



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA

LABORATORIO DE NEUROENDOCRINOLOGÍA



“Efecto de la bradicinina sobre el potencial metastásico en
diferentes tipos de cáncer”

TESIS

Que para obtener el grado de

LICENCIADO EN BIOMEDICINA

PRESENTA

Marino Armando Anduaga Armenta

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Eduardo Monjaraz Guzmán

ASESORES DE TESIS:

Dr. Celso Enrique Cortés Romero, Dr. Jorge Alejandro Cebada Ruiz

Noviembre 2022

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haber confiado en mí cuando decidí estudiar en un lugar tan lejano como Puebla, y por todo su apoyo incondicional a lo largo de estos años.

Al doctor Eduardo Monjaraz, por abrirme las puertas de su laboratorio y por su apoyo y orientación en la realización de este trabajo.

A todos los maestros y maestras que he tenido a lo largo de mi formación académica, pues es gracias a sus enseñanzas que he llegado hasta acá.

CONTENIDO

INDICE DE FIGURAS	4
INDICE DE TABLAS	5
INDICE DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
METÁSTASIS	12
SISTEMA CININA CALICREÍNA	16
BRADICININA	17
RECEPTORES DE BRADICININA	20
EFFECTO DE LA BRADICININA EN DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER	23
Cáncer de mama	23
Renal	28
Glioma	29
Cáncer cervicouterino	34
Cáncer de próstata	35
Cáncer de ovario	37
Cáncer colorrectal	40
Melanoma	42
Infografía	46
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS	48

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 9

Figura 2 10

Figura 3 13

Figura 4 14

Figura 5 15

Figura 6 18

Figura 7 19

Figura 8 22

Figura 9 24

Figura 10 25

Figura 11 28

Figura 12 29

Figura 13 30

Figura 14 35

Figura 15 38

Figura 16 40

Figura 17 43

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	23
Tabla 2	26
Tabla 3	31
Tabla 4	39
Tabla 5	41
Tabla 6	44

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACE Enzima convertidora de angiotensina

AP-1 Proteína activadora 1

ARNm Ácido ribonucleico mensajero

BK Bradicinina

B1, BKRB1 Receptor de bradicinina 1

B2, BKRB2 Receptor de bradicinina 2

CMTN Cáncer de mama triple negativo

COX-2 Ciclooxygenasa 2

CTC Célula tumoral circulante

DABK Des-Arg⁹-bradicinina

EMT Transición epitelio mesénquima

ERK Cinasas extracelulares

GPCR Receptor acoplado a proteína G

ICAM Molécula de adhesión intercelular

IL-1 β Interleucina 1 beta

IL-6 Interleucina 6

MAPK Proteínas cinasas activadas por mitógenos

MMP Metaloproteinasas de la matriz extracelular

NF κ B Factor nuclear κ B

TGF- β Factor de crecimiento tumoral beta

VEGF Factor de crecimiento endotelial vascular

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad caracterizada por el crecimiento y multiplicación incontrolable de células. La mala alimentación, el consumo de sustancias nocivas como tabaco y alcohol, la exposición a agentes biológicos, químicos y físicos, como la energía radioionizante, son los principales factores de riesgo para que las personas desarrollen cáncer, que se ha convertido en uno de las enfermedades más comunes a nivel mundial. El 90% de las muertes por cáncer se debe a que los pacientes presentaron metástasis, proceso mediante el cual, las células provenientes del tumor primario logran llegar e invadir otros tejidos y órganos. La metástasis depende de diversos mecanismos y procesos celulares, destacándose la transición epitelio-mesénquima, que provee a las células tumorales primarias de propiedades que favorecen su desplazamiento y migración, y la transición mesénquima-epitelio que una vez que llegan a su destino final, les permite colonizar y proliferar en los tejidos y órganos distantes, completando así el proceso de metástasis. Se han identificado diversas moléculas químicas, como hormonas, péptidos, factores de crecimiento, citocinas, que inciden de manera directa e indirecta en el proceso de metástasis de las células tumorales, tal es el caso de la bradiginina. En el presente trabajo, se presenta la información más actualizada acerca del efecto que ejerce la bradiginina sobre el potencial metastásico en los tipos de cáncer más comunes a nivel mundial. La bradiginina, molécula de naturaleza peptídica, ha sido descrita como una molécula con actividad proinflamatoria, y que es producto del sistema cinina-caliceína. La bradiginina en condiciones fisiológicas actúa como vasodilatador y diurético, aumentando la permeabilidad vascular, además está involucrada en la nocicepción. El efecto de este péptido es mediado por la activación de dos receptores: B1 y B2 (BKRB1 y BKRB2), los cuales están acoplados a proteínas G. El receptor B2 está presente de manera ubicua (excepto en melanocitos), mientras que la expresión del receptor B1 solo es detectable en condiciones patológicas. En esta investigación, se logró documentar que la presencia crónica de bradiginina promueve la metástasis en todos los tipos de cáncer estudiados (mama, renal, glioma, cervicouterino, ovario, próstata, colorrectal) a través de la activación de ambos receptores, con la

excepción del melanoma, en el que la activación del receptor B1 decreta sus propiedades metastásicas, pero solo en la ausencia del receptor B2.

Esta revisión identifica a los receptores a bradicinina como probables blancos farmacológicos para inhibir o retrasar el proceso de metástasis, para así de esta manera ofrecer alguna opción terapéutica a los pacientes con cáncer, reduciendo su tasa de mortalidad y mejorando su pronóstico y calidad de vida.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un término utilizado para describir un conjunto de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del organismo; se llaman también “tumores malignos” o “neoplasias malignas”. La principal característica del cáncer es la rápida multiplicación de células anormales que se reproducen sin control, y que pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o incluso propagarse a órganos distantes, en un proceso denominado como “metástasis” (OMS, 2022).

El cáncer es uno de los más importantes problemas de salud pública a nivel mundial. En el año 2020 fue la principal causa de muerte en el mundo (OMS, 2022). Solo en ese año, se detectaron en el mundo más de 19 millones de nuevos casos y 9,958,153 muertes (Globocan, 2020, Figura 1).

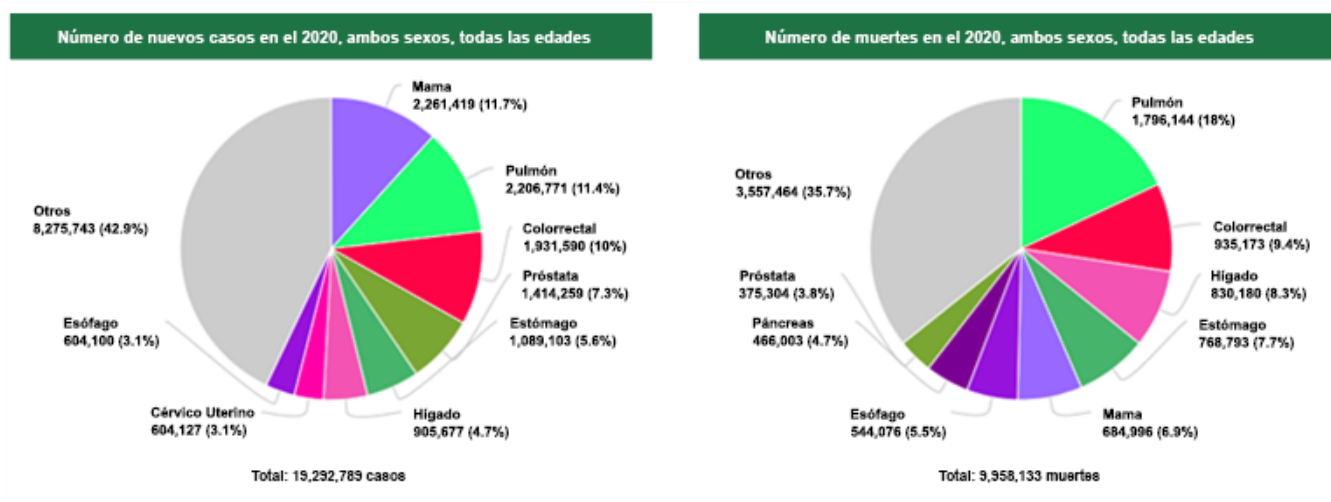


Figura 1: Estadísticas a nivel mundial de nuevos casos y nuevas muertes por cáncer en el año 2020, clasificadas por tipo de cáncer. (GLOBOCAN, 2020)

Aunque a lo largo de los años se han tenido enormes avances en el tratamiento de la enfermedad, las tasas de supervivencia siguen siendo muy bajas para algunos tipos de cáncer como glioblastoma (6.8%), mesotelioma (7.2%) y cáncer de páncreas (7.3%) (Nuffield Health, 2019).

En México, murieron de cáncer 90,603 personas en 2020. Esta cifra representa el 8% de todas las defunciones ocurridas en el país en ese año (INEGI, 2022). Esto coloca a la enfermedad como la cuarta causa de muerte en el país, solo detrás de las enfermedades cardiovasculares, la COVID-19 y la diabetes (INEGI, 2021, Figura 2).

**Diez principales causas⁴ de muerte, por sexo
enero – agosto**

Rango	Total	Hombre	Mujer
1	Enfermedades del corazón 141 873	Enfermedades del corazón 78 929	Enfermedades del corazón 62 713
2	COVID-19 108 658	COVID-19 71 439	Diabetes mellitus 47 429
3	Diabetes mellitus 99 733	Diabetes mellitus 52 136	COVID-19 37 111
4	Tumores malignos 60 421	Tumores malignos 29 749	Tumores malignos 30 623
5	Influenza y neumonía 29 573	Enfermedades del hígado 20 263	Enfermedades cerebrovasculares 12 112
6	Enfermedades del hígado 27 842	Agresiones (homicidios) 20 280	Influenza y neumonía 11 473
7	Enfermedades cerebrovasculares 24 928	Influenza y neumonía 18 063	Enfermedades del hígado 7 544
8	Agresiones (homicidios) 22 798	Accidentes 16 460	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 7 375
9	Accidentes 21 049	Enfermedades cerebrovasculares 12 784	Accidentes 4 552
10	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 15 847	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas 8 455	Insuficiencia renal 4 469

Figura 2: Principales causas de muerte en México en 2020, clasificadas en muertes totales, de hombres y de mujeres (INEGI, 2021).

A pesar de los avances significativos en el estudio, diagnóstico y tratamiento del cáncer, la enorme mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica avanzada confrontan un padecimiento terminal que es, con raras excepciones, incurable por los actuales regímenes terapéuticos (Lambert, 2017).

El consumo de tabaco y de alcohol, una alimentación poco saludable, la falta de actividad física y la contaminación del aire son los principales factores de riesgo de cáncer y de otras enfermedades no transmisibles. (OMS, 2022).

La metástasis es el proceso que involucra la diseminación de células cancerosas desde la lesión primaria a órganos distales. Esta diseminación del tumor primario involucra diversos mecanismos celulares, entre los que están la invasión o colusión con el estroma, el escape de la vigilancia inmune a través de la inhibición de procesos anti-tumorígenos, la modulación del microambiente del tejido, y la adquisición de resistencia a la intervención terapéutica. La metástasis es no lineal, e involucra múltiples procesos y rutas que se sobreponen entre sí (Suhail, 2019).

La transición epitelio-mesénquima, el programa embrionario que reduce los complejos de adherencia célula-célula y dota a las células de mejores propiedades migratorias e invasivas, puede ser adquirido por las células cancerígenas durante la progresión de la metástasis (Suárez-Carmona et al, 2017).

Junto con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer es una de las enfermedades que afecta a más personas tanto en México como en el mundo. Se ha logrado un gran progreso en el descubrimiento de nuevos tratamientos y formas de diagnóstico temprano, pero a pesar de ello el problema sigue siendo mayúsculo y las tasas de supervivencia siguen siendo sumamente bajas para tipos de cáncer como el glioblastoma y el de páncreas. Países en vías de desarrollo tales como México son de los más afectados por la falta de acceso a detección temprana y a tratamientos que tiene una gran parte de la población.

La inflamación juega un rol importante en la progresión tumoral, y la bradicinina está implicada en el aumento de la expresión de moléculas inflamatorias, causando a su vez un incremento en factores metastásicos como la proliferación y la migración celular, empeorando así el pronóstico de la enfermedad.

La búsqueda de posibles blancos terapéuticos, en este caso centrados en reducir el efecto de la bradicinina, ya sea reduciendo su expresión o bloqueando sus

receptores, ayudará a tener más y posiblemente mejores opciones de tratamiento del cáncer, y así mejorar el pronóstico de quienes lo padecen.

