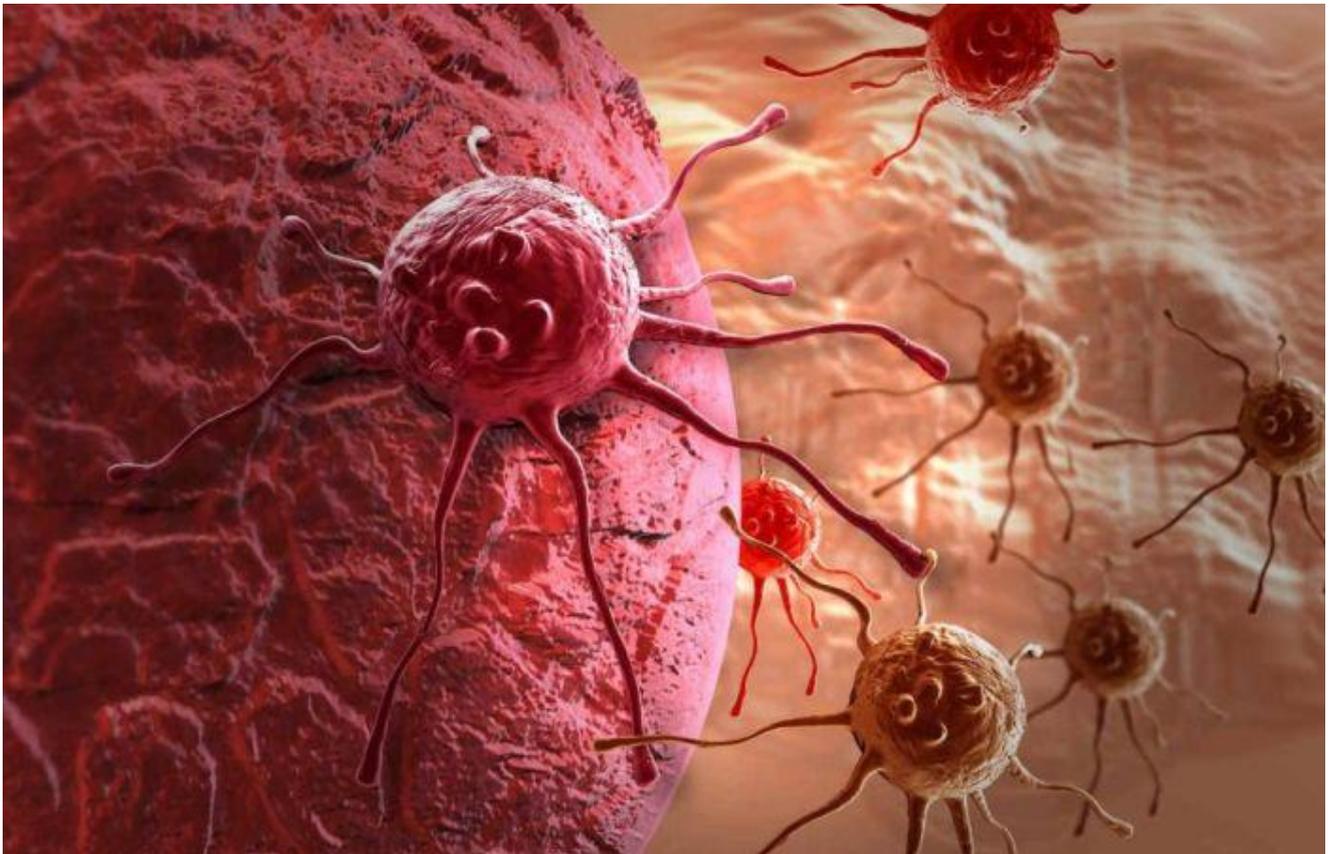




INHIBIDORES DE LA COX-2 EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER



JILL GARCÍA MILLER

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

INHIBIDORES DE LA COX-2 EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER

JILL GARCÍA MILLER

Lugar de Presentación: Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

Fecha de presentación: 06/07/17

Departamento: Química Orgánica y Farmacéutica

Tutor: Jose Manuel Vega Pérez

Trabajo de revisión bibliográfica

ÍNDICE

Resumen	1
1. Introducción	2
1.1. Las ciclooxigenasas	2
1.2. Clasificación de las isoformas	3
1.3. Diferencias entre COX-1 y COX-2	3
1.4. Inhibidores de la COX-2	5
1.5. Relación de la COX-2 y el cáncer	7
2. Objetivo	12
3. Metodología	13
4. Resultados y discusión	15
4.1. COX-2 en varios tipos de cáncer	15
4.1.1. COX-2 y cáncer colorrectal	15
4.1.1.1. Implicación de PEG2 en el cáncer colorrectal	16
4.1.2. COX-2 y cáncer de mama	16
4.1.3. COX-2 y otros tipos de cáncer	20
4.2. Inhibidores de la COX-2 en la terapia contra el cáncer	22
4.2.1. Inhibidores de la COX-2 y neoplasias digestivas	23
4.2.2. Inhibidores de la COX-2 y cáncer de mama	24
4.3. Inhibidores de COX-2 en combinación con tratamientos	25
convencionales	
4.3.1. Inhibidores de COX-2 en combinación con la radioterapia	25
4.3.2. Inhibidores de COX-2 en combinación con la quimioterapia	26
4.3.3. Inhibidores de COX-2 en combinación con la terapia	26
fotodinámica	
4.4. Inhibición de COX-2 por medio de compuestos naturales	27
5. Conclusión	29
6. Bibliografía	30

RESUMEN.

La isoenzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) es inducida en ciertos procesos patológicos y en respuesta a diversos factores como los mediadores de la inflamación. Numerosos estudios experimentales demuestran que existe una sobreexpresión de COX-2 en células cancerígenas. Esta revisión bibliográfica se centra en estudiar la correlación que existe entre esta enzima y el cáncer y a qué es debida esta sobreexpresión, y el posible uso de los inhibidores de COX-2 para el tratamiento y prevención de esta enfermedad. En primer lugar, se abordan aspectos generales tales como la estructura y la función que ejercen las distintas ciclooxigenasas en el organismo. Se describen los inhibidores de la COX-2 y los efectos beneficiosos que produce el bloqueo de esta enzima. Se analiza el papel que juega la COX-2 en un proceso neoplásico, así como el incremento de sus niveles en distintos tipos de cáncer, como el cáncer de mama, de colon o de pulmón, y las consecuencias que esto supone en el organismo. Por último, la parte más relevante de este trabajo es la determinación del uso de los inhibidores de la COX-2 como terapia contra el cáncer, según las evidencias clínicas de la que se dispone. Se ha estudiado el efecto de distintas clases de inhibidores, y principalmente el efecto sobre el cáncer de mama y de colon. Las evidencias clínicas señalan el rol antitumoral de estos inhibidores. La combinación de los mismos con otros tratamientos tales como la quimioterapia o radioterapia, también se han descrito. La mejora en la eficacia de estas terapias convencionales muestra el potencial de los inhibidores de la COX-2, aunque el riesgo cardiovascular puede resultar un inconveniente. La búsqueda de compuestos naturales o de nuevos inhibidores de la COX-2 más seguros puede minimizar estos efectos y potenciar su actividad anticancerígena.

Palabras clave: COX-2, inhibidores de COX-2, cáncer, sobreexpresión.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Las ciclooxigenasas.

Las ciclooxigenasas (COX) constituyen una familia de hemoproteínas de membrana, también conocidas como prostaglandina-endoperóxido sintasas, fundamentales en la síntesis de prostanoides (prostaciclina, tromboxanos y prostaglandinas) ya que catalizan las transformaciones metabólicas de los ácidos grasos insaturados que son liberados por fosfolipasas A2, C o D, procedentes de la membrana fosfolipídica de las células (Regulski et al., 2016).

