

Situación actual de la COX-2 en oncología veterinaria

La enzima prostaglandina G/H sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa (COX), controla la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Se reconocen fundamentalmente dos isoformas de esta enzima que son denominadas COX-1 y COX2. En la actualidad sabemos que un importante número de tumores sobreexpresan (sobreexpresan) la COX-2, mientras que esto no sucede en los tejidos normales de los cuales proceden. Este artículo pretende actualizar la información referente a la COX-2 y su implicación en oncología veterinaria.

Palabras clave: COX-2, tumores, perros, AINES.
Clin. Vet. Peq. Anim, 28 (4): 239-243, 2008

V. Domingo^{1,3}
J. Martín de las Mulas^{2,3}

¹Clínica Veterinaria
Recuerda.
C/ Periodista Jose Maria
Carulla s/n.
18100 Granada
²Depto. de Anatomía y
Anatomía Patológica
Comparadas. Universidad
de Córdoba
³Grupo PAI CVI 287
Biomarcadores Tumorales.
Universidad de Córdoba

Biología de la COX-2

La enzima prostaglandina G/H sintetasa, también conocida como ciclooxigenasa (COX) controla la síntesis de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico procedente de las membranas celulares. Existen dos isoformas de esta enzima denominadas COX-1 y COX-2 que, pese a compartir importantes similitudes a nivel protéico, son codificadas por distintos genes en diferentes cromosomas. La COX-1, también denominada forma constitutiva, se encuentra en el citoplasma de las células de la mayoría de los tejidos y cumple un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis celular. Así, las prostaglandinas derivadas de su síntesis permiten la integridad de las células de la mucosa gástrica, contribuyen a la vasodilatación de los capilares renales y son esenciales en la producción de tromboxanos proagregatorios plaquetarios. Contrariamente a la anterior, la COX-2, conocida también como forma inducible, no se encuentra en la mayoría de los tejidos (salvo riñón, cerebro, testículos y epitelio traqueal) y es la responsable de los efectos inflamatorios de las prostaglandinas, además de participar en la diferenciación celular y en la carcinogénesis^{1,2} (Fig. 1).



COX-2 y carcinogénesis

En la actualidad conocemos varios mecanismos mediante los cuales la sobreexpresión de la COX-2 y el consecuente aumento en la concentración de prostaglandinas contribuyen a la transformación neoplásica de un tejido y a su proliferación. Probablemente, los más significativos son los siguientes:

- Por el estímulo de la angiogénesis, que es un fenómeno fundamental durante el crecimiento de una neoplasia y para el desarrollo de sus metástasis, pues existe una relación demostrada entre la sobreexpresión de la COX-2 y la producción excesiva de factores de crecimiento de endotelio vascular (VEGF)³ en las células tumorales.

- Por el aumento de la capacidad invasora de un tumor mediante el incremento de la actividad de las metaloproteinas (MMP)⁴, que son enzimas responsables de la digestión de la matriz de colágeno.

- Por la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica *bcl-2*, que se produce como consecuencia de la sobreexpresión de la COX-2, y conduce a la acumulación de errores en el ADN y a la prolongación de la vida de las células tumorales⁵ (Fig. 2).

- La afectación del sistema inmune por las PGs resultantes de la acción de la COX-2 que disminuyen la proliferación de las células T y B y la producción de algunas citoquinas, entorpeciendo de esta manera los procesos de presentación antigénica, y por tanto, favoreciendo el desarrollo de la neoplasia⁶.

- Estimulando la mitogénesis del epitelio mamario a través del exceso de PG y en presencia del factor de crecimiento epidérmico (EGF) en las células mamarias, células que tendrían la capacidad de estimular la proliferación celular aumentando la producción local de estrógenos, cuyo papel fundamental en el desarrollo de los tumores mamarios es bien conocido. En particular, se ha demostrado que las PGs incrementan la transducción del gen aromatasa CYP19, que es el responsable de la síntesis estrogénica⁷.