METASTASIS

Nuestro entendimiento de la metástasis está derivado principalmente de modelos de ratón, e involucra una serie de pasos secuenciales: la transición epitelio mesénquima de células individuales dentro del tumor primario y su entrada a la circulación sanguínea, la supervivencia de dichas células tumorales circulantes (CTC) en la sangre, y finalmente su extravasación en sitios distales, donde la transición mesénquima epitelio culmina en su proliferación como depósitos metastásicos epiteliales (Aceto, 2014).

La metástasis es un proceso complejo que involucra múltiples subprocesos ocurriendo en paralelo a través de rutas parcialmente superpuestas. Es comúnmente pensado que la metástasis ocurre principalmente por diseminación de lesiones malignas cuando estresores inducen eventos de reprogramación celular que facilitan la migración e invasión celular hacia nichos ricos en nutrientes. Estos estresores pueden desencadenar cambios fenotípicos en las células cancerígenas para que adopten un estado tipo mesenquimal, siendo capaces además de cambiar de estado durante el proceso metastásico. Sin embargo, hay múltiples mecanismos paralelos cooptados por las células cancerígenas. Los vasos sanguíneos y linfáticos son la ruta primaria de la plantación celular en los sitios trópicos de la metástasis (Figura 3, Suhail, 2019).

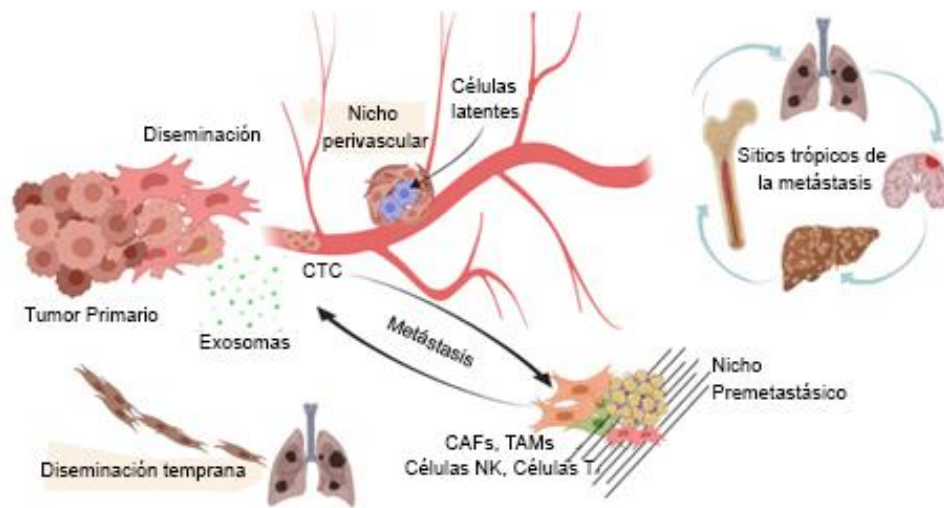


Figura 3: Representación de las complejas y concurrentes rutas de la metástasis. La metástasis es un proceso complejo que involucra múltiples subprocesos ocurriendo en paralelo a través de rutas parcialmente superpuestas (Suhail, 2019).

Para llegar a órganos distales, las células tumorales tienen que adquirir la habilidad de desprenderse del sitio primario, invadir el estroma y alcanzar vasos linfáticos o sanguíneos. Una vez en circulación, las células tumorales todavía tienen que evadir la respuesta inmune, sobrevivir en ausencia de adherencia celular y ser capaces de adherirse y transmigrar a través del endotelio para alcanzar los órganos diana (Dillenburg-Pilla, 2013).

En la transición epitelio-mesénquima (EMT), las células epiteliales se despolarizan, pierden sus contactos célula-célula y adquieren una morfología elongada y parecida a fibroblastos (Fischer, 2015). Aunque la EMT pueda ser representada como si fuese un proceso binario, en el que las células cancerosas residen en un estado ya sea epitelial o mesenquimal, la realidad es que la EMT usualmente confiere la adquisición de ciertos rasgos mesenquimales permitiendo al mismo tiempo la retención de algunos rasgos epiteliales, dejando así a las células de carcinoma con fenotipos epiteliales/mesenquimales combinados (Lambert, 2017).

Las células epiteliales mantienen su polaridad apical-basal y el contacto con células adyacentes a través de uniones adherentes, uniones estrechas (tight junctions) y

desmosomas. Las células mesénquimas, por otro lado, se separan unas de otras por la matriz extracelular, no tienen láminas basales que las separen del tejido adyacente y carecen de la polaridad apical-basal que sí poseen las células epiteliales (Ribatti & Tamma, 2020).

Diferentes vías de señalización están involucradas en la EMT: La vía del factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β), de la proteína morfogénica ósea (BMP), del receptor tirosina cinasa (RTK), la Wnt/ β -catenina, la Notch, la Hedgehog, la del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), la mediada por matriz extracelular (ECM), y la de la hipoxia. Estas vías de señalización cambian la expresión génica a través de la modulación de factores de transcripción como Snail, Twist y ZEB. Estas vías aumentan la expresión de marcadores de células mesenquimales, reducen los marcadores de células epiteliales y cambian el fenotipo de células epiteliales a mesenquimales (Babaei, 2021, Figura 4).

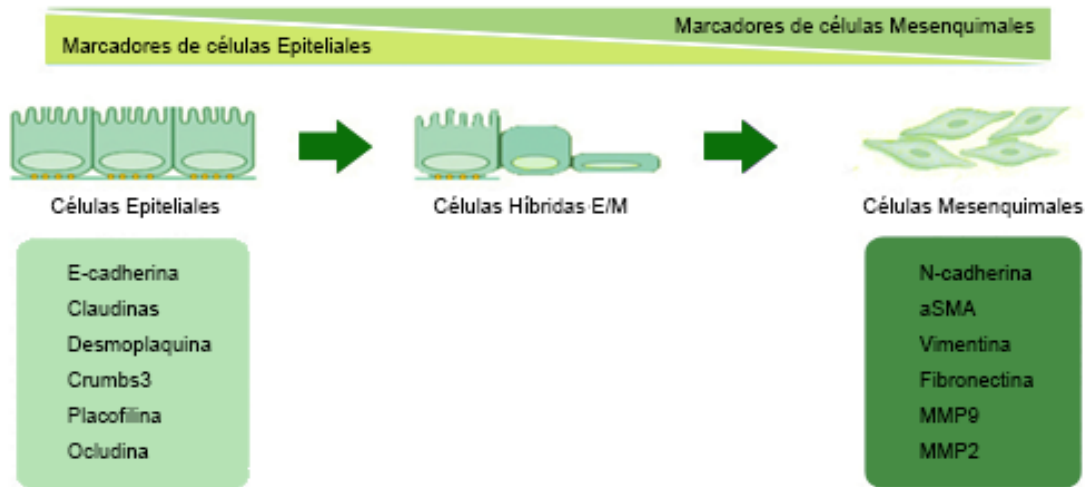


Figura 4: Una visión general de la EMT: en este proceso hay un decremento de los marcadores epiteliales y un aumento de los marcadores mesenquimales, y las células pierden su polaridad y se convierten en células móviles (Babaei, 2021).

Las células tumorales circulantes (CTC) son células cancerosas que se desprenden de un tumor primario y/o de metástasis y que entran al torrente sanguíneo. Las CTC proveen información importante acerca de la formación y evolución tumoral, pudiendo abarcar el espectro completo de cambios moleculares en las metástasis (Galardi, 2021).

Diversos metaanálisis han confirmado la presencia de CTC como un factor pronóstico independiente en numerosos tipos de cánceres metastásicos, con pacientes con un nivel pretratamiento de 5 o más CTC por 7.5 ml de sangre exhibiendo una peor tasa de supervivencia (Galardi, 2021).

La colonización metastásica depende críticamente de dos precondiciones de las células cancerosas diseminadas: deben tener habilidad iniciadora de tumores, y deben ser capaces de adaptarse al microambiente tumoral presente en el parénquima de tejidos distantes (Lambert, 2017, Figura 5).

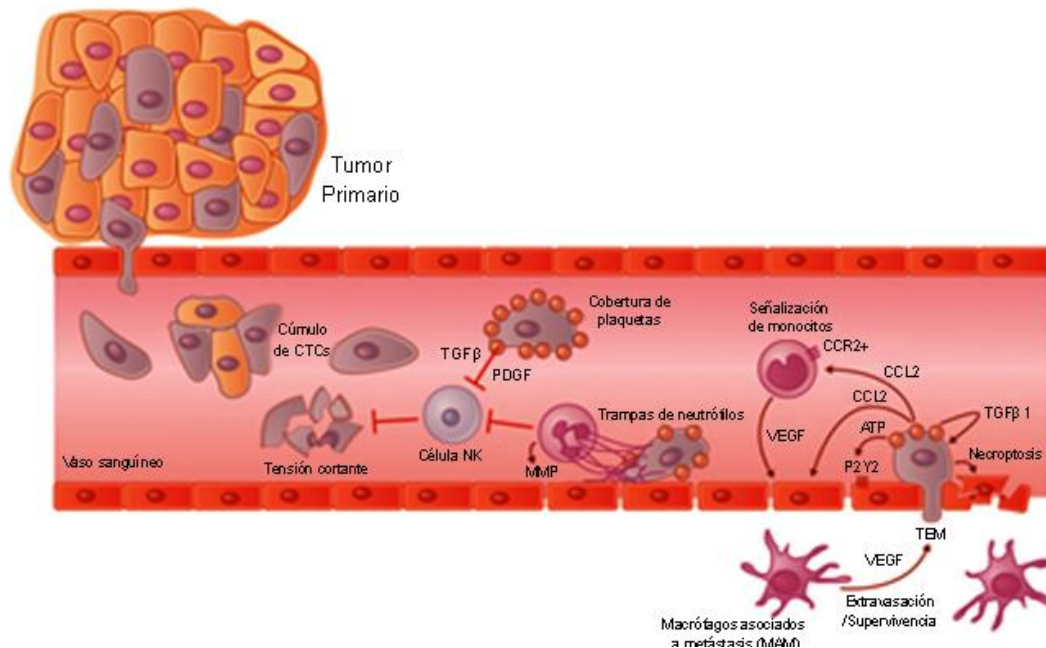


Figura 5: Interacciones en el tránsito de las CTCs (Lambert, 2017).

Durante cada paso de la cascada metastásica, las células tumorales están siendo expuestas al sistema inmunológico, el cual puede reconocerlas y restringir su crecimiento. Por ejemplo, las células T CD8+ limitan el crecimiento de células cancerosas diseminadas del tumor primario. Las células NK tienen el potencial de rechazar las células tumorales metastásicas cuando los receptores tirosina cinasa

MERTK que suprimen la activación de las células NK son inhibidos (Kitamura, 2015).

Las células inmunes infiltrantes de tumor, particularmente células mieloides como los macrófagos, también participan en los procesos metastásicos. Los macrófagos son células muy plásticas y tienen funciones distintivas en respuesta a señales ambientales. Por ejemplo, ligandos de interferón- γ (IFN γ) y receptores tipo Toll (TLR) activan a los macrófagos para eliminar patógenos, y en algunos contextos, eliminar células tumorales. En contraste, los macrófagos participan en la remodelación tisular y en la progresión tumoral en respuesta a estimulación con interleucina-4 (IL-4) y 13 (IL-13). Datos acumulativos sugieren que el microambiente tumoral polariza a los macrófagos reclutados de un estado potencialmente tumor-reactivo a un estado promotor tumoral (Kitamura, 2015).

Sin embargo, los cánceres exitosos y sus derivados metastásicos desarrollan estrategias para sobreponerse estos mecanismos inmunes parcialmente a través del reclutamiento de células inmunosupresoras (Kitamura, 2015).

SISTEMA CININA CALICREÍNA

El sistema cinina-caliceína es una cascada endógena multi proteica cuya activación desencadena la vía intrínseca de coagulación y la hidrólisis enzimática de cininógenos con la subsecuente liberación de péptidos relacionados a bradiquinina (Kashuba, 2013).

Los sistemas renina angiotensina y cinina caliceína están involucrados en la regulación del volumen intravascular, presión arterial y reparación tisular a través de mecanismos inflamatorios y proliferativos (Rasaeifar, 2020).

El sistema cinina caliceína, formado por cininógenos de alto y bajo peso molecular, polipéptidos pequeños y un grupo de enzimas, está involucrado en las respuestas inflamatorias y afecta numerosas funciones pleiotrópicas, tales como la permeabilidad vascular, la coagulación y la trombosis (Sun, 2020).