Están formadas por dos polipéptidos idénticos de 70kD y funcionan como una enzima bifuncional (Figura 1) llevando a cabo las dos primeras etapas de la biosíntesis de prostanoides (Clària et al., 2008). El primer paso en la que intervienen es en la oxidación del ácido araquidónico para formar la estructura cíclica PGG₂ (Clària et al., 2008) a través de su actividad ciclooxigenasa; El segundo paso es la reducción de las PGG₂ a PGH₂ por medio de su actividad peroxidasa. Las PGH₂ luego son reorganizadas o convertidas en sus formas biológicamente activas: prostaglandinas (D, E y F), prostaciclina (PGI₂) o tromboxanos (TXA₂). (Regulski et al., 2016)

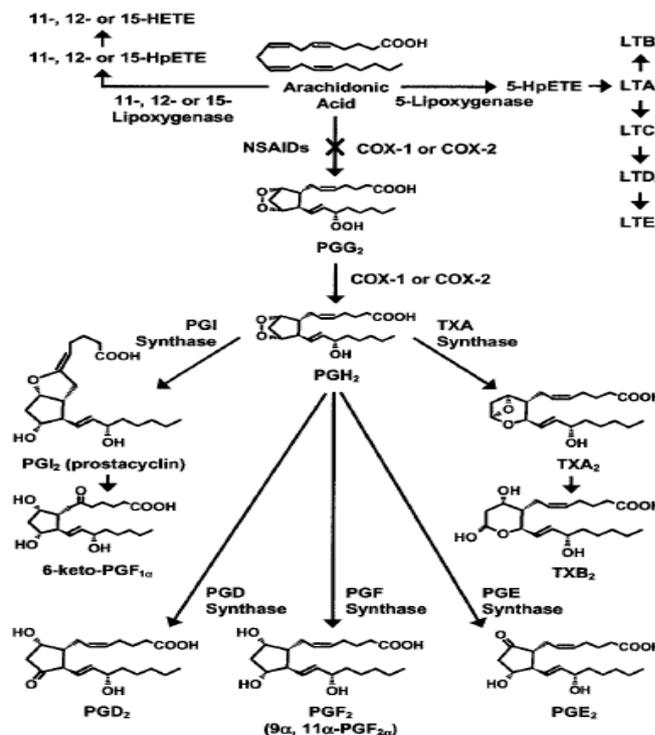


Figura 1. Biosíntesis de prostanoides.

1.2. Clasificación de las isoformas.

Se conocen tres isoformas de estas enzimas: COX-1, COX-2 y COX-3.

a) COX-1

Es una isoforma constitutiva expresada en muchos tejidos y tipos de células (Mazhar et al., 2006). Median el mantenimiento de las funciones homeostásicas participando en procesos como la protección de la mucosa gástrica, la agregación plaquetaria, el funcionamiento vascular del músculo liso y la regulación del filtrado glomerular y el flujo renal (Regulski et al., 2016). Promueven la síntesis de prostaglandinas básicamente protectoras (Clària et al., 2008).

b) COX-2

Es una isoforma inducible que no se expresa en condiciones normales y es inducida en procesos inflamatorios y de proliferación, y de diferenciación celular (Clària et al., 2008), en respuesta a ciertos estímulos tales como mitógenos, citoquinas, factores de crecimiento u hormonas (Mazhar et al., 2006). Producen prostaglandinas en gran cantidad relacionadas con efectos como el dolor, la inflamación o la fiebre. Juegan un papel importante en varios procesos patológicos. Se expresan sobre todo en el cerebro, riñones, y el aparato reproductor femenino (Carol et al., 2009).

c) COX-3

Es una isoforma también constitutiva que ha sido descubierta recientemente. Se expresa fundamentalmente en la corteza cerebral y el corazón (Regulski et al., 2016). Se considera una variante de la COX-1. Aún requiere de estudios para entender mejor su mecanismo de acción.

1.3. Diferencias entre COX-1 y COX-2.

Tanto la COX-1 como la COX-2 son homodímeros de 576 y 581 aminoácidos (Consalvi et al., 2015), localizadas principalmente en el retículo endoplásmico y la envoltura celular. Aunque ambas isoformas son sensibles en mayor o menor grado a la inhibición por parte de los antiinflamatorios no esteroideos, se distinguen principalmente por su función fisiológica (Clària et al., 2008). Y en cuanto a estructura, los homodímeros

están estabilizados por interacciones hidrofóbicas, y puentes de hidrógeno y electrolíticos (Regulski et al., 2016). Ambas isoformas comparten aproximadamente un 60% de la secuencia de aminoácidos, y difieren una de otra en la longitud de la cadena y en los patrones de glicosilación (Regulski et al., 2016). Cada monómero está compuesto de tres dominios: dominio N-terminal del tipo factor de crecimiento epidérmico, una unidad de fijación a la membrana y un dominio catalítico, con dos sitios adyacentes responsables de la actividad ciclooxigenásica y peroxidásica (Flórez, 2009). En ambas enzimas, el dominio catalítico consta de un canal hidrófobo en forma de horquilla. La principal diferencia entre las dos isoformas reside en la posición 523 (Figura 2), siendo una isoleucina en la COX-1 y una valina en la COX-2 (Consalvi et al., 2015). Esta variación de aminoácidos se traduce en un cambio en la longitud de la cadena. Y es que al ser la valina de menor tamaño, provoca un incremento del 25% del volumen de la COX-2 y la presencia de un bolsillo lateral interno (Consalvi et al., 2015).

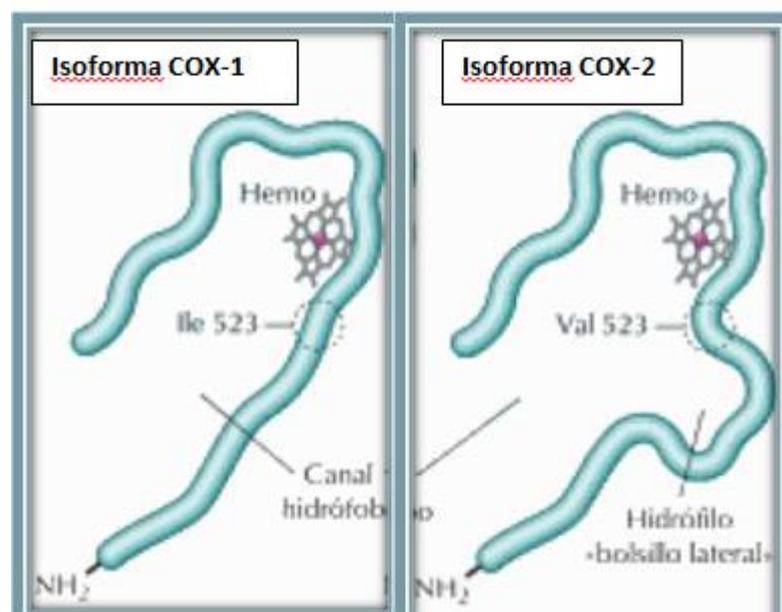


Figura 2. Estructuras COX-1 y COX-2

Por tanto, permite reconocer sustratos de mayor volumen y la adopción de esta estructura posibilita la unión de sustratos con el bolsillo lateral. Además, el cambio de isoleucina por valina supone una disminución de la lipofilia (Figura 3), por lo que esta isoforma abarca un mayor espectro de sustratos con los que puede interactuar.

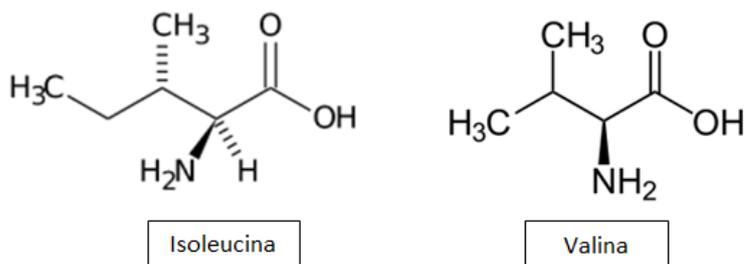


Figura 3. Estructuras de la Isoleucina y la Valina

1.4. Inhibidores de la COX-2.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) han sido ampliamente estudiados como terapia antiinflamatoria y debido a sus efectos anticarcinogénicos. Exhiben propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas debido al bloqueo de la producción de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico, al inhibir las reacciones de la COX-1 y COX-2 (Consalvi et al., 2015). Son el principal grupo de fármacos empleados en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el dolor y la inflamación.

Los efectos terapéuticos se deben a la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos adversos resultan del bloqueo de la COX-1 (toxicidad gastrointestinal, renal y cardiovascular). En ciertas patologías como la artritis, se requiere la administración crónica de AINEs, y son estos largos períodos los que desembocan en lo que se conoce como gastropatía inducida por AINE. Esto se debe a que, como se mencionó antes, la COX-1 se expresa constitutivamente en la mucosa gástrica y es responsable de la producción de prostanoides citoprotectores, que al ser inhibidas, conducen a una serie de efectos adversos gastrointestinales como perforación, obstrucción o sangrado. Es por esto por lo que se prefieren inhibidores que sean selectivos de la isoforma COX-2, y así evitar estos efectos adversos (Consalvi et al., 2015).