COX-2 en las neoplasias caninas

La expresión de la COX-2 está anormalmente aumentada en diferentes tipos de neoplasias, por lo que la posibilidad de uso de drogas antagonistas de esta enzima (antiinflamatorios no esteroideos, AINES) como parte del tratamiento del cáncer en seres humanos y animales domésticos ha sido ampliamente estudiada en los últimos años. A continuación presentamos una revisión de algunas neoplasias caninas en las que el uso de AINES como parte del tratamiento supone una ventaja terapéutica frente a los protocolos que no los incluyen:

Carcinoma de Células Transicionales

En un estudio aleatorio el piroxicam empleado como monoterapia consiguió reducir el tamaño de las lesiones en 12/18 animales⁸, y en combinación con cisplatino aumentó significativamente la remisión y el periodo de supervivencia⁹, algo que también sucedió al combinar el piroxicam con la mitoxantrona¹⁰.

Tumores Orales: carcinoma de células escamosas (CCEO) y melanoma oral (MO)

En una comunicación reciente se mostró que la combinación de piroxicam con carboplatino condujo a la remisión completa de las lesiones sin necesidad de cirugía, en 4/7 perros con CCEO. Otros dos necesitaron cirugía para conseguir la remisión completa, y el último fue eutanasiado 231 días después del comienzo de la terapia por la progresión de la enfermedad. La media de supervivencia en el momento de esta comunicación fue de entre 107 y 689 días¹¹. En otro estudio, el piroxicam y el cisplatino consiguieron la remisión completa de 2/11 MO¹².

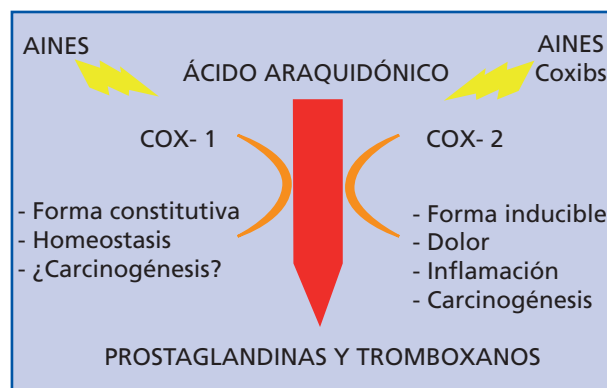


Figura 1. Funciones biológicas de la COX.

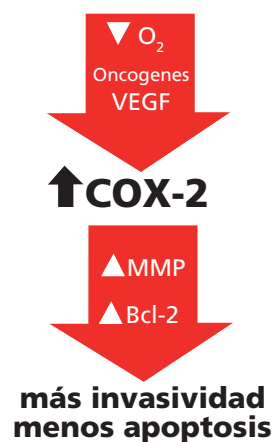


Figura 2. Papel de la COX-2 en la carcinogénesis.

Carcinoma Prostático

Dieciséis perros tratados con piroxicam o carprofeno tuvieron una esperanza media de vida de 6,9 meses, mientras que en otros dieciséis no tratados la supervivencia media fue de 0.9 meses¹³.

Además de en los casos anteriores, la sobreexpresión de la COX-2 ha sido demostrada en otros tipos de células neoplásicas caninas, en las que su inhibición con fines terapéuticos está siendo en la actualidad motivo de numerosos trabajos de investigación. Algunos ejemplos son:

Tumores mamarios

En los primeros trabajos publicados se afirmaba que la COX-2 está presente de forma débil en un 24% de los adenomas y en un 56% de los carcinomas mamarios, y que estos últimos la sobreexpresaban de forma mucho más intensa. Su expresión no era significativamente diferente entre en los carcinomas complejos (67%) y los simples (47%)¹⁴, pero sí lo era en los carcinomas anaplásicos (100%)¹⁵. Sin embargo, en trabajos más recientes aparecen datos contradictorios en

los que se describe la presencia de la COX-2 en un 100% de las neoplasias mamarias caninas en diferentes grados de expresión, siendo estos más intensos en los tipos histológicos más agresivos tal y como se afirmaba en las investigaciones anteriores¹⁶. Además, se ha demostrado que la asociación entre el celecoxib (un antagonista selectivo de la COX-2) y el cetuximab (un anticuerpo monoclonal anti EGFR) disminuye significativamente el desarrollo de metástasis en ratones con carcinomas mamarios¹⁷.

Neoplasias colorrectales

Un 65% de los adenomas y pólipos son COX-2 positivos, localizándose esta enzima en el estroma del tumor. En el caso de los adenocarcinomas, la COX-2 se encuentra sobreexpresada en el epitelio neoplásico de un 47% de los casos¹⁸. De hecho, parece que la aplicación de supositorios de piroxicam disminuye la sintomatología en perros con pólipos adenomatosos¹⁹.