La existencia del sistema cinina-caliceína fue descubierta hace poco más de un siglo, cuando en 1909 Abelous y Bardier mostraron el efecto hipotensivo de la orina humana (Moreau, 2015).

BRADICININA

La bradicinina es un péptido potente, de vida corta, que actúa como un mediador inflamatorio, y que es parte del sistema cinina-caliceína (Rex, 2021). La bradicinina puede activar dos receptores de siete dominios transmembranales acoplados a proteínas G llamados B1R y B2R (Bascands, 2003).

La bradicinina es el producto final de la vía de activación por contacto de la cascada de coagulación. Esta cascada enzimática circula en el plasma y está integrada por el factor XII, la precaliceína plasmática y cininógenos de alto peso molecular. Este sistema está relacionado con el sistema intrínseco de la coagulación vía el factor XI (Hofman, 2016).

Las moléculas cininas bradicinina y Lys-bradicinina se forman por la acción enzimática de dos proteasas de serina, la caliceína tisular (KLK1) y la caliceína plasmática (KLKB1), actuando en sustratos circulantes o localmente sintetizados llamados cininógenos de alto (HMWK) y bajo (LMWK) peso molecular (Ehrenfeld, 2014). Estos péptidos son inactivados por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, también llamada cininasa II) y la endopeptidasa neutra (Bascands, 2003).

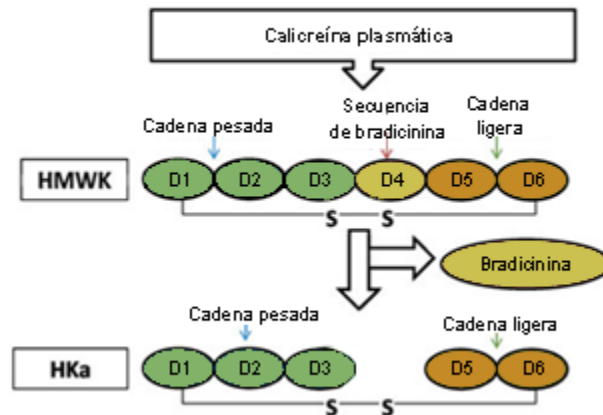


Figura 6: Cininógeno de alto peso molecular formado por seis dominios de cadena sencilla (D1-D6), representados por una cadena pesada (D1-D3) y una ligera (D5-D6). Estas cadenas están conectadas por D4, quien contiene la secuencia de BK (Kashuba, 2013).

La formación de bradiquinina en plasma requiere la interacción de tres proteínas: factor de coagulación XII (factor Hageman), precaliceína y quininógeno de alto peso molecular (Kaplan, 2014). La bradicinina tiene una vida media muy corta (30 segundos o menos) principalmente porque es rápidamente escindida por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y otras peptidasas plasmáticas (Anton, 2019).

El sistema cinina caliceína es una vía metabólica multi proteica. La principal característica biológica de este sistema es la hidrólisis de HMWK y LMWK, con una subsecuente liberación de bradicinina y Lys-bradicinina vasoactivas, que son ligandos del receptor B1, y de des-Arg-BK y Lys-des-Arg-BK, que ejercen su efecto vía el receptor B2 (Figura 7, Kashuba, 2013).

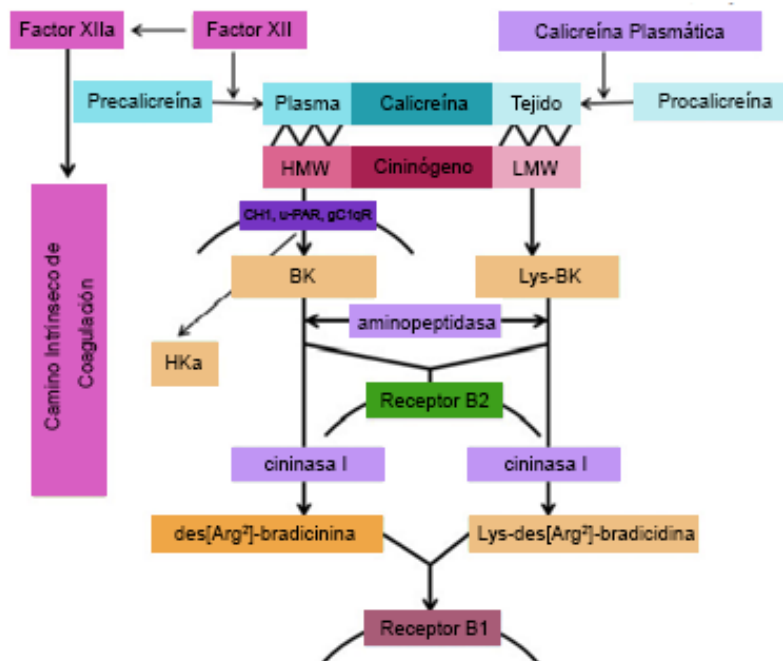


Figura 7: Organización del sistema cinina-caliceína, una vía metabólica multiproteica (Kashuba, 2013).

La bradiquinina activa numerosos sistemas de segundos mensajeros, regulando así la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, presión arterial, nocicepción, liberación de glutamato desde astrocitos, diferenciación neuronal y la producción de óxido nítrico (Rex, 2021).

La bradicinina estimula la migración celular, un proceso crítico en la placentación, la embriogénesis, cicatrización, respuesta inmune, desarrollo tisular, enfermedades vasculares y el cáncer. Incrementa también la migración de células endoteliales, endoteliales progenitoras, neutrófilos, linfocitos, fibroblastos, células dendríticas, microglía y células cancerosas (Erices, 2011).

La bradicinina es producida en el cerebro durante trauma cerebral y accidentes cerebrovasculares, llevando a un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y a una acumulación de leucocitos, y es por tanto considerada como mediadora de la inflamación y la vasodepresión. Bajo condiciones fisiológicas, se le ha asignado en el cerebro una función neuro protectora, especialmente vía los receptores de bradicinina en la microglía (Ifuku, 2007).

La bradicinina también facilita la migración y la invasión de células cancerígenas por estimulación de la actividad de metaloproteasas de matriz y de integrinas (Wang, 2019).

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) o cininasa II cataliza la formación de angiotensina II desde angiotensina I, pero también está involucrada en la degradación de bradicinina a metabolitos inactivos. Los inhibidores de ACE potencian los efectos de la bradicinina a través de su acción en el receptor B2 (Straka, 2017).

RECEPTORES BRADICININA

Las cininas, como la bradicinina, se unen a dos tipos de receptores acoplados a proteínas G conocidos como B1 (B1R) y B2 (B2R), los cuales al ser estimulados desencadenan eventos de señalización que incluyen la activación de la fosfolipasa C, la generación de inositol-trifosfato (IP₃), la movilización de calcio (Ca²⁺) y la liberación de ácido araquidónico (Ehrenfeld, 2011).

En los genomas de mamíferos, los dos genes que codifican para los receptores B1 y B2, llamados BDKRB1 y BDKRB2 respectivamente, están localizados uno junto a otro (en tándem) con BDKRB1 río abajo de BDKRB2. En el genoma humano, específicamente en la región q32 del cromosoma 14 (Marceau, 2020).

El receptor tipo 2 de bradicinina (B2R) pertenece a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), que son componentes esenciales para la iniciación de transducción de señales desde afuera hacia dentro de las células (Niewiarowska-Sendo, 2017). Los receptores acoplados a proteínas G son receptores transmembrana de siete dominios, acoplados a proteínas G heterotriméricas codificadas por la familia más grande de genes en el genoma humano. A su nivel se integra una red de cascadas de transducción de señales (Predescu, 2019).

Las proteínas G están compuestas de tres subunidades: G α , G β , y G γ unidas en su estado basal a una molécula de GDP (Predescu, 2019). El receptor B2 usualmente se une a la proteína Gq y estimula la actividad de fosfolipasa C, lo cual lleva a la generación de inositol trifosfato y a una subsecuente movilización de Ca²⁺ intracelular desde el retículo endoplásmico (Kramarenko, 2012).

Los receptores B1 son inducibles por la activación de los factores de transcripción CREB, AP1 y NF κ B (Dillenburg-Pilla, 2013), y sus agonistas naturales, des-Arg⁹-BK y des-Arg¹⁰-KD, carecen del residuo C-terminal de arginina; causan inflamación crónica, dolor, hipotensión y proliferación en células tumorales (Erices, 2011).

La expresión del receptor de tipo B1 es poco detectable en condiciones fisiológicas normales, pero está fuertemente expresado en situaciones patológicas (Bascands, 2003).

El receptor B1 contiene un glutamato y un aspartato en las posiciones correspondientes a los dos aspartatos en EL-3 en el receptor B2, los cuales se asume interactúan con Arg¹ en des-Arg⁹-BK y Lys-des-Arg⁹-BK, un residuo crítico para la unión peptídica del receptor B1 (Leeb-Lundberg, 2005).

Se considera que generalmente, el receptor B2 está involucrado en la respuesta inflamatoria aguda, mientras que el receptor B1 está principalmente relacionado a procesos de inflamación crónica (Anton, 2019).

La energía de unión para la BK y péptidos agonistas relacionados en el receptor B2 parece ser provista por interacciones no iónicas por residuos localizados a través del péptido, así como por interacciones iónicas provistas por Arg¹ (Leeb-Lundberg, 2005).

La existencia de un receptor cinina B3 fue propuesta por varios autores en la década de los 80, pero estudios subsecuentes mostraron resultados contradictorios y hasta ahora no se ha llegado a conclusiones claras acerca de la existencia de dicho receptor (Marcondes, 2005).

Se reportó a SSR240612 como un nuevo antagonista del receptor B1 con una selectividad entre 500 y 1000 veces mayor que por el receptor B2. Este antagonista inhibió la formación de inositol monofosfato inducida por des-Arg⁹-bradicinina en fibroblastos humanos MRC5 (Qin, 2019).

Las nuevas vías de señalización del receptor B2 independientes de proteínas G, así como las interacciones de tipo proteína-proteína han sido demostradas entre el receptor y la óxido nítrico sintasa endotelial (NOSe) y neuronal (NOSn), la fosfolipasa Cγ (PLCγ) y la tirosina fosfatasa (SHP2) (Bascands, 2003, Figura 8).

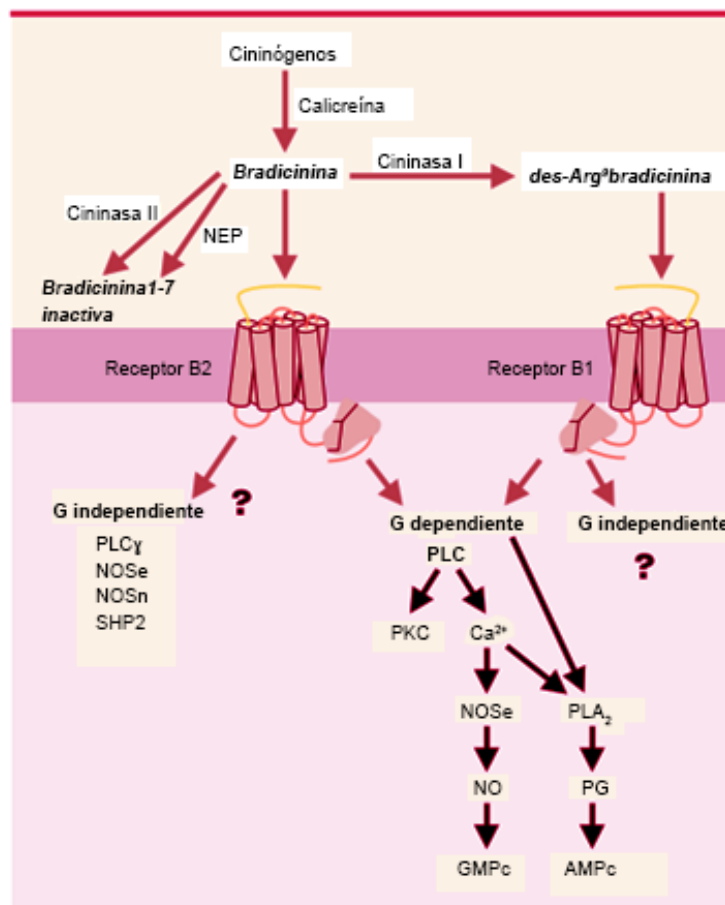


Figura 8: Vías de transducción de señales asociadas a la activación de receptores B1 y B2 (Bascands, 2003)

Tabla 1

Características principales de los dos receptores de bradicinina

	Receptor B1	Receptor B2
Vías alternativas a proteínas G	Ninguna	PLCγ, NOSe, NOSn, SHP2
Agonistas principales	Des-Arg ⁹ -Bradicinina, Lys-Des-Arg ¹⁰ - Bradicinina	Bradicinina, Lys- Bradicinina
Antagonistas	R 715, SSR240612	HOE-140, FR173657
Gen que lo codifica	BDKRB1	BDKRB2
Expresión	Inducible	Ubicua

EFFECTO DE LA BRADICININA EN DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER

A) CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado en Norteamérica y figura entre las principales causas de muerte en mujeres a nivel mundial. Esta situación se mantiene a pesar de avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad (Dubuc, 2018).