La primera generación de AINEs son un grupo de inhibidores no selectivos cuyo principal representante es la aspirina. Ésta bloquea irreversiblemente a la enzima por medio de la acetilación del residuo Ser530, impidiendo el acceso del ácido araquidónico al dominio catalítico (Flórez, 2009). Debido a las diferencias estructurales entre la COX-1 y COX-2, el comportamiento frente a la inhibición varía. COX-1 pierde su

Los primeros en introducirse fueron celecoxib y rofecoxib. Actualmente, la familia incluye otros cuatro miembros: valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib y etoricoxib. Estos fármacos, al actuar débilmente sobre la COX-1, no interfieren con el metabolismo citoprotectivo de las prostaglandinas y exhiben un perfil de toxicidad gastrointestinal y renal limitado. Pero por otro lado, se han asociado a un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares como infartos o ataques al corazón en largos periodos de uso. Los inhibidores de la COX-2 reducen la biosíntesis del componente antitrombótico PGI₂ en vasos sanguíneos, por lo que hay una descompensación con la producción que a su vez tiene lugar de tromboxanos con propiedades protrombóticas por parte de la COX-1 (Regulski et al., 2016). Es por esto que rofecoxib y valdecoxib fueron retirados del mercado. Además, lumiracoxib fue retirado debido a su excesiva hepatotoxicidad.

El descubrimiento de tanto los efectos gastrointestinales relacionados con los AINEs tradicionales como los eventos cardíacos relacionados con los coxibs, ha conducido a la investigación de diferentes estrategias para combatir estos efectos adversos (Consalvi et al., 2015) sin perder la selectividad hacia la COX-2. Además, la expresión preferente de la COX-2 en diversas situaciones patológicas sugiere nuevas indicaciones terapéuticas para sus futuros inhibidores selectivos (Flórez, 2009). Entre ellas, destacan lesiones nerviosas, el asma, el parto prematuro, así como el tratamiento de ciertos adenomas y carcinomas o como terapia preventiva de éstos.

1.5. Relación de la COX-2 y el cáncer.

Es conocido que los niveles de la COX-2 se encuentran elevados en varios tipos de cáncer, como el cáncer colorrectal, de mama, gástrico o de pulmón, entre otros. Y se ha visto que los prostanoides resultantes, en concreto las prostaglandinas, pueden promover procesos de angiogénesis, inducir la invasión de tumores e incrementar la metástasis (Ristimäki et al., 2002).

Las prostaglandinas, producto de las ciclooxigenasas, son unos mediadores celulares que ejercen diversos efectos biológicos sobre el organismo. Están involucradas en la regulación de los procesos de adhesión, crecimiento y diferenciación celular (Mazhar et al., 2006). También intervienen en la respuesta inflamatoria aumentando la permeabilidad de los tejidos, favoreciendo la vasodilatación, y demás procesos que

tienen lugar para combatir la infección o reparar el tejido dañado. La principal prostaglandina implicada en el proceso inflamatorio es la PGE₂.

La inflamación, especialmente cuando se trata de un proceso crónico, contribuye de cierta forma al cáncer ya que el foco inflamatorio propicia unas condiciones favorables para que se desarrolle el tumor (Figura 5). Se genera una gran cantidad de especies reactivas que dañan al ADN y provocan mutaciones que pueden causar que las células tumorales adquieran resistencia a la apoptosis y la capacidad de proliferar de manera incontrolada. Además, los mecanismos que tienen lugar en el proceso inflamatorio facilitan la liberación de factores de crecimiento al entorno del tumor, por lo que la proliferación y promoción del cáncer se ven acelerados. Por otro lado, en el tejido tumoral, al igual que ocurre en una infección o lesión, se puede crear un ambiente ácido y de hipoxia que lleva a la muerte celular. En respuesta a esto, el organismo desencadena la activación de una cascada de señales que llevan a la reparación y regeneración de tejidos, permitiendo a las células tumorales sobrevivir. Y por último, las células inmunes presentes en el tumor, liberan una serie de citoquinas pro-inflamatorias como TNF-alfa, IL1-beta, IL6 e IL8, induciendo un proceso inflamatorio secundario que promoverá aún más el desarrollo del cáncer (Regulski et al., 2016).

Chronic Inflammation And Cancer

The chronic inflammatory response that promotes cell division and repair, and creates an environment that stimulates cancer formation and growth.

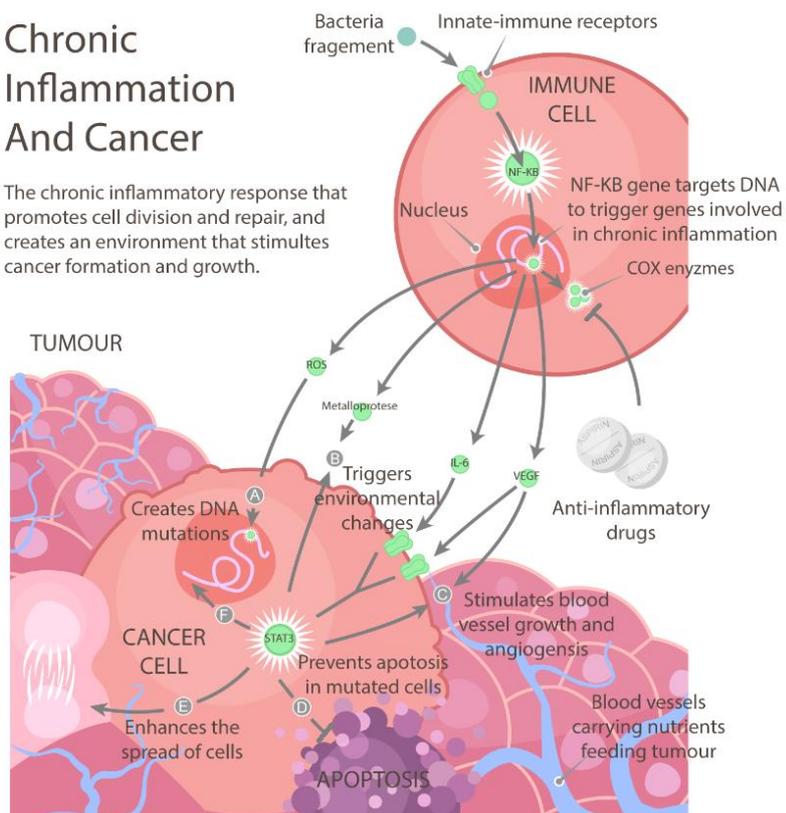


Figura 5. Relación de la inflamación crónica y la promoción del cáncer.

Las prostaglandinas se liberan en el foco dañado y allí se acumulan induciendo una respuesta vascular. Si se trata de una inflamación crónica, puede haber una sobreabundancia de prostaglandinas y esto puede mandar una señal celular inadecuada que lleva como hemos visto a un crecimiento celular descontrolado y a una reducción de la apoptosis. Los procesos mitóticos, de proliferación y adhesión celular que median estas moléculas se encuentran alterados. Se puede decir por tanto que las prostaglandinas están involucradas en la patogénesis del cáncer (Chaitanya Divvela et al., 2010) y, que sus niveles, junto con los niveles de la COX-2 responsables de su producción, se encuentran elevados en los procesos neoplásicos.

Por consiguiente, existe una relación evidente entre la COX-2 y el cáncer. Los posibles factores responsables del aumento en la expresión de la COX-2 aparecen en la Figura 6 (Chaitanya Divvela et al., 2010). Esta sobreexpresión, independientemente del factor responsable, va a dar lugar a un aumento en la conversión de ácido araquidónico en su producto final: los prostanoides. La activación anormal de la vía COX/PG (ciclooxigenasa/prostaglandina) se ha relacionado con neoplasias en humanos. La

evidencia fundamental se debe a la detección de niveles elevados de prostaglandinas en muestras de cáncer (Howe, 2007) y, consecuentemente, a una sobreexpresión de la COX-2. Cabe destacar además, que los factores que pueden producir un aumento de la expresión de la COX-2, pueden desencadenar también un proceso neoplásico por lo que es de esperar que exista una correlación entre ambos.

