPN a baja concentración fue capaz de bloquear el efecto promitótico de las catecolaminas (epinefrina+norepinefrina) sobre los ADRB y redujo drásticamente la proliferación de células de OSA humano (IC<sub>50</sub>=45 $\mu$ M) en MG-63.



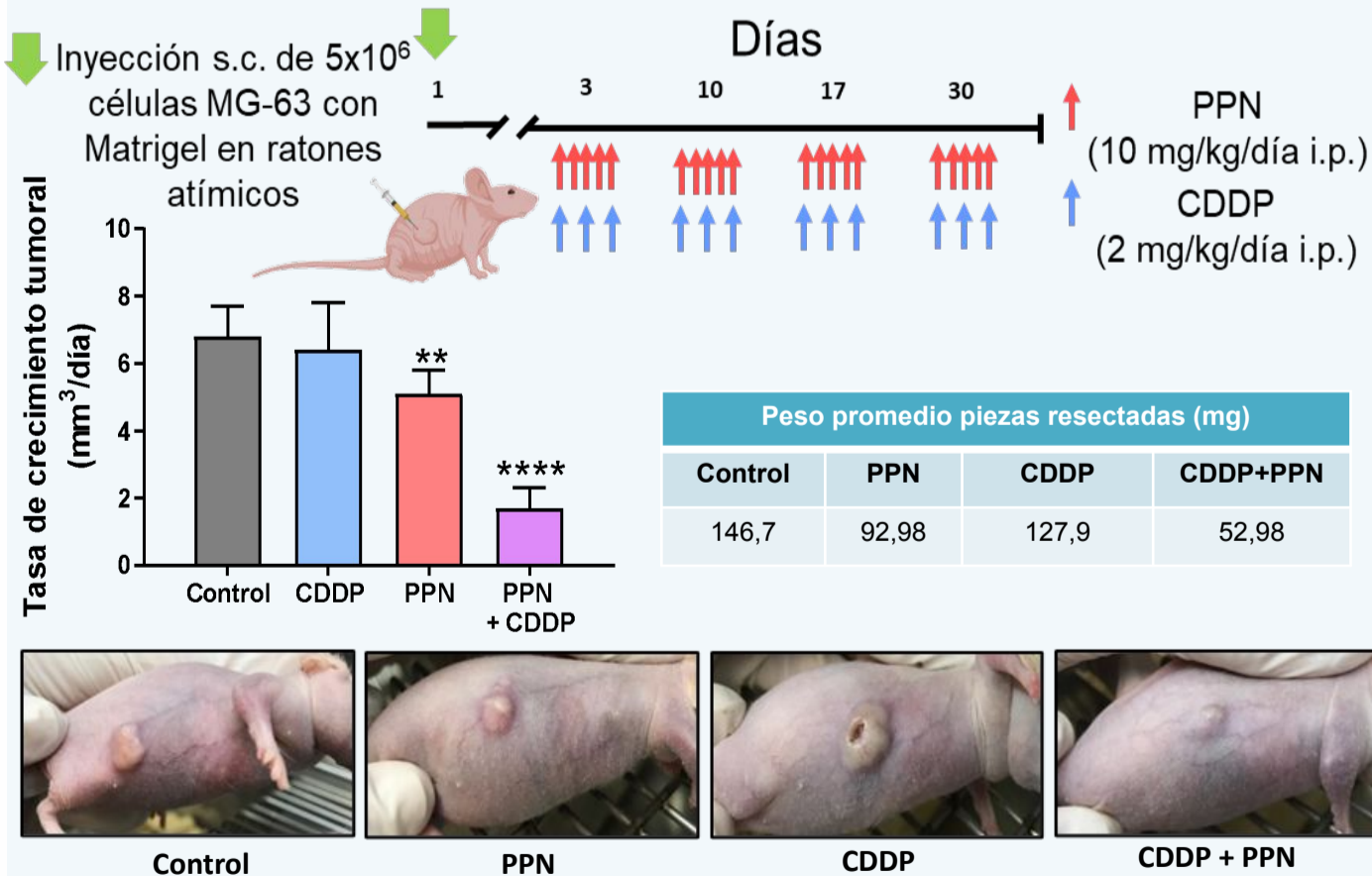
**Figura 2.** El tratamiento sostenido durante 7 días con PPN 50  $\mu$ M inhibió el crecimiento de esferoides de OSA mientras que el grupo control aumentó 6 veces su tamaño.