El carcinoma ductal invasivo es el tipo más común de cáncer de mama, representando entre el 65 y 85% de todos los casos. Las actuales opciones terapéuticas y la prognosis para esta enfermedad dependen de varios factores: el tipo histopatológico, grado, etapa, estatus del HER2 y de receptores de estrógenos y progesterona (Dubuc, 2018).

El cáncer de mama triple negativo representa entre el 10-20% de los casos de cáncer de mama. Representa una enfermedad altamente heterogénea, presagiando un pronóstico pobre comparado con otros subtipos. Pacientes diagnosticadas con CMTN tienen una mayor tendencia a desarrollar recurrencia local o metástasis. El CMTN carece de los receptores HER2, de estrógenos y progesterona, por lo que las opciones terapéuticas son reducidas y limitan el éxito del tratamiento (Dubuc, 2019).

La estimulación de B2R incrementa la proliferación en las células de mama tanto normales como tumorales a través de vías de señalización que incluyen la activación de PKC, la fosforilación de ERK1/2 de la familia de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y una transactivación parcial del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Ehrenfeld, 2011).

El receptor B1 de bradicinina fue caracterizado por primera vez en la línea celular no sensible a estrógenos MDA-MB-231 y se mostró que la estimulación agonista-dependiente en esta línea celular, así como en la sensible a estrógenos MCF-7, aumenta la liberación de MMP-2 y MMP-9. Así mismo, la estimulación de células MCF-7 con el agonista del receptor B1 LDBK incrementó los niveles de RNAm de MMP-2 y MMP-9 (Ehrenfeld, 2011). La sobreexpresión de metaloproteinasas, especialmente MMP-9, está relacionada con la progresión tumoral (Huang, 2018).

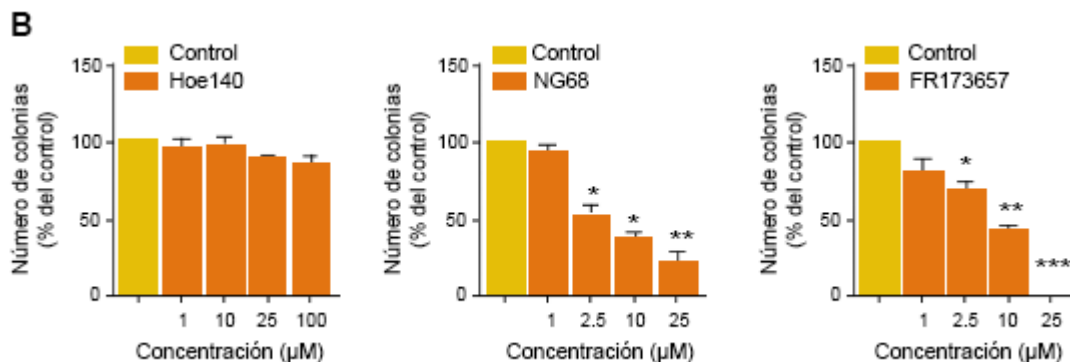


Figura 9: Efecto de antagonistas del receptor B2 en el número de colonias en células MDA-MB-231 (Dubuc, 2018).

Un estudio realizado por investigadores chilenos reportó que LDBK produjo una respuesta proliferativa significativa en células MCF-7 desde una concentración tan baja como 0.01 nM y que dicho efecto está mediado por la fosforilación de ERK (Molina, 2009).

De acuerdo con un estudio publicado por investigadores de la Université de Sherbrooke, tres antagonistas del receptor B1 ejercieron actividad anti proliferativa dosis y tiempo dependiente en células MDA-MB-231. El péptido N2000 mostró una eficacia menor, mientras que R954 no ejerció ningún efecto significativo (Dubuc, 2019).

Otro estudio realizado un año antes por los mismos investigadores, encontró que solo los agonistas capaces de permear la célula (NG68, NG134 y FR173657) provocaron una disminución de la capacidad de formación de colonias en células MDA-MB-231. HOE140 no previno la formación de colonias, incluso después de 10 días de tratamiento continuo con concentraciones de hasta 100 μM (Dubuc, 2019, Figura 10).

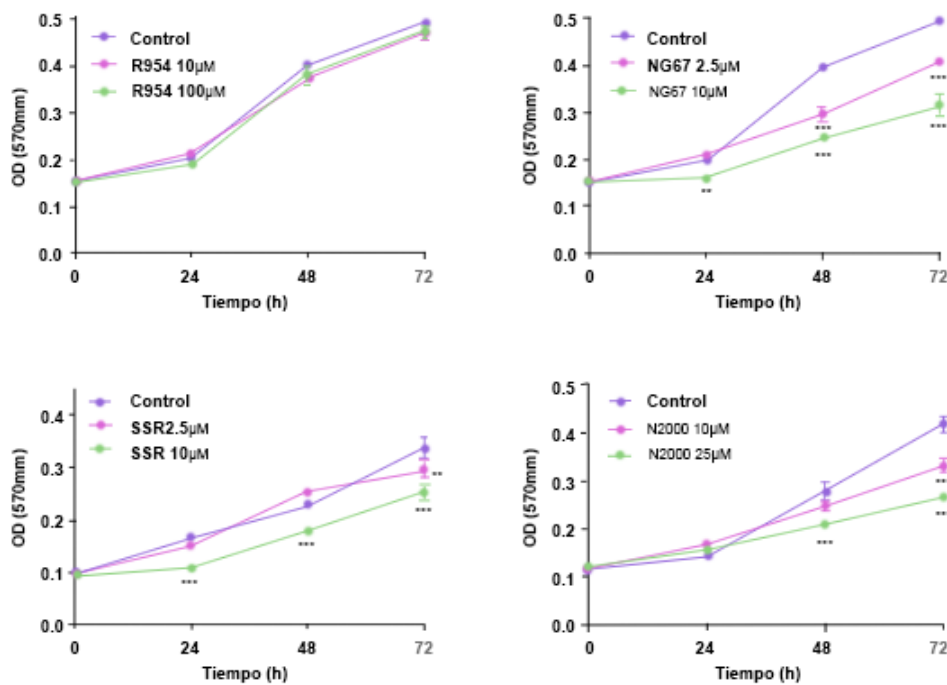


Figura 10: Representación gráfica del efecto inhibitorio de la proliferación celular en células MDA-MB-321 causado por distintos antagonistas del receptor B1 (Dubuc, 2019).

Tabla 2

Efecto de la bradicinina en el potencial metastásico de cáncer de mama reportado en algunos estudios realizados en distintos modelos

Estudio	Modelo experimental	Receptor estudiado	Condiciones del tratamiento con BK o antagonista	Efecto reportado
Ehrenfeld, 2011	Líneas celulares MDA-MB-231 Y MCF-7	B1	10 nM de LDBK en un rango de 0-120 mins; 15 mins de estimulación en un rango de 0-1000 nM	Concentraciones desde 1nM indujeron una liberación significativa de MMP-2, alcanzando un máximo en el rango de 15-30 mins con una concentración de 1-10 nM. La liberación de MMP-9 fue menor, pero también significativa desde 10nM.

Dubuc, 2018	Línea celular MDA-MB-231	B2	Se utilizaron los agonistas HOE-140, NG68 y FR173657 a diferentes concentraciones entre 1-100 μ M	NG68 y FR1736 mostraron una respuesta concentración-dependiente sobre la represión clonal, mientras que HOE140 no previno la formación de colonias incluso con un tratamiento máximo diario durante 10 días.
Dubuc, 2019	Líneas celulares MDA-MB-231 y MCF-10A	B1	Se trataron las células con diferentes rangos de concentraciones de antagonistas de B1 (R954 de 10 a 100 μ M; NG67, SSR y N2000 de 10 a 25 μ M)	SSR, NG67 y N2000 ejercieron un efecto anti proliferativo dosis dependiente, mientras que R954 no ejerció ningún efecto significativo incluso a concentraciones de 100 μ M

B) CANCER RENAL

La bradicinina juega un rol importante como modulador de funciones renales tales como excreción de agua y electrolitos, así como actuar como un vasodilatador. Además de sus propiedades vasoactivas, BK está involucrada en el crecimiento y la proliferación de células renales (Kramarenko, 2012).

Se demostró que BK provoca una elevación del nivel de Ca^{2+} intracelular en células A498, la cual fue bloqueada por HOE-140, antagonista del receptor B2, pero no así por des-Arg10-HOE-140, antagonista del receptor B1, indicando que es el receptor B2 el que juega un rol en este efecto (Kramarenko, 2012, Figura 11).

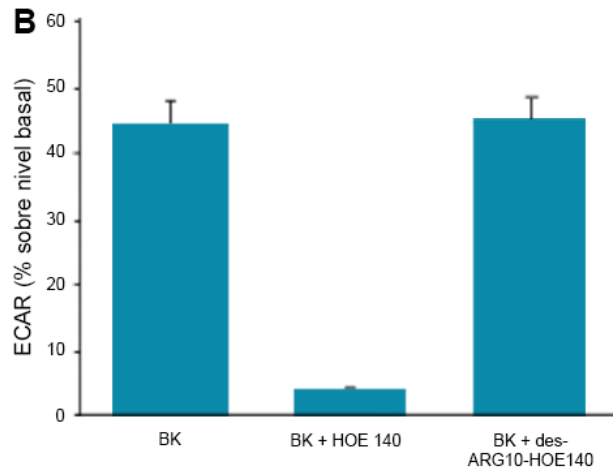


Figura 11: La BK estimula la actividad de NHE en células A498. La salida de protones inducida por BK fue bloqueada con la pre-incubación con $1 \mu M$ de HOE140. El antagonista del receptor B1, des-Arg10-HOE140, no cambió el ECAR inducido por BK. (Kramarenko, 2012).

C) GLIOMA

Los gliomas se derivan de células gliales (o sus precursores) y son los más comunes de los tumores malignos primarios del cerebro. Los gliomas tienen una habilidad extraordinaria de infiltrarse en el cerebro sano, lo que los hace casi imposibles de remover por métodos quirúrgicos (Montana, 2011).

Los receptores B2 están altamente expresados en células de glioma, y su expresión está correlacionada con el grado tumoral, sugiriendo que pueden estar involucrados en el crecimiento anormal y en la migración de estas células (López-Valdés, 2010). La sobre expresión de B2R en células de glioma aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica mediada por bradicinina (Montana, 2011).

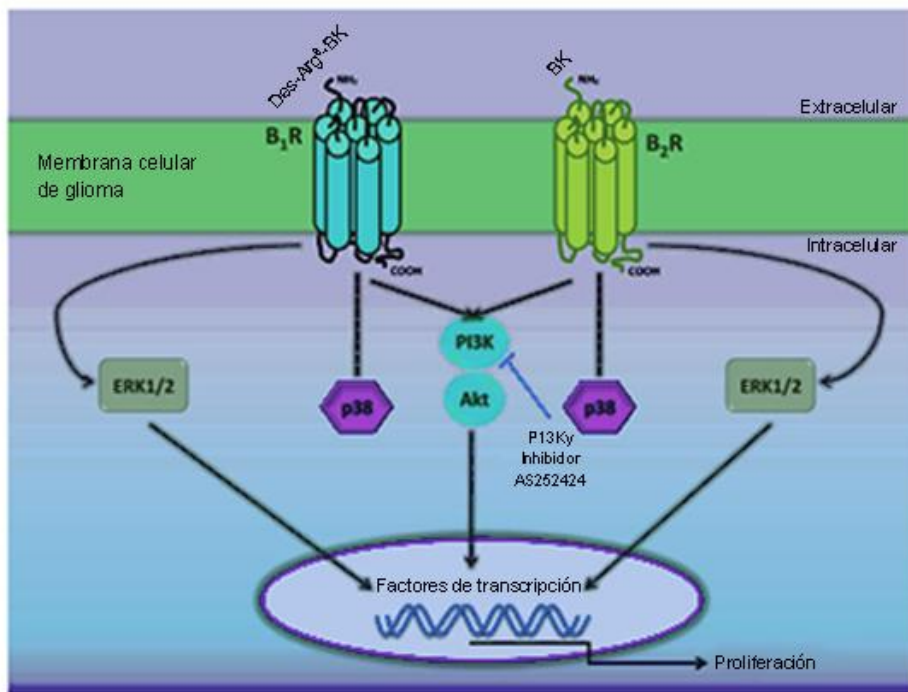


Figura 12: Representación esquemática de las vías de señalización activadas por los agonistas de B_1R y B_2R en células de glioma (Nicoletti, 2014).