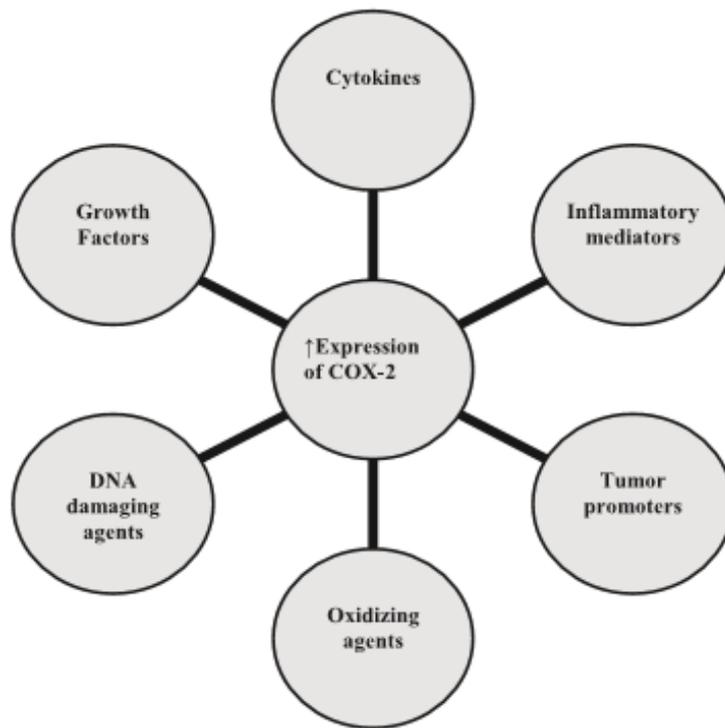


Figura 6. Factores responsables del aumento de la expresión de COX-2.

La sobreexpresión de la COX-2 se ha asociado especialmente con un aumento en la producción de la prostaglandina PGE₂, uno de los principales productos de la COX-2 involucrada en la modulación de la proliferación celular, la muerte celular y la invasión de tumores en varios tipos de cáncer como el cáncer de colon, de mama y de pulmón. Esta prostaglandina actúa a través de unos receptores de membrana llamados EP. Se conocen cuatro. La expresión de estos receptores es distinta según el tipo de célula. Existen varias evidencias del papel que juega la PEG₂ en la tumorigénesis. La tumorigénesis se caracteriza por un desequilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular. PEG₂ es capaz de inhibir la apoptosis en células cancerígenas y aumenta los niveles de proteínas anti-apoptóticas. Sus niveles se han visto aumentados de manera proporcional al tamaño del tumor en determinados tipos de

cáncer que han sugerido de nuevo una correlación entre el crecimiento del tumor y la biosíntesis de prostaglandinas (Sobolewski et al., 2009).

Por tanto, debido a los niveles elevados de la COX-2 en neoplasias, las COX-2 han constituido una diana importante para tratar esta enfermedad. A través del uso de moléculas que inhiban a estas enzimas, es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, se puede lograr disminuir sus niveles y por tanto el de las prostaglandinas responsables de la promoción del cáncer.

2. OBJETIVO.

El principal objetivo de esta revisión es evaluar el empleo de inhibidores de la COX-2 para tratar de combatir determinados tipos cáncer o como terapia preventiva y/o coadyuvante.

Para ello, es necesario estudiar una serie de aspectos:

- Los tipos de ciclooxigenasas que existen en nuestro organismo y las funciones que ejercen.
- El papel de los inhibidores de las COX como tal.
- Conocimiento de la relación que existe entre estas enzimas y el cáncer. Para ello, conocer el papel que ejercen las prostaglandinas, principalmente en un proceso inflamatorio. La correlación que existe entre un proceso inflamatorio y un proceso carcinogénico, y cómo el organismo responde aumentando los niveles de la COX-2.
- Una amplia revisión sobre el empleo de los inhibidores de la COX-2 en el tratamiento del cáncer, su función como coadyuvantes y como terapia preventiva, en qué situaciones conviene usarlos y lo que se espera de ellos en un futuro.

3. METODOLOGÍA.

Se ha llevado a cabo una búsqueda de bibliografía en revistas y bases de datos internacionales, con el fin de encontrar libros, revisiones y artículos que fueran de utilidad para llevar a cabo la resolución de los objetivos propuestos en el trabajo.

La búsqueda se ha centrado principalmente en documentos científicos de lengua inglesa extraídos de bases de datos internacionales como SciFinder, ISI Web of Knowledge y PubMed. También ha resultado de gran utilidad el uso del buscador especializado Google académico a través del cual se ha podido acceder a numerosos documentos íntegros de revistas electrónicas, catálogos y bases de datos. Además se ha hecho uso de libros y material docente relacionados con la Farmacología humana para completar la búsqueda.

Se han empleado una serie de palabras clave a la hora de realizar la búsqueda, las cuales fueron: ciclooxigenasas, COX-2, inhibidores de la COX-2, cáncer, etc.

Tras la lectura de los artículos encontrados en cada una de las búsquedas se hizo una primera selección, descartando los que no estaban relacionados con el trabajo. A continuación, se procedió a la lectura del resumen de los mismos, hasta recopilar una serie de artículos con información interesante para el desarrollo de los objetivos. Una vez seleccionados, se profundizó en la lectura de los artículos que incluían información relevante para dicha revisión. Al completar una primera lectura, la información de interés se tradujo de aquellos artículos anglosajones con la ayuda de diccionarios online.

Cabe destacar que a partir de los artículos seleccionados, se hizo uso de las referencias bibliográficas de los mismos para la búsqueda de nuevos artículos. Además, algunos de los documentos mencionados en la bibliografía, se emplearon con el objeto de completar y contrastar información, como apoyo y para enriquecer el texto.

Los principales criterios de exclusión a la hora de seleccionar la información fueron la restricción de información o inaccesibilidad de cualquier documento, el criterio personal para determinar qué textos no tenían relación con el tema en cuestión, y los

textos encontrados en Internet cuya procedencia resultara poco fiable o que no tuviera referencias bibliográficas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. COX-2 en varios tipos de cáncer.

Como se ha explicado antes, la COX-2 juega un papel importante en varios pasos de la progresión del cáncer (Figura 7): incrementando la proliferación de células mutadas, favoreciendo la promoción del tumor y afectando tanto a la muerte celular programada como a la eficacia de las terapias anticancerígenas (Sobolewski et al., 2009). La sobreexpresión de COX-2 ha sido detectada en varios tipos de cáncer, y es por eso que la combinación de compuestos que inhiban su función junto con agentes anticancerígenos ya usados en la clínica, están siendo estudiadas para mejorar la eficacia del tratamiento en diversas neoplasias (Sobolewski et al., 2009).

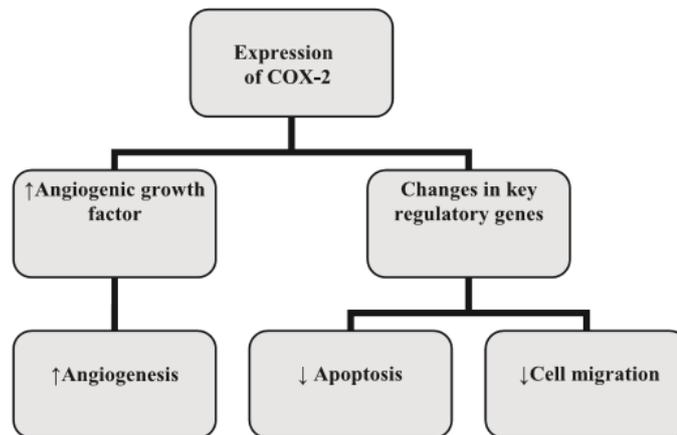


Figura 7. Los efectos de una sobreexpresión de la COX-2.

A continuación, se va a proceder al estudio de varios tipos de cáncer en los que los niveles de COX-2 se encuentran elevados.

4.1.1. COX-2 y cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal (CCR) sigue siendo hoy en día una de las principales neoplasias que causan la muerte a nivel mundial. Las primeras evidencias acerca de la conexión entre la COX-2 y la carcinogénesis surgieron de estudios sobre el cáncer colorrectal. En la mayoría de tumores colorrectales la expresión de COX-2 se encuentra incrementada, principalmente en estadios avanzados. Además, este incremento se ha correlacionado con pobres pronósticos (Chaitanya Divvela et al., 2010). La COX-2 contribuye a la

neovascularización que propicia el crecimiento del tumor, y por tanto una sobreexpresión va a potenciar la capacidad metastásica.

La expresión de COX-2 en un intestino normal es prácticamente indetectable, mientras que su expresión aumenta considerablemente cuando se trata de una neoplasia. Estudios han demostrado que existe una sobreexpresión en más del 85% de muestras de CCR humano, así como en aproximadamente en el 50% de los adenomas colorrectales (Castells et al., 2003). Existen estudios genéticos que muestran que la delección del gen de COX-2 resultó en una disminución de la formación del tumor colorrectal.

Aún no se conoce con exactitud la implicación de la COX-2 en la carcinogénesis del cáncer colorrectal y su relación con las características biológicas del tumor y el pronóstico del paciente (Chaitanya Divvela et al., 2010). Estudios están siendo diseñados para ello.