Carcinomas de células escamosas

Estudios recientes demuestran que la irradiación con luz ultravioleta de cultivos celulares de queratinocitos humanos induce la expresión de la proteína COX-2 (CITA). Ahora sabemos que, en el perro, los queratinocitos neoplásicos expresan fuertemente la COX-2 en todos los carcinomas de células escamosas²⁰.

Carcinomas nasales

Se estima que aproximadamente un 80% de los tumores epiteliales malignos de la cavidad nasal expresan la COX-2²¹ y, en este sentido, recientemente se evaluó la eficacia de un protocolo combinado de sesiones alternantes de doxorubicina y carboplatino junto con piroxicam, obteniéndose resultados aceptables y sin problemas de tolerancia²².

Osteosarcomas

Es posible encontrar la COX-2 en un 77% de estos tumores en distintos grados de expresión, y al igual que en otros tipos de neoplasias, este grado de expresión parece estar relacionado con la supervivencia media²³.

Carcinomas renales

La COX-2 se encuentra expresada de forma muy intensa en la mácula densa y en la porción ascendente del asa de Henle durante el desarrollo fetal. Esta expresión disminuye con la maduración renal hasta alcanzar unos niveles mínimos en los riñones adultos. Sin embargo 2/3 de los carcinomas renales expresan esta enzima de forma moderada o muy intensa²⁴.

Inhibición de la COX-2 con fines terapéuticos

Pese a todo lo anterior, y contrariamente a lo que en un principio se podría pensar, no siempre existe una rela-

ción directa entre la sobreexpresión de la COX en una célula tumoral y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la COX. En este sentido se ha observado recientemente que la adición de inhibidores preferentes de la COX-2, como el meloxicam o el piroxicam, a cultivos de células tumorales sólo consigue inducir de forma significativa la apoptosis celular cuando la concentración en el medio de cultivo es notablemente superior a la que se alcanza con las dosis recomendadas en la práctica clínica²⁵. Por lo tanto, y como han sugerido algunos investigadores, una opción interesante a considerar sería el desarrollo de terapias locales en las que al aplicar el inhibidor directamente en el entorno de las células neoplásicas se pueda controlar de forma más eficiente su crecimiento, a la vez que se reduce el riesgo de aparición de efectos colaterales²⁶. Un trabajo reciente también demostró que el uso de inhibidores COX en ratones con carcinomas mamarios no disminuye el desarrollo de las metástasis pulmonares salvo cuando se combina con un anticuerpo monoclonal contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico¹⁷.

Sin embargo, la irrupción en el mercado de los denominados inhibidores selectivos de la COX-2, como son los AINES pertenecientes a la familia de los coxib, puede abrir una nueva opción terapéutica en el tratamiento de ciertos tipos de neoplasias, ya que, en general, y a dosis determinadas, son capaces de suprimir totalmente la COX-2 mientras que su acción sobre la COX-1 es prácticamente insignificante. Citaremos como ejemplo el firocoxib, el único coxib registrado hasta la fecha para uso animal, que presenta un ratio COX-1:COX-2 IC₅₀ muy superior al de los clásicos inhibidores preferentes de la COX-2, como lo son el carprofeno, el meloxicam, o el piroxicam (Fig. 3). Dicho ratio indica la concentración del inhibidor requerida para la inhibición del 50% de la COX, lo que significa que cuanto más elevado sea el valor del ratio, más selectiva es la droga inhibiendo la actividad de la COX-2. De este modo, como se muestra en la Figura 4, cuando el firocoxib inhibe la COX-2 más de un 90%, su acción sobre la COX-1 es todavía despreciable¹.

Medicamento	COX-1: COX-2 IC ₅₀ ratio
Piroxicam	2,03
Carprofeno	7
Meloxicam	10
Firocoxib	384

Figura 3. Ratio COX-1:COX-2 IC₅₀ de inhibidores COX-2.