Bajas concentraciones de BK estimulan incrementos sostenidos en la concentración intracelular de Ca^{2+} , mientras que una exposición prolongada a BK induce oscilaciones de Ca^{2+} en células de glioma, provocando una mejor motilidad celular (Montana, 2011).

La transcripción de COX-2 puede activarse en las células como respuesta a promotores tumorales, factores de crecimiento, oncogenes y citocinas vía AP-1 (Lu,2020).

La bradicinina no provoca ningún cambio significativo en la capacidad proliferativa de células U87, pero sí favorece su capacidad migratoria con dosis de 0.5 y 5 μM , haciéndolo a través del receptor B1 y también aumenta los niveles de expresión de moléculas inflamatorias como IL-1 β , IL-6 y Cox-2 (Pérez Bautista, 2021). La bradicinina dirige la migración de células de glioma a través del receptor B1 vía la regulación positiva de la expresión de COX2. De igual manera, la BK incrementa la activación de la PI-3 cinasa/AKT y el factor de transcripción río abajo c-Jun, resultando en la activación de AP-1 en la expresión de COX-2 y contribuyendo a la migración tumoral (Lu, 2010).

Tabla 3

Efecto de la bradicinina en el potencial metastásico de glioma reportado en algunos estudios realizados en distintos modelos

Estudio	Modelo experimental	Receptor estudiado	Condiciones del tratamiento con BK o antagonista	Efecto reportado
Pérez Bautista, 2021	Línea celular U87	B1 y B2	Se trataron las células con diferentes concentraciones de BK entre 0.1 y 10 μM por 48 horas (18 horas más en cámara Transwell para	La BK no afecta la capacidad proliferativa de las células a ninguna concentración; desde 0.1 μM hay un aumento en la migración, pero este no es significativo

			migración, y solo 24 horas para niveles de expresión de Il-1 β , IL-6 y Cox-2)	sino solo con 0.5 y 5 μ M; hay aumento significativo en los niveles de IL-6 y Cox-2, pero no de Il-1 β .
Lu et al, 2010	Líneas celulares C6 y U251	B1	Se trataron las células por 24 horas con diferentes concentraciones de BK entre 0.3 y 30 nM.	La BK aumenta la migración celular de una manera dosis dependiente, pero hasta 3 nM. Mayores concentraciones ya no afectan la viabilidad celular de manera significativa (con respecto a 3 nM); la expresión de ARNm de COX-2 aumenta con el tratamiento con BK, y es abolida cuando las células se tratan con un antagonista del receptor B1.
Montana et al, 2011	Línea celular D54 MG	B2	Se trataron las células por 5 horas con diferentes concentraciones de BK entre 0.1 y 1 μ M	Se reportó un aumento intracelular de Ca ²⁺ desde 0.1 μ M de BK, y oscilaciones relacionadas con la habilidad de

				migración de las células desde 1 μ M; hubo un aumento dosis dependiente de la migración celular, anulado por el tratamiento con antagonistas del receptor B2; la invasión celular también aumenta con el tratamiento con BK. Todos estos efectos son mediados por B2R.
López-Valdez et al, 2010	Línea celular U87	Purinérgicos (P2Y)	Pretratamiento por 5 minutos con 200 nM de BK, y para otros experimentos 1 μ M de HOE-140 por 10 minutos anterior a la BK; 10 μ M de ATP	La concentración de BK que evocó la máxima respuesta de liberación de Ca ²⁺ fue 200 nM, y se dejaron de observar cambios después de 10 minutos; la respuesta a la aplicación repetitiva de 10 μ M de ATP fue una reducción de la [Ca ²⁺] intracelular, pero exposición previa a BK aumenta

				significativamente la resensitización de receptores P2Y.
--	--	--	--	--

D) CÁNCER CERVICO-UTERINO

El cáncer cervical es una de las enfermedades ginecológicas más comunes y el cuarto cáncer más frecuente en mujeres en el mundo, con un estimado de 527,000 nuevos casos y 265,000 muertes anualmente (Zhou, 2019).

El tejido de cáncer cervical, así como lesiones metastásicas de cáncer cervical muestran una mayor expresión de los receptores B1 y B2 con relación a tejido cervical normal y los niveles se normalizaron después de la aplicación de braquiterapia (Leeb-Lundberg, 2005).

El tratamiento con BK promueve la proliferación, migración e invasión de células de cáncer cervical, mientras que HOE140, inhibidor de B2R, exhibió el efecto opuesto (Wang, 2019).

En un estudio reciente se reportó que, en las líneas celulares SiHa y HeLa, el tratamiento con bradicinina resultó en un aumento dosis dependiente de la proliferación celular, mientras que HOE-140 tuvo el efecto opuesto, inhibiendo la proliferación de una forma dosis dependiente en comparación con los grupos control. Ensayos de Transwell revelaron que la bradicinina también incrementó la migración e invasión de células de cáncer cervical (Wang, 2019, Figura 14).

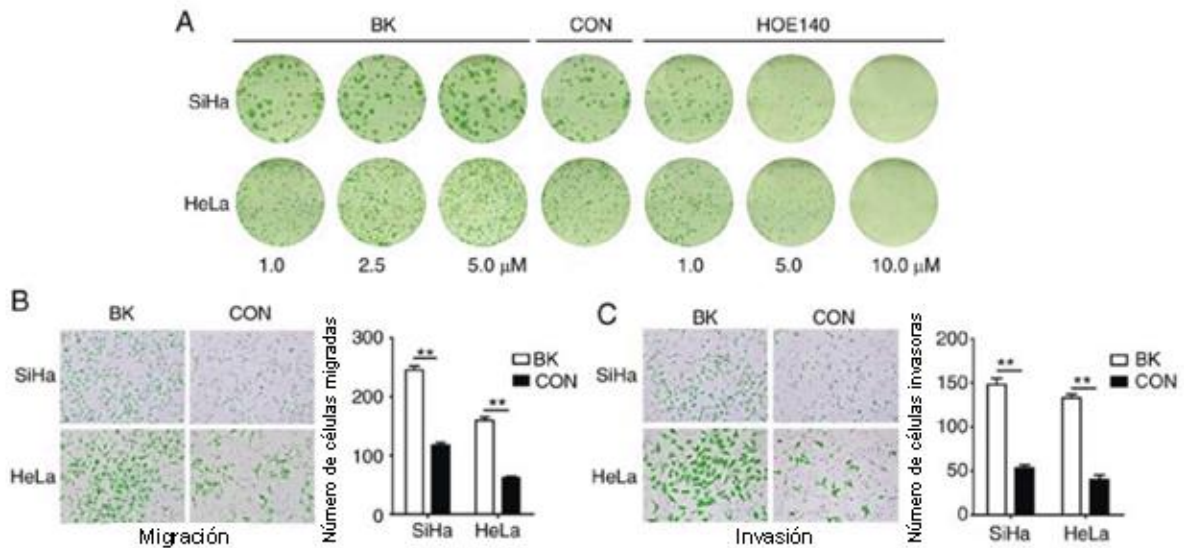


Figura 14: La BK aumenta la proliferación, migración e invasión de células de cáncer cervical. (A) Actividad proliferativa detectada por la formación de colonias en células SiHa y HeLa tratadas con diferentes concentraciones de BK o HOE140. (B y C) Se realizaron ensayos de Transwell para medir la migración e invasión celular en términos de número de células. (Wang, 2019).

E) CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en hombres en Estados Unidos y otros países occidentales. El tratamiento quirúrgico por sí solo es comúnmente suficiente para mejorar el pronóstico de los pacientes en etapas tempranas, y es la intervención terapéutica más utilizada. Como con muchos tipos de cáncer, intervenciones sistémicas para inhibir el crecimiento tumoral y el desarrollo de la metástasis son necesarias para el tratamiento de casos más avanzados (Yu, 2013).

La bradicinina facilita la migración e invasión celular en cáncer de próstata mediante la estimulación de MMPs y de ICAM-1, y la activación de la vía de señalización Akt. La función de la BK está regulada por el receptor B2 en este tipo de cáncer (Yu H-S, 2013).

Una investigación reciente mostró que la bradicinina incrementa la expresión de ARNm de VEGF en una manera concentración dependiente, y que este aumento en la expresión dependiente de BK promueve la angiogénesis en células de cáncer de próstata (Yu H-S, 2013).

Se reportó en un trabajo de investigación original que la bradicinina incrementa la expresión de ICAM-1 y la motilidad celular en células de cáncer de próstata a través de las vías de señalización PI3K y Akt. Esta sobre expresión de ICAM-1 promueve la migración celular, haciéndolo a través del receptor B2 (Yu, 2013).

La survivina es el miembro más pequeño de la familia de inhibidores de la apoptosis, y está expresada virtualmente todos los tumores, posicionándose por tanto como un prominente blanco terapéutico. La sobre expresión de survivina está frecuentemente asociada con un pobre pronóstico y resistencia a tratamientos en cáncer de próstata (Chen, 2019).

BKM1972, una molécula pequeña desarrollada por investigadores chinos, funciona como un inhibidor de survivina y exhibe una potente citotoxicidad en células de cáncer de próstata. BKM1972 inhibe la expresión de survivina a través de la reducción de la expresión de Stat3 fosforilada, activando la apoptosis y por tanto inhibiendo la viabilidad celular (Chen, 2019).

La expresión de GPCRs, como los receptores a bradicinina B1 y B2 y el específico a próstata PSGR, está incrementada en especímenes con cáncer de próstata avanzado. De igual forma, enzimas que regulan la expresión de ligandos de GPCRs, tales como LPCAT1 y calicreína 2, también están sobre expresadas (Barki-Harrington, 2003).

La estimulación de receptores a bradicinina endógenos induce el crecimiento de células PC3 de cáncer de próstata vía la activación de la vía ERK/MAPK. Esta activación de ERK y subsecuente crecimiento de las células PC3 requiere de crosstalk entre B1R y B2R, y el bloqueo de cualquiera de los dos receptores afecta la habilidad del otro receptor para ejercer dichos efectos (Barki-Harrington, 2003).

F) CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario tiene la tasa de mortalidad más alta de todos los cánceres ginecológicos a nivel mundial, y más del 75% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas. Esto se debe a que, al ser asintomático, la detección temprana es muy difícil y al momento del diagnóstico frecuentemente ya está presente la metástasis. A pesar de la efectividad del tratamiento en etapas tempranas, la mayoría de los casos en etapas avanzadas son incurables (Ahmed, 2013).

El cáncer de ovario está caracterizado por un crecimiento rápido, esparcimiento de tumores intraperitoneales y una acumulación de ascitis. La metástasis temprana ocurre por una extensión directa del crecimiento tumoral a sitios proximales al tumor primario, a través de procesos como la EMT y la posterior MET para la colonización (Ahmed, 2013).

Niveles altos de bradicinina han sido detectados en fluidos ascíticos obtenidos de pacientes con cáncer de ovario, y la presencia de ascitis ha sido asociada con un mal pronóstico de la enfermedad (Predescu, 2019).

En un estudio se observó que BKM-570 muestra una actividad anticancerígena potente en cáncer de ovario, comparable a la que ejerce el cisplatino sobre las mismas células. De igual forma, se mostró que la actividad de BKM-570 puede actuar de la misma manera sin importar la presencia de receptores a BK funcionales, indicando un posible efecto inhibitorio directo. Este antagonista mostró

un efecto equipotente en células TOV-21 (con B2R funcional) y TOV-112 (sin actividad de receptores BK) (Jutras, 2010).

El tratamiento con BKM-570 desencadenó, en líneas celulares de cáncer de ovario, una regulación a la baja de numerosos genes funcionalmente asociados con crecimiento celular, proliferación, transducción de señales, expresión génica, biosíntesis proteica y transporte molecular (Jutras, 2010, Figura 15).