4.1.1.1. Implicación de la PEG₂ en el cáncer colorrectal.

La prostaglandina PGE₂ es la más abundante en tejido colorrectal. Juega un papel primordial en la promoción del crecimiento del tumor en estos tejidos. Estudios en los que se trataron a roedores con PEG₂ mostraron un aumento importante del crecimiento de adenomas intestinales. Otros ensayos evaluaron la función de la PEG₂ en estos tumores por medio de la delección de sus receptores, o elevando la PEG₂ endógena.

Existen indicios de que la PEG₂ es un mediador clave para las acciones pro-neoplásicas de la COX-2 (Chaitanya Divvela et al., 2010), como se han descrito anteriormente. PEG₂ promueve la proliferación de cáncer colorrectal. Estimula el crecimiento, promueve la migración y aumenta la capacidad de metástasis de estas células malignas. Bloqueando a sus receptores, especialmente a EP₂, o inhibiendo a la COX-2, enzima clave para su síntesis, se puede lograr una reducción en la promoción de estos tumores.

4.1.2. COX-2 y cáncer de mama.

Es uno de los tipos de cáncer donde más se ha estudiado su relación con la expresión de esta enzima. Los niveles de la COX-2, y consecuentemente, de uno de sus

principales productos, la PEG2, se muestran elevados en tejido canceroso. Cuando se trata de tejido mamario fisiológico, esta enzima es inapreciable; pero su expresión aumenta en un 63-85% cuando nos encontramos ante estadios pre-malignos o carcinomas ductales (Regulski et al., 2016), uno de los tipos más comunes de cáncer de mama. Además de en tumores, la COX-2 se encuentra incrementada en varias líneas celulares de cáncer, como la línea metastásica altamente invasiva MDA-MB-231 (Mazhar et al., 2006). La sobreexpresión de la enzima tiene lugar preferentemente en aquellos casos de HER2 (receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico) positivo, al igual que en células que presentan mutaciones como por ejemplo en la proteína Ras (una predisposición genética de esta neoplasia). Este efecto radica en la activación de ciertas quinasas como la p38, janus quinasa (JNK)... y de vías metabólicas que estimulan la transcripción de la COX-2. Como consecuencia de esta sobreactivación, se van a ver afectadas las distintas vías de señalización en las que está involucrada esta enzima.

Existe una clara relación entre los niveles de prostaglandina en tumores de tejido mamario, el desarrollo de metástasis y la supervivencia (Mazhar et al., 2006). Altas concentraciones de la prostaglandina E2 se han asociado con el riesgo de padecer metástasis y una escasez de receptores estrogénicos y de progesterona. También se ha observado una correlación entre los niveles de COX-2 y un incremento en la densidad, tamaño y grado del tumor, factores que reflejan un peor pronóstico. En resumen, se puede decir que los tumores con una sobreexpresión de COX-2 van a ser aquellos que presenten un estado HER2 positivo, ER (receptor estrogénico) negativo, una tendencia a desarrollar metástasis distantes y por tanto un perfil más agresivo.

Estudios muestran que la COX-2 afecta tanto a la iniciación y/o a la progresión del cáncer a través de una serie de mecanismos. Las prostaglandinas intervienen de una forma directa al estimular la mitogénesis a través de un efecto directo sobre los fibroblastos, osteoblastos y células mamarias. La COX-2, indirectamente afecta a la mutagénesis, angiogénesis, a la migración celular y a la apoptosis (Mazhar et al., 2006).

Así es como interviene en los distintos procesos:

- a) Apoptosis: La inhibición de este proceso en el cáncer de mama radica en la sobreexpresión de Bcl-2 en células malignas, una proteína antiapoptótica COX-2-dependiente; acompañado de una disminución en la expresión de la proteína proapoptótica Bax y Bcl-xL. Estas células malignas también pueden crear resistencia a la apoptosis debido a la activación de la serina-treonina quinasa Akt, un promotor de la supervivencia celular, en la que la COX-2 está implicada.
- b) Proliferación: La proliferación celular ocurre como un proceso cíclico de crecimiento y división celular (Regulski et al., 2016). La división celular tiene lugar principalmente durante la fase M del ciclo celular. Este ciclo está altamente regulado por diversas moléculas como las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs). Otra proteína clave es la p53, una proteína supresora de tumores, que asegura la integridad del ADN y regula la expresión de distintos genes. La COX-2 y sus productos tales como la PEG₁, PEG₂ y PGI₂, también participan en la proliferación celular. Cualquier abnormalidad en este proceso conlleva al desarrollo de tejido neoplásico. La expresión aberrante de COX-2 en el cáncer de mama es uno de los elementos que determina la proliferación incontrolada (Regulski et al., 2016). Esta sobreexpresión contribuye al incremento de la concentración de ciertas ciclinas implicadas en la progresión del ciclo celular. Además, se ha visto que el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), dependiente de la PEG₂, y consecuentemente la estimulación de las MAPKs, mediadores de las vías mitogénicas, también contribuyen al exceso de proliferación celular.
- c) Angiogénesis: La formación de nuevos vasos sanguíneos es imprescindible para el crecimiento del tumor, propagación y metástasis. La regulación de este proceso depende del equilibrio entre las sustancias proangiogénicas y antiangiogénicas. Las altas concentraciones de las sustancias proangiogénicas estimulan a las células endoteliales a que proliferen y migren hacia el tejido tumoral a través de la digestión de la matriz extracelular por medio de unas proteinasas, las MMPs. El papel de la sobreexpresión de la COX-2 y la angiogénesis es el siguiente: La COX-2 activa a las MMPs a través de un mecanismo complejo; Interviene en la migración celular por medio de los TXA₂; Y el incremento de la actividad de esta enzima se correlaciona con la secreción

de sustancias proangiogénicas por parte de células neoplásicas, fibroblastos y macrófagos. En resumen, las altas concentraciones de COX-2 desencadenan la activación de varias moléculas en cascada a partir de la producción de prostaglandinas proangiogénicas (principalmente PEG₂) en las células tumorales, seguido del aumento en la producción de VEGF. La *Figura 8* refleja la interacción entre células neoplásicas, endoteliales y fibroblásticas, con el aumento de la COX-2 y la activación de las distintas vías y moléculas que estimulan la angiogénesis.

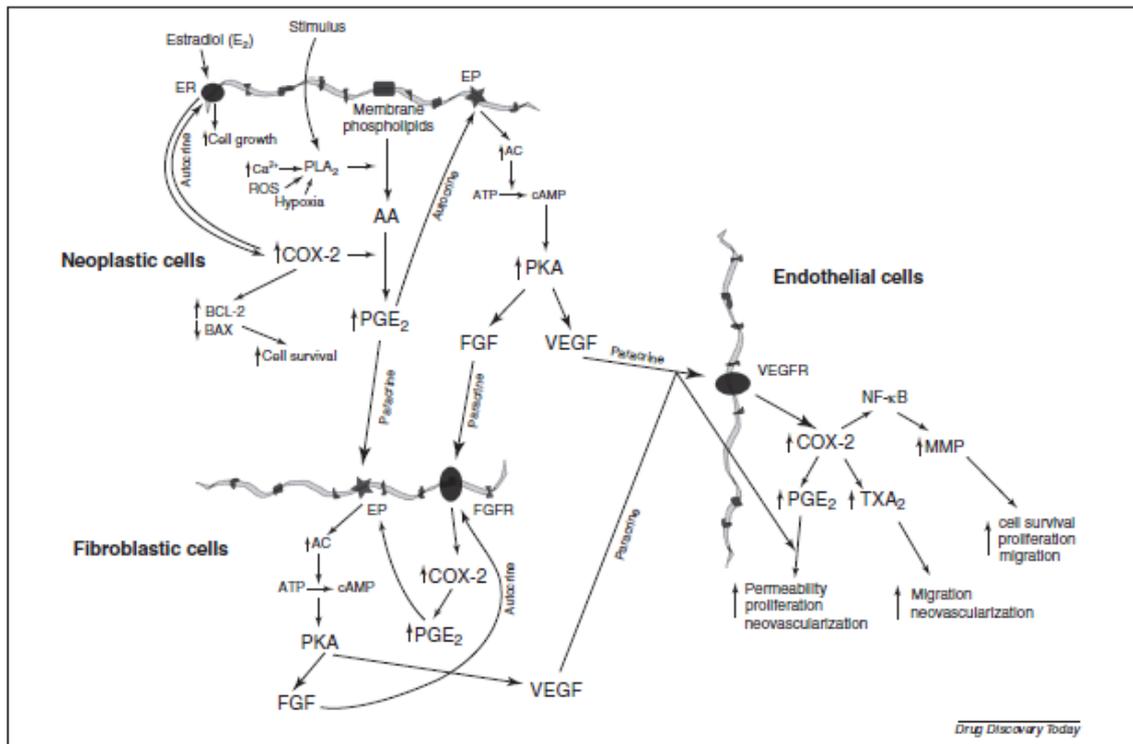


Figura 8. El mecanismo de la COX-2 y la angiogénesis.