No obstante en la actualidad todavía no se ha publicado ningún trabajo *in vivo* que demuestre la teórica superioridad de los coxib con respecto a los otros AINES para el manejo de las neoplasias en animales de compañía. Desafortunada-

mente tampoco conocemos con exactitud el mecanismo o los mecanismos de acción mediante los cuales los inhibidores COX ejercen su actividad antineoplásica; incluso parece que algunos AINEs son capaces de inducir apoptosis en ciertos tipos de líneas celulares COX-2 negativas²⁶. En este sentido se ha propuesto que algunos derivados de los coxib podrían actuar sobre células carcinomatosas caninas a través de una vía distinta al receptor COX-2, interrumpiendo los sistemas de fosforilación de una proteína kinasa (PDK-1/Akt) fundamentales en la proliferación y supervivencia tumoral²⁷. Además, no sabemos en qué medida la sobreexpresión COX-2 es el principal evento carcinogénico o si sencillamente es el resultado de otra alteración molecular, como prueba el hecho que no se ha reconocido ninguna mutación del gen que codifica la COX en células neoplásicas.

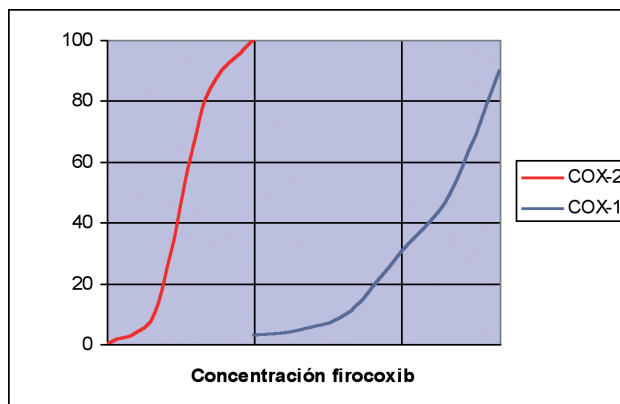


Figura 4. Efecto inhibitorio del firocoxib sobre la COX-2 y la COX-1.

Title

Current situation of COX-2 in veterinary oncology

Summary

The enzyme prostaglandin G/H synthase, also known as cyclooxygenase (COX), controls the first rate-limiting step in the synthesis of all prostaglandins from arachidonic acid. Two isoforms of COX exist and are referred to as COX-1 and COX-2. Contrary to their tissue of origin, an important number of tumours overexpress COX-2. There are strong evidences that suggest that COX-2 has an important role in the neoplastic transformation, invasiveness and metastasis, but the exact mechanism of action of this enzyme on the tumour development remains unclear. COX-2 tumour expression has become an area of intensive research, indeed, the results of recent investigations show that COX-2 can be used as a therapeutic target in some human and canine tumours.

Key words: COX-2, canine tumours, NAIDS.