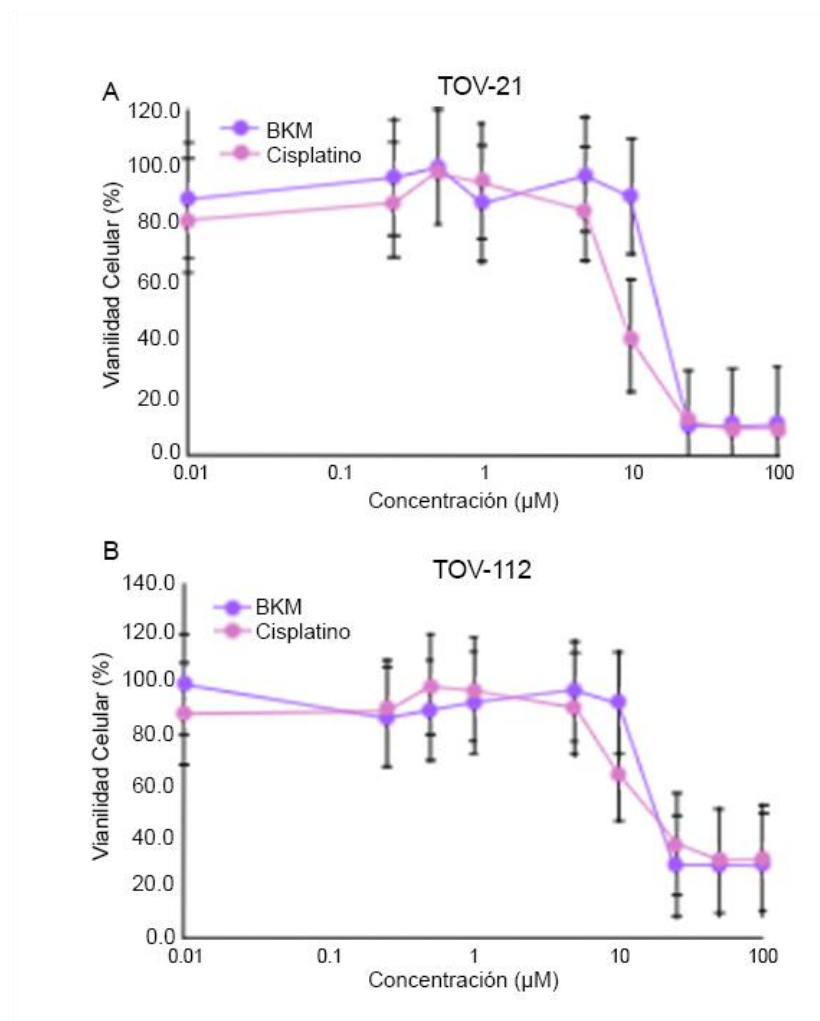


Figura 15: Curvas dosis-respuesta para las líneas celulares de cáncer de ovario TOV-21 y TOV-112 tratadas con BKM570 y cisplatino. El rango de dosis para ambas drogas fue de 0.05-100 µM (Jutras, 2010).

Tabla 4

Efecto de la bradicinina en el potencial metastásico de cáncer de ovario reportado en un estudio realizado en líneas celulares de cáncer de ovario

Estudio	Modelo experimental	Receptor estudiado	Condiciones del tratamiento con BK o antagonista	Efecto reportado
Jutras et al, 2010.	Líneas celulares TOV-21 y TOV-112	B1 y B2	Dosis crecientes de BKM-570 (0.05–100 μ M) por 72 h para ensayo de MMT	BKM-570 tuvo un efecto citotóxico fuerte en ambas líneas celulares. En células TOV-21, el valor IC ₅₀ para BKM-570 fue de 19.37 μ M, mientras que en las TOV-112 fue de 19.92 μ M. Este efecto es comparable con el que ejerce el cisplatino en las mismas líneas celulares.

G) CANCER COLORRECTAL

El bloqueo del receptor B1 resultó en una reducción significativa de la viabilidad tumoral, así como un aumento significativo de la apoptosis, sugiriendo que la reducción de la progresión tumoral está afectada, por lo menos parcialmente, a través de la apoptosis de las células tumorales (da Costa, 2018).

El tratamiento con bradicinina (agonista del receptor B2) provocó un incremento en la proliferación celular, y el uso de un antagonista del receptor B2 (FR173657) disminuyó significativamente la proliferación, demostrando que las cininas participan en la proliferación del tumor en la línea celular MoCR. Una subsecuente estimulación de los receptores a cininas mostró un incremento en la migración de las células tumorales (da Costa, 2018).

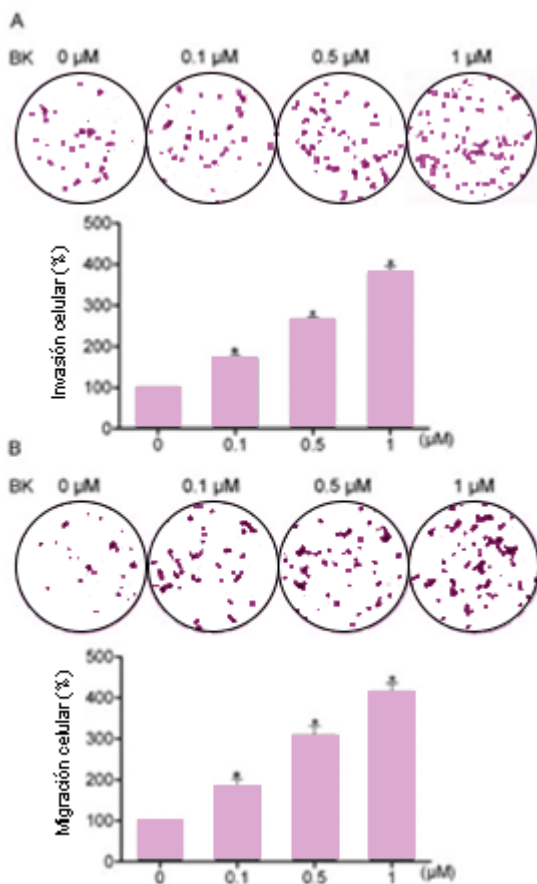


Figura 16: Células SW480 fueron pretratadas con diferentes concentraciones de BK (0.1-1 μM) y sujetas a ensayos de invasión y migración. (A) Efecto del tratamiento con BK en la invasión de células SW480. (B) Efecto del tratamiento con BK en la invasión de células SW480. (Wang, 2014).

Tabla 5

Efecto de la bradicinina en el potencial metastásico de cáncer colorrectal reportado en algunos estudios realizados en distintos modelos

Estudio	Modelo experimental	Receptor estudiado	Condiciones del tratamiento con BK o antagonista	Efecto reportado
Costa et al, 2018.	Líneas celulares SW-480 y MoCR	B1 y B2	48 h en presencia de 0.10 µM de cininas (BK o DABK) y 10.0 µM de un antagonista de B2 (FR173657) y uno de B1 (SSR240612) en combinaciones específicas.	Se observó una reducción significativa de la proliferación en ambas líneas celulares después del tratamiento con SSR (**P < 0.0001 para ambas líneas celulares) y FR (*p < 0.001, en MoCR y **p < 0.0001 in SW480). La reducción de la proliferación fue la misma tanto en presencia como en ausencia de los agonistas.
Wang et al, 2014.	Líneas celulares T84, Caco-2, HT-29, HCT116 y SW480	B1 y B2	Células pretratadas con diferentes concentraciones de BK (0.1, 0.5, 1 Mm) por 16 h; tratamiento de células SW480 con 1 µM de BK por 60 min	El tratamiento con BK resultó en un aumento dosis dependiente de las capacidades migratorias e invasivas de las células SW480; el tratamiento con BK indujo la activación de la vía ERK, con un pico máximo a los 30 mins

H) MELANOMA

El melanoma es un tumor muy agresivo que proviene de los melanocitos, un tipo celular especializado en la producción del pigmento protector de la piel, la melanina. A pesar de que con un diagnóstico temprano la enfermedad es altamente curable mediante la remoción quirúrgica del tumor, este tipo de cáncer no responde a quimioterapias ni radioterapias cuando está en etapas avanzadas. Consecuentemente, la tasa de supervivencia cae estrepitosamente desde 90% en etapas tempranas, hasta solo 10% en etapas tardías, con una tasa de recurrencia de hasta el 60% (Maria, 2016).

En un estudio realizado por Maria et al, se indujo la metástasis de melanoma mediante la inyección de células B16F10 directamente al flujo sanguíneo, y cinco días después de la inyección, los animales fueron tratados con DABK o un vehículo por 2 semanas. Los animales tratados con DABK presentaron un menor número de colonias metastásicas en comparación de los tratados con el vehículo, corroborando que el receptor B1 tiene un rol positivo en la protección contra la metástasis en melanoma (Maria, 2019).

Contrario al efecto que provocan los receptores a bradicinina en la mayoría de los tipos de cáncer, en un estudio reciente se reportó que el receptor B1 en presencia de su agonista (Des-Arg9-BK) y en ausencia del receptor B2 tiene un rol protector durante la progresión tumoral de melanoma (Dillenburger-Pilla, 2013).

La estimulación del receptor B1 reduce el crecimiento tumoral, la migración, proliferación vascularización e infiltración de células inmunes, al mismo tiempo que aumenta la expresión de las citoquinas proinflamatorias y antitumorales IFN- γ e IL-6 (Dillenburger-Pilla, 2013).

La introducción del receptor B2 en células Tm5 abrogó por completo el efecto supresor de la migración celular mediado por el receptor B1, reforzando que hay un

rol esencial del crosstalk entre B1/B2 en la respuesta celular y consecuentemente en la progresión tumoral (Dillenburg-Pilla, 2013, Figura 17).

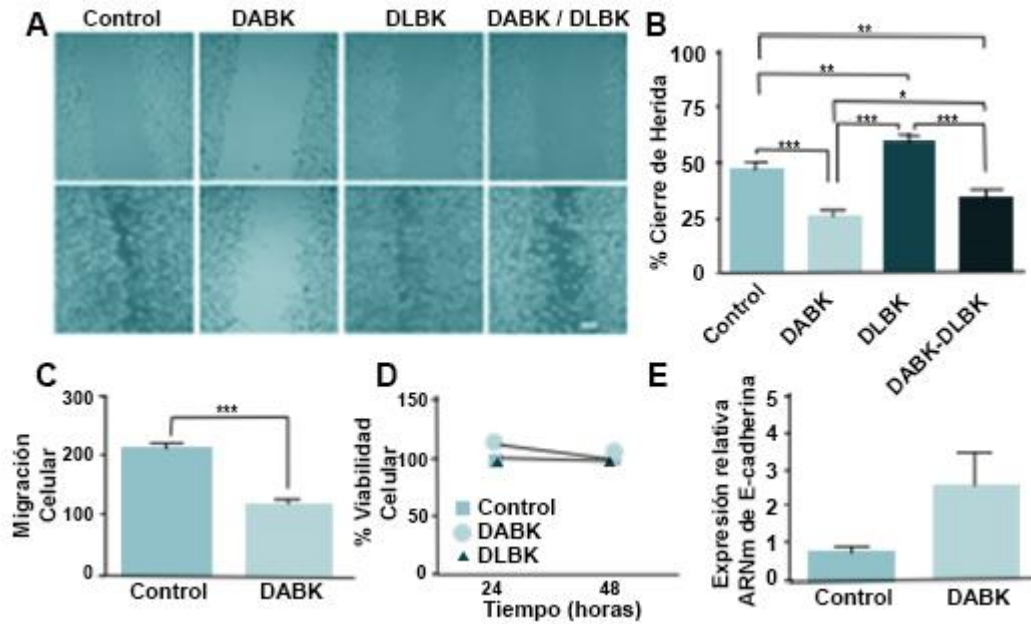


Figura 17: La activación del receptor B1 en la ausencia del receptor B2 inhibe la migración celular in vitro de melanoma. Se realizaron ensayos de migración para evaluar el rol del receptor B1 en la migración celular, (A-C) imagen representativa y cuantificación de cierre de herida y migración celular de 4 experimentos independientes en triplicado. (D) Se midió la viabilidad celular por medio de un ensayo MTT 24 y 48 horas después de estimulación con DABK o DLBK. (E) Evaluación del nivel de expresión de ARNm para E-cadherina después de estimulación con agonista de B1. (Dillenburg-Pilla, 2013).

Tabla 6

Efecto de la bradicinina en el potencial metastásico de melanoma reportado en algunos estudios realizados en distintos modelos

Estudio	Modelo experimental	Receptor estudiado	Condiciones del tratamiento con BK o antagonista	Efecto reportado
Dillenburg-Pilla, 2013.	Línea celular Tm5	B1	Células privadas de suero por 24 horas, y tratadas con 1 μ M de DABK por 0, 10, 30, 60 o 180 minutos para ensayo de activación de ERK, y por 24 horas para medir niveles del receptor B1.	Las células Tm5 no expresan el receptor B2. La activación del receptor B1 mediante el tratamiento con DABK disminuyó la migración y proliferación celular, la formación de tumor y en modelo animal aumenta la supervivencia.