Por otra parte, las prostaglandinas también pueden estimular la angiogénesis de forma indirecta por medio de la activación de monocitos que infiltran al tejido canceroso (Regulski et al., 2016).

- d) Inmunosupresión: La PEG₂ interfiere en la actividad de los linfocitos T y B, las células dendríticas y las natural killers (NKs). Reducen la síntesis de la TNF-alfa y aumentan la actividad de la interleuquina inmunosupresora IL-10. Estas alteraciones hacen que el organismo no sea capaz de reconocer y acabar con las células malignas, favoreciendo su proliferación.

- e) Producción de mutágenos: Los mutágenos son cualquier sustancia endo o exogénica que daña directamente al ADN (Regulski et al., 2016). Un mutágeno endógeno, conocido como MDA, se forma como consecuencia de la degradación de PGH₂, uno de los productos de COX-2. Por tanto, niveles altos de COX-2 van a dar lugar a una sobreproducción de mutágenos, contribuyendo al desarrollo de la neoplasia.
- f) Asociación entre COX-2 y la aromatasa P450: La aromatasa P450 es una enzima responsable de la conversión de esteroides androgénicos a estrona y estradiol (Regulski et al., 2016). Así mismo, interviene en la producción de estas hormonas cuando se trata de cáncer de mama estrógeno-dependiente. La interacción de los estrógenos y sus receptores induce el crecimiento y la proliferación de las células malignas, por lo que la expresión de esta enzima constituye un punto determinante en la progresión del cáncer. La expresión de CYP19 que codifica a la aromatasa P450 es dependiente de la activación por parte de PEG₂. Por ello, existe una correlación entre la expresión de CYP19 y la concentración de COX-2 en el entorno del tumor en cáncer de mama. Ensayos en los que se sobreexpresa la COX-2, conducen a una sobreexpresión de la aromatasa. El impacto de la COX-2 en la producción de estrógenos podría explicar las propiedades quimiopreventivas de los AINEs (Regulski et al., 2016).

4.1.3. COX-2 y otros tipos de cáncer.

1. Cáncer de hueso: Varios tipos de sarcomas y carcinomas se diseminan al esqueleto donde proliferan e inducen remodelamiento y destrucción ósea (Chaitanya Divvela et al., 2010). Muchos de estos tumores expresan la isoenzima COX-2.
2. Cáncer de ovario: Se ha visto que existe una correlación entre VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), una proteína implicada en la angiogénesis expresada en varios tipos de cáncer, con la COX-2 en cáncer de endometrio y con la COX-1 en cáncer de ovario.
3. Cáncer de estómago: VEGF se encuentra sobre-expresado y estudios han mostrado que la expresión de este factor de crecimiento está regulado por *Helicobacter pylori* en un mecanismo COX-2-dependiente. En células

cancerígenas gástricas, factores nucleares como NF-kB mediados por la expresión de COX-2, están asociados con la proliferación celular (Chaitanya Divvela et al., 2010).

4. Cáncer tiroideo papilar: El pronóstico en este tipo de cáncer está estrechamente relacionado con la edad. La expresión de COX-2 es más elevada en tumores de pacientes de más avanzada edad que podría explicar el comportamiento más agresivo en este grupo de pacientes (Chaitanya Divvela et al., 2010). La elevada expresión de COX-2 se ha correlacionado con una pobre evolución clínica en varios tipos de cáncer. Recientemente, se ha estudiado que la COX-2 regula la expresión de VEGF-C, que es expresado en esta neoplasia.
5. Cáncer de pulmón: Se han encontrado niveles elevados de COX-2 y PEG₂ en lo que se conoce como cáncer de pulmón de células no pequeñas, el tipo más común de cáncer pulmonar. Esto resulta en una supresión local del sistema inmune, una condición que favorece el crecimiento del tumor (Chaitanya Divvela et al., 2010). Se da un desequilibrio entre la producción de citoquinas y una disminución del procesamiento de antígenos. (Figura 9)

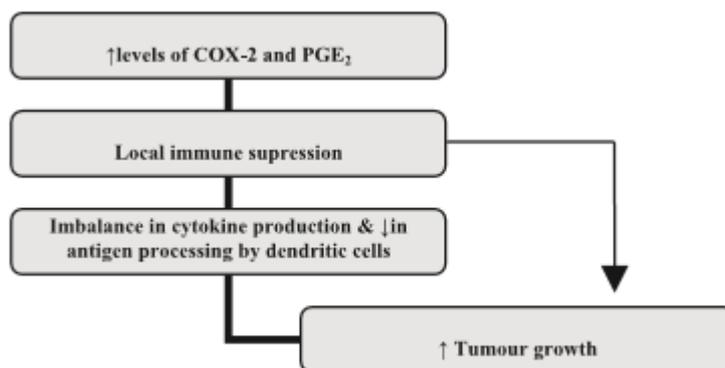


Figura 9. El papel de la COX-2 y PEG₂ en la inducción del cáncer de pulmón.

6. Cáncer de próstata: En el tejido humano de próstata, la PEG₂ es el único eicosanoide producido de manera significativa (Chaitanya Divvela et al., 2010). La PEG₂, además de participar en varias respuestas celulares, estimula el crecimiento celular según se ha demostrado en estudios sobre cáncer de próstata. Estos estudios indicaron que el ácido araquidónico (AA) estimula el

crecimiento de una línea celular prostática, y por tanto se dedujo que este efecto sobre las células prostáticas es a través de la actividad de su metabolito PEG₂. A pesar de conocer esta asociación AA-PEG₂ con el cáncer de próstata, las señales que median las funciones que ejercen estas moléculas sobre las células neoplásicas no se entienden del todo.

7. Cáncer de laringe: La sobreexpresión de COX-2 juega un papel importante pero su función sigue siendo evaluada.

4.2. Inhibidores de la COX-2 en la terapia contra el cáncer.

Una vez estudiado el comportamiento de la COX-2 en los distintos tipos de neoplasia, cabe esperar por qué resulta de interés actuar sobre estas enzimas para impedir o frenar el desarrollo de esta enfermedad.

La estrategia de inhibir la COX-2 con el fin de prevenir o tratar diferentes neoplasias por medio del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que, como se ha explicado anteriormente, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, surgió a partir de observaciones clínicas y estudios poblacionales de cohortes (Castells et al., 2003). La evidencia clínica impulsó una importante labor de investigación que condujo a la identificación de la diana molecular de estos fármacos, la isoforma COX-2, y su papel en el proceso de transformación y progresión neoplásica (Castells et al., 2003). Evidencias epidemiológicas indican que el uso crónico de AINES reduce la incidencia de ciertas neoplasias. Cabe destacar que el uso prolongado de los AINES no selectivos puede producir lesiones gastrointestinales, así pues, empleando aquellos que sean selectivos frente a la COX-2 se evita la aparición de estos efectos adversos.

Esta nueva estrategia frente al cáncer resulta de gran interés ya que supone una alternativa más, especialmente en aquellos pacientes resistentes a la terapia convencional. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para estudiar el uso de inhibidores de la COX de forma aislada o en combinación con otros agentes en la quimioprevención de neoplasias como el cáncer de mama, y como adyuvantes en distintos tratamientos (Mazhar et al., 2006).