Bibliografia

1. Hayes A. Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three? *Vet Comp Oncol.* 2007; 5(1):1-13
2. Spugnini EP, Porrello A, Citro G, Baldi A. COX-2 overexpression in canine tumors: potential therapeutic targets in oncology. *Histol Histo-pathol.* 2005; 20(4):1309-12
3. Kirkpatrick K, Ogunkolade W, Elkak A, Bustin S, Jenkins P, Ghilchik M, Mokbel K. The mRNA expression of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18(4):237-41
4. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127(7):411-7.
5. Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2000; 19(1-2):19-27.
6. Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, Dannenberg AJ, Boyle JO. Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head Neck.* 2002; 24(8):792-9.
7. Davies G, Martin LA, Sacks N, Dowsett M. Cyclooxygenase-2 (COX-2), aromatase and breast cancer: a possible role for COX-2 inhibitors in breast cancer chemoprevention. *Ann Oncol.* 2002; 13(5):669-78.
8. Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med.* 1994; 8(4):273-8.
9. Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, DeNicola DB, Adams LG, Kuczek T, Bonney PL, DeGortari AE, Han C, Glickman LT. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000; 46(3):221-6.
10. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, Straw RC, Dernell WS, Madewell BR, Jorgensen L, Scott MA, Higginbotham ML, Chun R. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(2):906-11.
11. J. P. de Vos, A. G. D. Burn, B. P. Focker, H. Boschloo, M. Karsijns. Results of the combined treatment with piroxicam and carboplatin in canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma. Abstracts presented at the Veterinary Cancer Society Annual Conference KansasCity, Missouri, 3–6th November 2004.
12. Boria PA, Murry DJ, Bennett PF, Glickman NW, Snyder PW, Merkel BL, Schlittler DL, Mutsaers AJ, Thomas RM, Knapp DW. Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2004; 224(3):388-94
13. Sorenmo KU, Goldschmidt MH, Shofer FS, Goldkamp C and Ferracone J. Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 and the effect of the cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma. *Vet Comp Oncol.* 2004; 2: 13-23
14. Doré M, Lanthier and Sirois J. Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Mammary Tumors. *Vet Pathol* 2003; 40:207–212
15. Heller DA, Clifford CA, Goldschmidt MH, Holt DE, Shofer FS, Smith A and Sorenmo KU. Cyclooxygenase-2 Expression is Associated with Histologic Tumor Type in Canine Mammary Carcinoma. *Vet Pathol* 2005; 42:776–780
16. Queiroga FL, Alves A, Pires I, Lopes C. Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. *J Comp Pathol.* 2007; 136(2-3):177-85.
17. Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, Bos PD, Kim JY, Nadal C, Gomis RR, Manova-Todorova K, Massague J. Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis. *Nature.* 2007; 446(7137):765-70.
18. McEntee MF, Cates JM and Neilsen N. Cyclooxygenase-2 Expression in Spontaneous Intestinal Neoplasia of Domestic Dogs. *Vet Pathol* 2002; 39:428–436
19. Knottenbelt CM, Simpson JW, Tasker S, Ridyard AE, Chandler ML, Jamieson PM, Welsh EM. Preliminary clinical observations on the use of piroxicam in the management of rectal tubulopapillary polyps. *J Small Anim Pract.* 2000; 41(9):393-7.
20. Ellen Maria Pestili de Almeida, Caroline Piché, Jean Sirois, and Monique Doré. Expression of Cyclo-oxygenase-2 in Naturally Occurring Squamous Cell Carcinomas in Dogs. *J Histochem Cytochem* 2001; 49(7): 867–875
21. Kleiter M, Malarkey DE, Ruslander DE, Thrall DE. Expression of cyclooxygenase-2 in canine epithelial nasal tumors. *Vet Radiol Ultrasound.* 2004; 45(3):255-60
22. Langova V, Mutsaers AJ, Phillips B, Straw R. Treatment of eight dogs with nasal tumours with alternating doses of doxorubicin and carboplatin in conjunction with oral piroxicam. *Aust Vet J.* 2004; 82(11):676-80.
23. Mullins MN, Lana SE, Dernell WS, Ogilvie GK, Withrow SJ, Ehrhart EJ. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med.* 2004; 18(6):859-65.
24. Khan KN, Stanfield KM, Trajkovic D, Knapp DW. Expression of Cyclooxygenase-2 in Canine Renal Cell Carcinoma. *Vet Pathol* 2001; 38:116–119
25. Knottenbelt C, Chambers G, Gault E, Argyle DJ. The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines. *J Small Anim Pract.* 2006; 47(1):14-20.
26. Sanchez-Alcazar JA, Bradbury DA, Pang L, Knox AJ. Cyclooxygenase (COX) inhibitors induce apoptosis in non-small cell lung cancer through cyclooxygenase independent pathways. *Lung Cancer.* 2003; 40(1):33-44.
27. F. J. Alvarez, S. Murahari, C. G. Couto, T. J. Rosol, S. K. Kulp, C.-S. Chen and W. C. Kisseberth. 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase-1/Akt signalling and inhibition in a canine prostate carcinoma cell line. *Vet Comp Oncol.* 2007; 5(1): 47-58



**Fantástico.
Unas sabrosas bolsitas que son sanas para los gatos,
y para tu clínica.**

Los alimentos húmedos, incluyendo el dinámico segmento de las raciones individuales, ya casi representan el mismo valor de mercado que los alimentos secos. De ahí que Hill's lanzara recientemente las bolsitas de Tiernos Bocaditos en Salsa. Con nuestra exclusiva Immune Support Formula (ISF) (Fórmula de Soporte Inmunológico), un sabor insuperable en comparación con la marca de supermercado más conocida, y su venta exclusiva en el canal especializado, las bolsitas de Hill's Science Plan™ harán que tus ventas de alimentos superpremium gocen de una salud espléndida.

**Y ahora disponibles también en
una nueva variedad de Pavo.**



vets' no.1 choice™

**NUEVO
SABOR
DE PAVO**