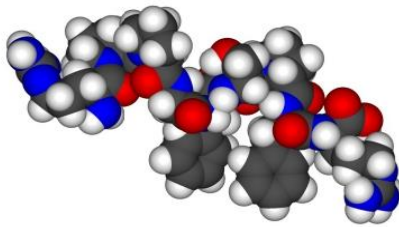
Maria, 2016	Ratones C57BL/6 y línea celular B16F10	B1	Knockout del gen para el receptor B1 en ratones; inducción de tumores mediante la inyección subcutánea de 300,000 células en 100 μ M de SFB.	Los ratones con knockout de B1 muestran niveles más altos de IL-10, un aumento en la vascularización y en el tamaño de las colonias en metástasis pulmonar.
Maria, 2019	Ratones C57BL/6 y línea celular B16F10	B1	Knockout del gen para el receptor B1 en ratones; inducción de tumores mediante la inyección subcutánea de 250,000 células en 100 μ M de SFB, tratamiento con DABK por 15 días 5 días después de la inyección.	El tratamiento con DABK en los ratones reclutó mayor número de células T CD8+ y redujo la expresión de VCAM-1, molécula asociada al proceso metastásico, efecto que fue abolido en los ratones con knockout del receptor B1.



LA BRADICININA Y EL CÁNCER

Marino Armando Anduaga Armenta
Licenciatura en Biomedicina
Instituto de Fisiología

¿Qué es la bradicinina?



La bradicinina es una molécula de carácter peptídico formada por nueve aminoácidos, producto del sistema cinina-caliceína. Se forma en plasma y tiene una vida media muy corta. Tiene un efecto vasodilatador y proinflamatorio.

¿Cómo ejerce su acción la bradicinina?

A través de la unión con dos receptores acoplados a proteínas G, llamados RBK1 y RBK2, la bradicinina activa diferentes vías de señalización y sistemas de segundos mensajeros que desencadenan efectos como la movilización de calcio y la activación de la fosfolipasa C.

La bradicinina se une al receptor B2, mientras que la Lys-bradicinina lo hace al receptor B1. Los receptores B2 están presentes de manera ubicua, mientras que los B1 solo están presentes en condiciones patológicas.



La bradicinina favorece la progresión del cáncer



Aumenta la proliferación



Promueve la migración



Acelera el crecimiento tumoral

El melanoma es la única excepción. Es posible que esto sea debido a la ausencia del receptor B1 en los melanocitos, y que el efecto carcinógeno de la bradicinina sea gracias al cross-talk entre los receptores B1 y B2.

Estrategias terapéuticas:

Antagonistas de receptores B1 y B2



En melanoma, agonistas del receptor B1

CONCLUSIONES

La expresión del receptor B1 se ve aumentada en condiciones patológicas, mientras que el receptor B2 está presente de manera ubicua (excepto en melanocitos).

La activación de los receptores B1 y B2 por sus agonistas DABK y bradicinina, promovió el potencial metastásico en prácticamente todos los tipos de cáncer. Esta activación ejerció sus efectos a través de diferentes mecanismos: por mencionar ejemplos, en algunos casos la proliferación no se veía afectada, pero sí la migración. En otros la sobre expresión de algunas moléculas proinflamatorias no era significativa, pero el nivel de proliferación sí aumentaba. Sin embargo, el común denominador en todos los casos fue la progresión tumoral.

El melanoma fue la excepción, ya que la activación del receptor B1 tuvo el efecto contrario, disminuyendo la migración, proliferación y crecimiento tumoral, pero solo en la ausencia del receptor B2 que, de acuerdo con las investigaciones, los melanocitos no expresan. De hecho, estos efectos antitumorales se ven anulados con la transfección del receptor B2 a las líneas celulares de melanoma.

La primera y más evidente idea que se podría pensar para la generación de nuevos fármacos contra el cáncer es el uso de antagonistas de los receptores B1 y B2. Sin embargo, la particularidad de lo que sucede en el caso del melanoma ofrece una muy interesante perspectiva en el futuro estudio de la acción de la bradicinina en el cáncer y de otros posibles caminos en el desarrollo de blancos terapéuticos. Aunque de primera instancia pareciera contra intuitivo dado los efectos causados por la bradicinina en la mayoría de los tipos de cáncer, bajo determinadas circunstancias (como la supresión de la expresión del receptor B2), se podría considerar el utilizar agonistas del receptor B1 para tratar de detener la progresión tumoral en otros tipos de cáncer además del melanoma.

REFERENCIAS

Aceto, N., Bardia, A., Miyamoto, D. T., Donaldson, M. C., Wittner, B. S., Spencer, J. A., Yu, M., Pely, A., Engstrom, A., Zhu, H., Brannigan, B. W., Kapur, R., Stott, S. L., Shioda, T., Ramaswamy, S., Ting, D. T., Lin, C. P., Toner, M., Haber, D. A., & Maheswaran, S. (2014). Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*, *158*(5), 1110–1122.

Ahmed, N., & Stenvers, K. L. (2013). Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research. *Frontiers in oncology*, *3*, 256.

Anton, E. L., Fernandes, D., Assreuy, J., & da Silva-Santos, J. E. (2019). Bradykinin increases BP in endotoxemic rat: functional and biochemical evidence of angiotensin II AT₁/bradykinin B₂ receptor heterodimerization. *British journal of pharmacology*, *176*(14), 2608–2626.

Babaei, G., Aziz, S. G., & Jaghi, N. (2021). EMT, cancer stem cells and autophagy; The three main axes of metastasis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, *133*, 110909.

Barki-Harrington, L., Bookout, A. L., Wang, G., Lamb, M. E., Leeb-Lundberg, L. M., & Daaka, Y. (2003). Requirement for direct cross-talk between B1 and B2 kinin receptors for the proliferation of androgen-insensitive prostate cancer PC3 cells. *The Biochemical journal*, *371*(Pt 2), 581–587.

Bascands, J. L., Schanstra, J. P., Couture, R., & Girolami, J. P. (2003). Les récepteurs de la bradykinine: de nouveaux rôles physio- pathologiques [Bradykinin receptors: towards new pathophysiological roles]. *Medecine sciences : M/S*, *19*(11), 1093–1100.

Chen, L., Pan, Y., Gu, L., Nie, Z., He, B., Song, G., Li, R., Xu, Y., Gao, T., & Wang, S. (2013). ERK1/2 signalling pathway is involved in CD147-mediated gastric cancer cell line SGC7901 proliferation and invasion. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, *238*(8), 903–912.

Chen, Y., Gera, L., Zhang, S., Li, X., Yang, Y., Mamouni, K., Wu, A. Y., Liu, H., Kucuk, O., & Wu, D. (2019). Small molecule BKM1972 inhibits human prostate cancer growth and overcomes docetaxel resistance in intraosseous models. *Cancer letters*, *446*, 62–72.

da Costa, P., Wynne, D., Fifis, T., Nguyen, L., Perini, M., & Christophi, C. (2018). The kallikrein-Kinin system modulates the progression of colorectal liver metastases in a mouse model. *BMC cancer*, *18*(1), 382.

Dillenburg-Pilla, P., Maria, A. G., Reis, R. I., Floriano, E. M., Pereira, C. D., De Lucca, F. L., Ramos, S. G., Pesquero, J. B., Jasiulionis, M. G., & Costa-Neto, C. M. (2013). Activation of the kinin B1 receptor attenuates melanoma tumor growth and metastasis. *PloS one*, *8*(5), e64453.

Dubuc, C., Savard, M., Bovenzi, V., Lessard, A., Fortier, A., Côté, J., Neugebauer, W., Rizzolio, F., Geha, S., Giordano, A., Chemtob, S., & Gobeil, F. (2018). Targeting intracellular B2 receptors using novel cell-penetrating antagonists to arrest growth and induce apoptosis in human triple-negative breast cancer. *Oncotarget*, *9*(11), 9885–9906.

Dubuc, C., Savard, M., Bovenzi, V., Lessard, A., Côté, J., Neugebauer, W., Geha, S., Chemtob, S., & Gobeil, F., Jr (2019). Antitumor activity of cell-penetrant kinin B1 receptor antagonists in human triple-negative breast cancer cells. *Journal of cellular physiology*, *234*(3), 2851–2865.

Ehrenfeld, P., Conejeros, I., Pavicic, M. F., Matus, C. E., Gonzalez, C. B., Quest, A. F., Bhoola, K. D., Poblete, M. T., Burgos, R. A., & Figueroa, C. D. (2011). Activation of kinin B1 receptor increases

the release of metalloproteases-2 and -9 from both estrogen-sensitive and -insensitive breast cancer cells. *Cancer letters*, 301(1), 106–118.

Ehrenfeld, P., Manso, L., Pavicic, M. F., Matus, C. E., Borquez, C., Lizama, A., Sarmiento, J., Poblete, M. T., Bhoola, K. D., Naran, A., & Figueroa, C. D. (2014). Bioregulation of kallikrein-related peptidases 6, 10 and 11 by the kinin B₁ receptor in breast cancer cells. *Anticancer research*, 34(12), 6925–6938.

Erices, R., Corthorn, J., Lisboa, F., & Valdés, G. (2011). Bradykinin promotes migration and invasion of human immortalized trophoblasts. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 9, 97.

Fischer, K. R., Durrans, A., Lee, S., Sheng, J., Li, F., Wong, S. T., Choi, H., El Rayes, T., Ryu, S., Troeger, J., Schwabe, R. F., Vahdat, L. T., Altorki, N. K., Mittal, V., & Gao, D. (2015). Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature*, 527(7579), 472–476.

Galardi, F., De Luca, F., Biagioni, C., Migliaccio, I., Curigliano, G., Minisini, A. M., Bonechi, M., Moretti, E., Risi, E., McCartney, A., Benelli, M., Romagnoli, D., Cappadona, S., Gabellini, S., Guarducci, C., Conti, V., Biganzoli, L., Di Leo, A., & Malorni, L. (2021). Circulating tumor cells and palbociclib treatment in patients with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from a translational sub-study of the TREnd trial. *Breast cancer research : BCR*, 23(1), 38.

Gryshchenko, O., Gerasimenko, J. V., Gerasimenko, O. V., & Petersen, O. H. (2016). Ca(2+) signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca(2+) channel blockade. *The Journal of physiology*, 594(2), 281–293.

Gutierrez, S., & Boada, M. D. (2018). Neuropeptide-induced modulation of carcinogenesis in a metastatic breast cancer cell line (MDA-MB-231^{LUC+}). *Cancer cell international*, 18, 216.

Hofman, Z., de Maat, S., Hack, C. E., & Maas, C. (2016). Bradykinin: Inflammatory Product of the Coagulation System. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 51(2), 152–161.

Huang H. (2018). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(10), 3249.

Ifuku, M., Färber, K., Okuno, Y., Yamakawa, Y., Miyamoto, T., Nolte, C., Merrino, V. F., Kita, S., Iwamoto, T., Komuro, I., Wang, B., Cheung, G., Ishikawa, E., Ooboshi, H., Bader, M., Wada, K., Kettenmann, H., & Noda, M. (2007). Bradykinin-induced microglial migration mediated by B1-bradykinin receptors depends on Ca²⁺ influx via reverse-mode activity of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(48), 13065–13073.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (27 de enero de 2021). Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. www.inegi.org.mx/temas/mortalidad.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (4 de febrero de 2021). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf

International Agency for Research on Cancer (2020). Global Cancer Observatory. Cancer Today. <https://gco.iarc.fr>

Jiang, J., Liu, W., Guo, X., Zhang, R., Zhi, Q., Ji, J., Zhang, J., Chen, X., Li, J., Zhang, J., Gu, Q., Liu, B., Zhu, Z., & Yu, Y. (2011). IRX1 influences peritoneal spreading and metastasis via inhibiting BDKRB2-dependent neovascularization on gastric cancer. *Oncogene*, 30(44), 4498–4508.