4.2.1. Inhibidores de la COX-2 y neoplasias digestivas.

Las neoplasias digestivas, especialmente el cáncer colorrectal (CCR), abordan una gran parte de las evidencias epidemiológicas, experimentales y clínicas que se tienen hasta ahora. Esto se debe a que este tipo de tumores presentan unas características idóneas para su evaluación, ya que más del 80% de muestras de CCR humano presentan una sobreexpresión de la COX-2. Además, más del 90% de estos tumores se originan a partir de una lesión premaligna, el pólipo adenomatoso o adenoma, lo que favorece el estudio de los mecanismos moleculares implicados en el proceso oncogénico (Castells et al., 2003). Muchos estudios experimentales basados en la ingesta crónica de AINEs muestran cómo se ve reducida la aparición e incidencia de estos adenomas. Varios estudios detectaron una reducción de un 40-50% del riesgo a padecer CCR en personas que toman aspirina y otros AINEs de forma regular (Cao y Prescott, 2002). De los 15 estudios observacionales publicados hasta la actualidad, en 9 se observa una disminución del riesgo de presentar esta neoplasia (Castells et al., 2003). La aspirina y el sulindac son los AINEs no selectivos mejor estudiados en la quimioprevención y regresión del tumor colorrectal (Simmons et al., 2004). Aunque han sido capaces de reducir de manera significativa la incidencia y la multiplicidad tumoral, consta en los estudios la aparición de efectos como el sangrado gástrico en los pacientes bajo este tratamiento (Cao y Prescott, 2002). El celecoxib, inhibidor selectivo de la COX-2, ha sido empleado en numerosos ensayos en los que se ha observado una reducción en el número y tamaño de pólipos adenomatosos (Leahy et al., 2002). Estos inhibidores novedosos han presentado una gran efectividad, e incluso pacientes tratados con celecoxib o rofecoxib, comparados con aquellos tratados con AINEs tradicionales, mostraron una reducción de alrededor un 50% de la incidencia de úlceras gástricas (Cao y Prescott, 2002). También resulta de interés que, evaluando el resultado de los ensayos, la administración del inhibidor puede emplearse tanto en la prevención como en el tratamiento de estas neoplasias. Actualmente existen estudios preclínicos que están evaluando la administración conjunta del inhibidor en combinación con citostáticos como el 5-fluorouracilo. Se ha observado que el celecoxib potencia el efecto antitumoral del antineoplásico.

La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos en el intestino grueso (Castells et al., 2003), en la que en muchos casos desemboca en un CCR. Es otra enfermedad digestiva cuyo empleo de AINEs ha resultado beneficioso. Se ha descrito de forma consistente la regresión de los adenomas colónicos con el tratamiento prolongado con AINE (Castells et al., 2003). Se ha conseguido también una disminución significativa tanto en el tamaño como en el número de pólipos; aunque la suspensión del tratamiento provoca la reaparición de las lesiones, lo que quiere decir que esta alternativa no asegura que no se vaya a desarrollar CCR con certeza. Por ello actualmente solo se emplea como terapia adyuvante (Castells et al., 2003).

4.2.2. Inhibidores de la COX-2 y cáncer de mama.

El empleo de inhibidores de la COX-2 en el cáncer de mama se atribuye principalmente a sus propiedades quimiopreventivas. Los datos epidemiológicos también indican que el uso prolongado de AINEs reduce significativamente la incidencia del cáncer de mama (Regulski et al., 2016). Se ha estudiado la administración de AINEs tradicionales como el flurbiprofeno o indometacina, e inhibidores selectivos de la COX-2 como el rofecoxib, nimesulida y celecoxib. Éstos han mostrado una inhibición en el crecimiento en células cancerosas con ER positivo, y en fenotipos ER – y HER2 + (Regulski et al., 2016). Además, celecoxib actúa de manera más efectiva retardando el desarrollo de los tumores en los ensayos experimentales comparado con inhibidores no selectivos como el ibuprofeno. Otros estudios del 2006 indicaron una reducción del riesgo a padecer cáncer de mama de un 71% en mujeres que ingerían inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib) en dosis estándares durante 2 años (Regulski et al., 2016).

Además de sus efectos profilácticos, los inhibidores de la COX-2 también podrían usarse en el tratamiento. Se han logrado resultados beneficiosos obteniendo una reducción de la masa tumoral de un 32% aproximadamente con el empleo de celecoxib (Regulski et al., 2016). Otros estudios estimaron que la reducción del riesgo a padecer cáncer de mama fue mayor con la ingesta de ibuprofeno que con aspirina (Mazhar et al., 2006).

Varias terapias combinatorias han sido evaluadas, como la administración conjunta con taxanos. Éstos inducen la transcripción de la COX-2, por lo que puede conducir a una menor eficacia en monoterapia. Otra posibilidad es la administración con un inhibidor de la aromatasas, como el letrozol o el anastrozol, en el tratamiento hormono-dependiente. Según estudios, el empleo de exemestano junto con celecoxib reduce significativamente el crecimiento de tumores en mamas. La combinación con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab también han sido evaluadas. El uso de celecoxib como neoadyuvante junto con la terapia FEC para el tratamiento de tumores locales, condujo a una mayor respuesta que en monoterapia.

Aún se requieren más estudios para obtener más evidencia clínica. Y, a pesar de los beneficios de los inhibidores selectivos, existen dudas acerca de la seguridad de los mismos. Se les ha atribuido toxicidad cardiovascular y efectos protrombóticos, que son debidos a la inhibición de prostaciclina cardioprotectoras como la PGI₂ (Howe, 2007). Rofecoxib fue retirado debido al incremento del riesgo de trombosis que provocaba. El perfil de seguridad de celecoxib ha sido estudiado en varias ocasiones (Mazhar et al., 2006). La cardiotoxicidad limita el empleo de estos fármacos en la prevención del cáncer.

4.3. Inhibidores de COX-2 en combinación con tratamientos convencionales.

La administración de inhibidores de COX-2 junto con otros agentes antineoplásicos ha supuesto una mejora o un refuerzo en la eficacia de estos tratamientos.

4.3.1. Inhibidores de COX-2 en combinación con la radioterapia.

La radioterapia es un tratamiento común que se emplea para tratar tumores sólidos. Por medio de la radiación se inducen vías que dañan al ADN. Las proteínas antiapoptóticas, como la familia Bcl-2, juegan un papel importante en la protección de células tumorales. Una de las vías implicadas en la regulación de los niveles de estas proteínas, es la NFκB. Esta vía regula además los niveles de COX-2, lo que quiere decir que la COX-2 contribuye a la resistencia en radioterapia. Por tanto, inhibiendo la

expresión de esta enzima, se puede potenciar la eficacia del tratamiento. Se han realizado estudios empleando la nimesulida (Sobolewski et al., 2009).

Otros estudios mostraron que empleando un inhibidor selectivo de COX-2, NS-398, junto con la irradiación en unas líneas celulares de melanoma, potenció la muerte celular.

Por otra parte, la administración de nimesulida en dos líneas de cáncer de cuello y cabeza redujo la eficacia de la radiación, lo que sugiere que la sensibilización de las células tumorales frente a la radiación depende en gran medida del tipo de celular tumoral (Sobolewski et al., 2009).

4.3.2. Inhibidores de COX-2 en combinación con la quimioterapia.

Inhibidores de la COX-2 han mostrado en diversos ensayos una capacidad para sensibilizar a las células tumorales ante agentes quimioterapéuticos. Uno de los principales problemas en quimioterapia es el desarrollo de resistencias por parte de las células tumorales. Se han realizado numerosos ensayos en varias líneas celulares tumorales (Sobolewski et al., 2009) empleando inhibidores de la COX-2 (celecoxib, naproxeno, meloxicam, NS-398...) junto con agentes quimioterapéuticos de distinta naturaleza, que concluyen en un incremento de la sensibilización al tratamiento, un aumento de la apoptosis y un descenso de la proliferación celular, entre otros efectos. Esta información sugiere que la COX-2 está implicada en las vías antiapoptóticas y de multirresistencia y que los inhibidores de COX-2 pueden mejorar la eficacia al tratamiento.

4.3.3. Inhibidores de COX-2 en combinación con la terapia fotodinámica (PDT).

Es otra alternativa terapéutica para tratar tumores sólidos y otras enfermedades como la psoriasis. Se trata de administrar un fotosensibilizador, una molécula que se activa por la luz y se acumula de forma selectiva en tumores (Sobolewski et al., 2009). Ésta es excitada y pasa a un estado de energía dando lugar a especies reactivas de oxígeno, caracterizadas por su citotoxicidad. Es una terapia que lleva a la destrucción del tumor por medio de la muerte celular a través de los procesos de apoptosis y necrosis.

El principal motivo del fracaso de este tratamiento se debe a una sobreexpresión de los factores angiogénicos e inflamatorios que reducen su eficacia. Así mismo, COX-2 se

encuentra sobreexpresada durante el tratamiento con PDT en diferentes modelos de cáncer, lo que sugiere la COX-2 como posible diana para aumentar la eficacia de PDT (Sobolewski et al., 2009).

Celecoxib y NS-398, además de inducir la apoptosis en unos estudios realizados en un carcinoma de mama, redujeron los niveles de factores angiogénicos tales como TNF-alfa, IL1 β , PGE2, VEGF y MMP9 (Sobolewski et al., 2009).

Estudios con diversos fármacos revelan que la terapia PDT induce los niveles de COX-2 y consecuentemente de PEG₂ en el entorno del tumor. Algunos han demostrado que los inhibidores de COX-2 mejoran la eficacia, mientras que otros no muestran una relación directa.