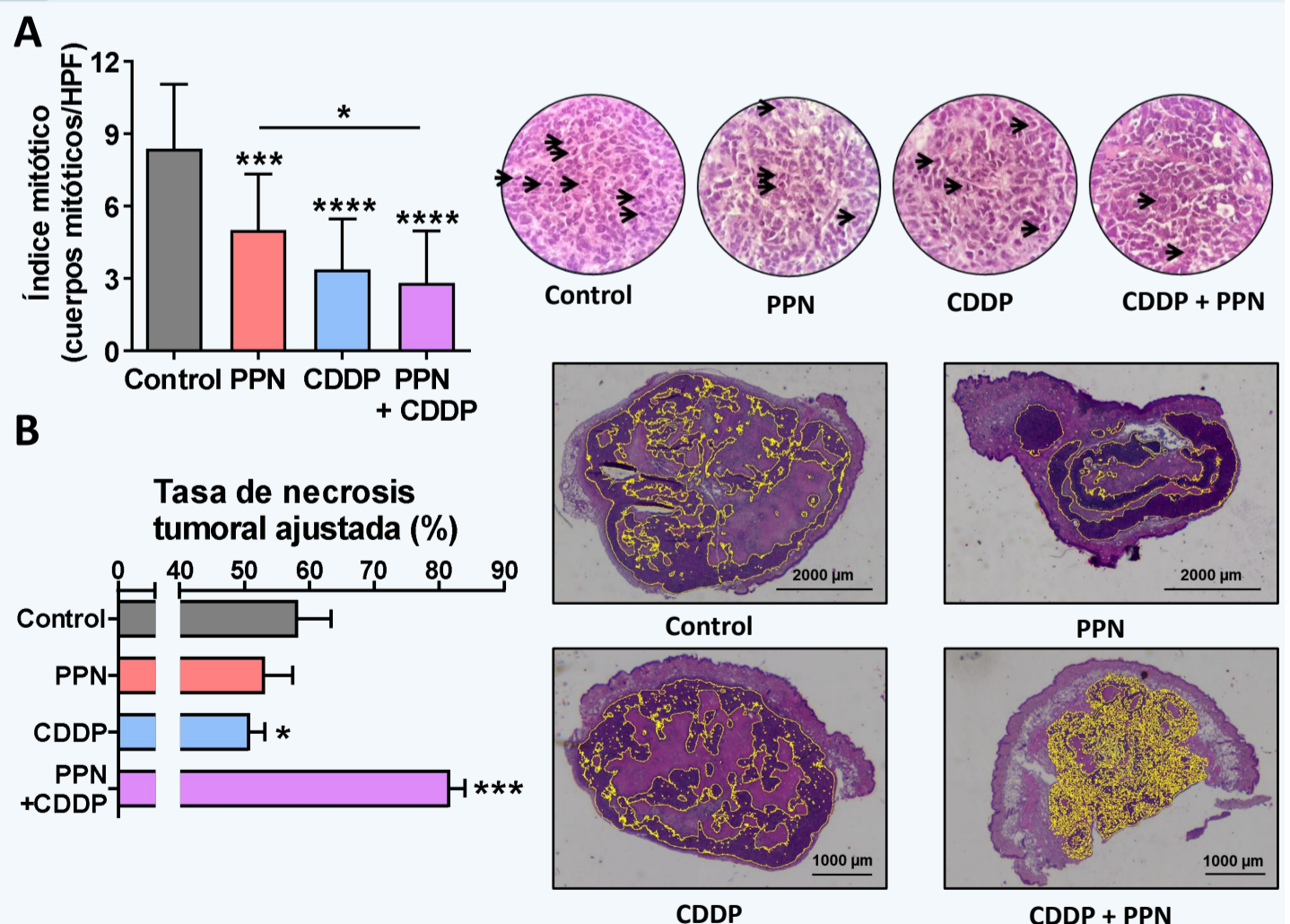
CDDP ( $\mu$ M)	PPN ( $\mu$ M)	IC	IRD
1	10	0.36	3.96
10	50	0.55	1.87

**Figura 3.** Inhibición de la proliferación celular de células de OSA y mejora de las respuestas de las monoterapias PPN y CDDP tras el tratamiento con concentraciones subóptimas (izq.) y óptimas (der.) de ambas drogas (por debajo y por encima del IC<sub>50</sub>, respectivamente). Tabla: cálculo de los índices combinacionales (CI) e índices de reducción de dosis (IRD). El efecto es sinérgico cuando CI < 1.

### RESULTADOS *In vivo*.



**Figura 4.** En animales portadores de tumores de OSA humano, el tratamiento sostenido de PPN (10 mg/kg i.p. diario) sólo o en combinación con tratamiento subóptimo de CDDP (2 mg/kg, trisemanal i.p.) durante 4 semanas redujo la tasa de crecimiento tumoral en un 25 y 75%, respectivamente, así como también el peso final de las piezas resecadas (Tabla).



**Figura 5.** La combinación PPN+CDDP redujo en un 67% el índice mitótico tumoral e incrementó la necrosis en respuesta al tratamiento. **A.** Cuento de cuerpos mitóticos en cortes teñidos por H&E (400X) **B.** Cálculo de tasa de necrosis tumoral ajustada.

### CONCLUSIONES.

- PPN mostró una interesante actividad antitumoral en OSA, resultando un enfoque terapéutico factible para modular su agresividad y progresión.
- Continuar la validación en modelos metastásicos e inmunocompetentes.
- Incluir otros quimioterápicos estándar o terapias dirigidas para combinar con PPN (MTX, DOXO, TKIs).