- Jutras, S., Bachvarova, M., Keita, M., Bascands, J. L., Mes-Masson, A. M., Stewart, J. M., Gera, L., & Bachvarov, D. (2010). Strong cytotoxic effect of the bradykinin antagonist BKM-570 in ovarian cancer cells--analysis of the molecular mechanisms of its antiproliferative action. *The FEBS journal*, *277*(24), 5146–5160.
- Kaplan A. P. (2014). The bradykinin-forming cascade: a historical perspective. *Chemical immunology and allergy*, *100*, 205–213.
- Kashuba, E., Bailey, J., Allsup, D., & Cawkwell, L. (2013). The kinin-kallikrein system: physiological roles, pathophysiology and its relationship to cancer biomarkers. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, *18*(4), 279–296.
- Kitamura, T., Qian, B. Z., & Pollard, J. W. (2015). Immune cell promotion of metastasis. *Nature reviews. Immunology*, *15*(2), 73–86.
- Kramarenko, I. I., Morinelli, T. A., Bunni, M. A., Raymond, J. R., Sr, & Garnovskaya, M. N. (2012). The bradykinin B(2) receptor induces multiple cellular responses leading to the proliferation of human renal carcinoma cell lines. *Cancer management and research*, *4*, 195–205.
- Lambert, A. W., Pattabiraman, D. R., & Weinberg, R. A. (2017). Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*, *168*(4), 670–691.
- Leeb-Lundberg, L. M., Marceau, F., Müller-Esterl, W., Pettibone, D. J., & Zuraw, B. L. (2005). International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacological reviews*, *57*(1), 27–77.
- López-Valdés, H. E., Beltran-Parrazal, L., Brennan, K. C., & Charles, A. C. (2010). Bradykinin increases resensitization of purinergic receptor signaling in glioma cells. *Cancer cell international*, *10*, 35.
- Lu, D. Y., Leung, Y. M., Huang, S. M., & Wong, K. L. (2010). Bradykinin-induced cell migration and COX-2 production mediated by the bradykinin B1 receptor in glioma cells. *Journal of cellular biochemistry*, *110*(1), 141–150.
- Lümmen, G., Virchow, S., Rümenapp, U., Schmidt, M., Wieland, T., Otto, T., Rübber, H., & Jakobs, K. H. (1997). Identification of G protein-coupled receptors potently stimulating migration of human transitional-cell carcinoma cells. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, *356*(6), 769–776.
- Marceau, F., Bachelard, H., Bouthillier, J., Fortin, J. P., Morissette, G., Bawolak, M. T., Charest-Morin, X., & Gera, L. (2020). Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *International immunopharmacology*, *82*, 106305.
- Marcondes, S., & Antunes, E. (2005). The plasma and tissue kininogen-kallikrein-kinin system: role in the cardiovascular system. *Current medicinal chemistry. Cardiovascular and hematological agents*, *3*(1), 33–44.
- Maria, A. G., Dillenburg-Pilla, P., Reis, R. I., Floriano, E. M., Tefé-Silva, C., Ramos, S. G., Pesquero, J. B., Nahmias, C., & Costa-Neto, C. M. (2016). Host kinin B1 receptor plays a protective role against melanoma progression. *Scientific reports*, *6*, 22078.
- Maria, A. G., Dillemburg-Pilla, P., Durand, M. T., Floriano, E. M., Manfiolli, A. O., Ramos, S. G., Pesquero, J. B., Nahmias, C., & Costa-Neto, C. M. (2019). Activation of the Kinin B1 Receptor by Its Agonist Reduces Melanoma Metastasis by Playing a Dual Effect on Tumor Cells and Host Immune Response. *Frontiers in pharmacology*, *10*, 1106.

Molina, L., Matus, C. E., Astroza, A., Pavicic, F., Tapia, E., Toledo, C., Perez, J. A., Nualart, F., Gonzalez, C. B., Burgos, R. A., Figueroa, C. D., Ehrenfeld, P., & Poblete, M. T. (2009). Stimulation of the bradykinin B(1) receptor induces the proliferation of estrogen-sensitive breast cancer cells and activates the ERK1/2 signaling pathway. *Breast cancer research and treatment*, 118(3), 499–510.

Montana, V., & Sontheimer, H. (2011). Bradykinin promotes the chemotactic invasion of primary brain tumors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(13), 4858–4867.

Naidu, N., Botha, J. H., & Naidoo, S. (2014). B1 but not B2 bradykinin receptor agonists promote DU145 prostate cancer cell proliferation and migration. *African health sciences*, 14(3), 657–662.

Nicoletti, N. F., Erig, T. C., Zanin, R. F., Pereira, T. C., Bogó, M. R., Campos, M. M., & Morrone, F. B. (2014). Mechanisms involved in kinin-induced glioma cells proliferation: the role of ERK1/2 and PI3K/Akt pathways. *Journal of neuro-oncology*, 120(2), 235–244.

Niewiarowska-Sendo, A., Polit, A., Piwowar, M., Tworzydło, M., Kozik, A., & Guevara-Lora, I. (2017). Bradykinin B2 and dopamine D2 receptors form a functional dimer. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*, 1864(10), 1855–1866.

Pérez Bautista, N. (2021). Estudio del efecto que ejerce la bradicinina (BK) sobre la capacidad migratoria de las células de glioblastoma multiforme humano (U-87) [Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla].

Pillat, M. M., Oliveira, M. N., Motaln, H., Breznik, B., Glaser, T., Lah, T. T., & Ulrich, H. (2016). Glioblastoma-mesenchymal stem cell communication modulates expression patterns of kinin receptors: Possible involvement of bradykinin in information flow. *Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology*, 89(4), 365–375.

Predescu, D. V., Crețoiu, S. M., Crețoiu, D., Pavelescu, L. A., Suciú, N., Radu, B. M., & Voinea, S. C. (2019). G Protein-Coupled Receptors (GPCRs)-Mediated Calcium Signaling in Ovarian Cancer: Focus on GPCRs activated by Neurotransmitters and Inflammation-Associated Molecules. *International journal of molecular sciences*, 20(22), 5568.

Qin, L., Du, Y., Ding, H., Haque, A., Hicks, J., Pedroza, C., & Mohan, C. (2019). Bradykinin 1 receptor blockade subdues systemic autoimmunity, renal inflammation, and blood pressure in murine lupus nephritis. *Arthritis research & therapy*, 21(1), 12.

Rasaeifar, B., Gomez-Gutierrez, P., & Perez, J. J. (2020). Molecular Features of Non-Selective Small Molecule Antagonists of the Bradykinin Receptors. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(9), 259.

Rex, D., Deepak, K., Vaid, N., Dagamajalu, S., Kandasamy, R. K., Flo, T. H., & Keshava Prasad, T. S. (2022). A modular map of Bradykinin-mediated inflammatory signaling network. *Journal of cell communication and signaling*, 16(2), 301–310.

Ribatti, D., Tamma, R., & Annese, T. (2020). Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. *Translational oncology*, 13(6), 100773.

Schanstra, J. P., Bataillé, E., Marin Castaño, M. E., Barascud, Y., Hirtz, C., Pesquero, J. B., Pecher, C., Gauthier, F., Girolami, J. P., & Bascands, J. L. (1998). The B1-agonist [des-Arg10]-kallidin activates transcription factor NF-kappaB and induces homologous upregulation of the bradykinin B1-receptor in cultured human lung fibroblasts. *The Journal of clinical investigation*, 101(10), 2080–2091.

Searovic, P., Alonso, M., Oses, C., Pereira-Flores, K., Velarde, V., & Saez, C. G. (2009). Effect of tamoxifen and retinoic acid on bradykinin induced proliferation in MCF-7 cells. *Journal of cellular biochemistry*, 106(3), 473–481.

- Seifert, S., & Sontheimer, H. (2014). Bradykinin enhances invasion of malignant glioma into the brain parenchyma by inducing cells to undergo amoeboid migration. *The Journal of physiology*, *592*(22), 5109–5127.
- Sgnaolin, V., Pereira, T. C., Bogo, M. R., Zanin, R., Battastini, A. M., Morrone, F. B., & Campos, M. M. (2013). Functional and molecular characterization of kinin B1 and B2 receptors in human bladder cancer: implication of the PI3K pathway. *Investigational new drugs*, *31*(4), 812–822.
- Sobczuk, P., Szczylik, C., Porta, C., & Czarnecka, A. M. (2017). Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncology letters*, *14*(5), 5059–5068.
- Straka, B. T., Ramirez, C. E., Byrd, J. B., Stone, E., Woodard-Grice, A., Nian, H., Yu, C., Banerji, A., & Brown, N. J. (2017). Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *140*(1), 242–248.e2.
- Suarez-Carmona, M., Lesage, J., Cataldo, D., & Gilles, C. (2017). EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Molecular oncology*, *11*(7), 805–823.
- Suhail, Y., Cain, M. P., Vanaja, K., Kurywchak, P. A., Levchenko, A., Kalluri, R., & Kshitiz (2019). Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell systems*, *9*(2), 109–127.
- Sun, D. P., Lee, Y. W., Chen, J. T., Lin, Y. W., & Chen, R. M. (2020). The Bradykinin-BDKRB1 Axis Regulates *Aquaporin 4* Gene Expression and Consequential Migration and Invasion of Malignant Glioblastoma Cells via a Ca²⁺-MEK1-ERK1/2-NF-κB Mechanism. *Cancers*, *12*(3), 667.
- Takano, M., & Matsuyama, S. (2014). Intracellular and nuclear bradykinin B2 receptors. *European journal of pharmacology*, *732*, 169–172.
- Ulrich, H., Ratajczak, M. Z., Schneider, G., Adinolfi, E., Orioli, E., Ferrazoli, E. G., Glaser, T., Corrêa-Velloso, J., Martins, P., Coutinho, F., Santos, A., Pillat, M. M., Sack, U., & Lameu, C. (2018). Kinin and Purine Signaling Contributes to Neuroblastoma Metastasis. *Frontiers in pharmacology*, *9*, 500.
- Vassou, D., Notas, G., Hatzoglou, A., Castanas, E., & Kampa, M. (2011). Opioids increase bladder cancer cell migration via bradykinin B2 receptors. *International journal of oncology*, *39*(3), 697–707.
- Wang, Y. B., & Liu, Y. H. (2009). Initial bradykinin triggers calcium-induced calcium release in C6 glioma cells and its significance. *Neuroscience bulletin*, *25*(1), 21–26.
- Wang, G., Ye, Y., Zhang, X., & Song, J. (2014). Bradykinin stimulates IL-6 production and cell invasion in colorectal cancer cells. *Oncology reports*, *32*(4), 1709–1714.
- Wang, W., Zhou, Y., Wei, R., Jiang, G., Li, F., Chen, X., Wang, X., Ma, D., & Xi, L. (2019). Bradykinin promotes proliferation, migration, and invasion of cervical cancer cells through STAT3 signaling pathways. *Oncology reports*, *42*(6), 2521–2527.
- Wang, D., Luo, L., & Guo, J. (2014). miR-129-1-3p inhibits cell migration by targeting BDKRB2 in gastric cancer. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, *31*(8), 98.
- Wen, H. C., Chuu, C. P., Chen, C. Y., Shiah, S. G., Kung, H. J., King, K. L., Su, L. C., Chang, S. C., & Chang, C. H. (2015). Elevation of soluble guanylate cyclase suppresses proliferation and survival of human breast cancer cells. *PLoS one*, *10*(4), e0125518.
- Yang, W. H., Chang, J. T., Hsu, S. F., Li, T. M., Cho, D. Y., Huang, C. Y., Fong, Y. C., & Tang, C. H. (2010). Bradykinin enhances cell migration in human chondrosarcoma cells through BK receptor signaling pathways. *Journal of cellular biochemistry*, *109*(1), 82–92.

Yang, Y., Wang, J., Shi, F., Shan, A., Xu, S., & Lv, W. (2021). BDKRB2 is a novel EMT-related biomarker and predicts poor survival in glioma. *Aging*, 13(5), 7499–7516.

Yoo, J., Rodriguez Perez, C. E., Nie, W., Sinnett-Smith, J., & Rozengurt, E. (2011). Protein kinase D1 mediates synergistic MMP-3 expression induced by TNF- α and bradykinin in human colonic myofibroblasts. *Biochemical and biophysical research communications*, 413(1), 30–35.

Yu, H. S., Lin, T. H., & Tang, C. H. (2013). Involvement of intercellular adhesion molecule-1 up-regulation in bradykinin promotes cell motility in human prostate cancers. *International journal of molecular sciences*, 14(7), 13329–13345.

Yu, H. S., Wang, S. W., Chang, A. C., Tai, H. C., Yeh, H. I., Lin, Y. M., & Tang, C. H. (2014). Bradykinin promotes vascular endothelial growth factor expression and increases angiogenesis in human prostate cancer cells. *Biochemical pharmacology*, 87(2), 243–253.

Zhou, Y., Wang, W., Wei, R., Jiang, G., Li, F., Chen, X., Wang, X., Long, S., Ma, D., & Xi, L. (2019). Serum bradykinin levels as a diagnostic marker in cervical cancer with a potential mechanism to promote VEGF expression via BDKRB2. *International journal of oncology*, 55(1), 131–141.