4.4. Inhibición de COX-2 por medio de compuestos naturales.

La búsqueda de compuestos naturales que de alguna forma inhiban a la COX-2, han resultado ser una alternativa a los compuestos sintéticos evitando así los posibles problemas de toxicidad. Se han estudiado compuestos presentes en distintas plantas y alimentos.

- a) La bromelina es un compuesto farmacológicamente activo presente en la piña (Sobolewski et al., 2009). Se ha demostrado que lleva a una inhibición de COX-2 y a una inactivación de NF κ B. Induce una sobreexpresión de las caspasas 3 y 9, además de otras proteínas inductoras de la apoptosis, y una reducción de los valores de Bcl-2.
- b) La curcumina es un polifenol natural procedente de *Curcuma longa*. Es capaz de actuar como un antiinflamatorio y un agente antiproliferativo debido a una disminución de los niveles de COX-2, como se ha descrito en un estudio de cáncer cervical. Reduce los niveles de proteínas anti-apoptóticas tales como Bcl-2, Bcl-xL, e induce aquellas proapoptóticas como Bcl-2 y las caspasas 3 y 9, favoreciendo de este modo el proceso de apoptosis. Se han estudiado análogos de la curcumina que han resultado ser más potentes en cuanto a la prevención de la expresión de COX-2 (Sobolewski et al., 2009).
- c) La cumarina es un compuesto presente en un gran número de plantas y especias. Estudios en células de cáncer de pulmón reflejan un descenso en los niveles de Bcl-xL, COX-2 y otras vías, y una sobreexpresión de p53 y la vía NF κ B, entre otras. Otro compuesto presente en plantas, la fisetina, es un flavonoide

- que induce la apoptosis y suprime el crecimiento de células de cáncer de colon por medio de una inhibición de COX-2 y otras vías de señalización (Sobolewski et al., 2009).
- d) El sulforafano es un compuesto biológicamente activo extraído de plantas crucíferas. Presenta una potente actividad anticancerígena e inflamatoria por medio de la supresión de genes de moléculas implicadas en la apoptosis (Bcl-2, Bcl-xL...), proliferación celular (COX-2, ciclina D1...) y metástasis (VEGF, MMP-9) (Sobolewski et al., 2009).
- e) El galato de epigallocatequina (EGCG) del té verde está implicado en la reducción de la proliferación celular y en la inducción de la apoptosis, según unos estudios en cáncer de próstata (Sobolewski et al., 2009). Cabe destacar que la combinación de EGCG y el inhibidor de COX-2 NS-398, refuerza la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis, la expresión de Bax, pro-caspasa 6 y 9, y la inhibición de la vía NFkB, lo que sugiere un sinergismo. Se han realizado otros estudios con polifenoles del té verde y otros inhibidores como el celecoxib, que también muestran unos efectos aditivos antitumorales.
- f) La buteína es una chalcona presente en varios alimentos. Además de poseer efectos antioxidantes, se le han atribuido propiedades antiinflamatorias y antitumorales, consecuentes de una inactivación de la vía NFkB.

5. CONCLUSIÓN.

A pesar de los últimos avances en la investigación sobre el cáncer y las distintas estrategias para acabar con las células malignas, varios tumores siguen siendo resistentes a las terapias convencionales. El descubrimiento de la implicación de la COX-2 en distintas neoplasias, ha supuesto el desarrollo de una nueva estrategia en el tratamiento del cáncer.

Como se ha descrito anteriormente, numerosas neoplasias de distinto origen reflejan una sobreexpresión de COX-2, lo que ha supuesto una nueva diana de estudio como alternativa a la terapia contra el cáncer.

Muchos ensayos y estudios experimentales confirman esta sobreexpresión y cómo la combinación con otros agentes anticancerígenos convencionales refuerzan la eficacia del tratamiento y sensibilizan a las células malignas.

Pero cabe destacar que no necesariamente el empleo de inhibidores de la COX-2 puede ser útil para el tratamiento o prevención de tumores. Varios estudios han mostrado que el uso de AINEs puede actuar a través de mecanismos independientes de su capacidad de bloquear a COX. Es decir, el efecto antitumorigénico de los AINEs e inhibidores selectivos de COX-2 puede implicar otros mecanismos además del bloqueo de COX-2.

Aún quedan muchas preguntas por resolver, pero se han realizado grandes avances desde que se estableció por primera vez el potencial terapéutico y/o preventivo de la COX-2 en el cáncer. Se está poniendo especial interés en la búsqueda de inhibidores más seguros a largo plazo que resulten menos tóxicos para el paciente. Todavía se desconoce cuál es el mecanismo de inhibición más efectivo, y existen dudas en cuanto a la dosificación y la selección de pacientes.

Se requiere más información y evidencias clínicas para responder a estas cuestiones. Aunque de momento, la investigación llevada a cabo hasta ahora pone de manifiesto resultados prometedores en cuanto al desarrollo de esta alternativa para combatir una de las enfermedades más relevantes en España.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- Anderson GD., Hauser SD., McGarity KL., Bremer ME., Isakson PC., Gregory SA. Selective inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 reverses inflammation and expression of COX-2 and interleukin 6 in rat adjuvant arthritis. *J Clin Invest.* 1996; 97 (11): 2672-79.
- Asociación Española Contra el Cáncer. Sobre el cáncer: Cáncer por localización [en línea]. [Consultado en Abril 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es>
- Asociación Española Contra el Cáncer. Sobre el cáncer: Tratamientos [en línea]. [Mayo 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es>
- Breastcancer.org. Treatment and Side effects [en línea]. [Consultado en Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.breastcancer.org>
- Cao Y., Prescott S.M. Many actions of cyclooxygenase-2 in celular dynamics and in cancer. *Journal of Cellular Physiology.* 2002; 190: 279-286.
- Castells A., Rodríguez-Moranta F., Soriano A. Implicación de ciclooxigenasa-2 en el cáncer: utilidad de los coxib. *Revista española de Reumatología: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Reumatología.* 2003; 30 (7): 386-392.
- Chaitanya Divvela A.K., Reddy Challa S., Kumar Tagaram I. Pathogenic role of Cyclooxygenase-2 in cancer. *Journal of Health Science.* 2010; 56 (5): 502-16.
- Clària J., Horrillo R., Martínez-Clemente M., Morán-Salvador E., Titos E., González-Pérez A. et al. Mecanismos básicos de lesión hepatocelular. Papel de los mediadores lipídicos de inflamación. *Gastroenterol hepatol.* 2008; 31 (10): 682-92.
- Consalvi S., Biava M., Poce G. COX inhibitors: a patent review (2011-2014). *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2015; 25 (32): 1357-1371.
- Dubois R.N., Abramson S.B., Crofford L., Gupta R.A., Simon L.S., Van de Putte L.B.A. et al. Cyclooxygenase in biology and disease. 1998; 12 (12): 1063-1073.

- Falandry C., Canney P.A., Freyer G., Dirix L.Y. Role of combination therapy with aromatase and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2009; 2: 615-20.
- Ferrández A., Prescott S., Burt RW. COX-2 and colorrectal cancer. *Curr Pharm Des*. 2003; 9 (27): 2229-51.
- Flórez, J., Armijo J.A., Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 3º ed. Barcelona: Masson S.A.; 2009.
- Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer*. 2006; 6 (27): 1-5.
- Howe L.R. Inflammation and breast cancer: Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. *Breasst Cancer Reasearch*. 2007; 9 (210): 1-9.
- Leahy K.M., Ornberg R.L., Wang Y., Zweifel B.S., Koki A.T., Masferrer J.L. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Research*. 2002; 62: 625-31.
- Mazhar D., Ang R., Waxman J. COX inhibitors and breast cancer. *Bristish Journal of Cancer*. 2006; 94: 346-350.
- National Cancer Institute [en línea]. [Consultado en Marzo 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/>
- Regulski M., Regulska K., Prukala W., Piotrowska H., Stanisz B., Murias M. Cox inhibitors: a novel strategy in the manegement of breast cancer. *Drug Disc Tod*. 2016; 21 (4): 598-614.
- Ristimäki A., Sivula A., Lundin J., Lundin M., Salminen T., Haglund C. et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Research*. 2002; 62: 632-35.
- Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *The Journal of Lipid Research*. 2009; 50: S29-S34.

Simmons D.L., Botting R.M., HLA T. Cyclooxygenase isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004; 56 (3): 387-437.

Sobolewski C., Cerella C., Dicato M., Ghibelli L., Diederich M. The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies. *International Journal of Cell Biology.* 2009; 2010 (2010): 1-21.