

DETECCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE COX-2 EN NEOPLASIAS CANINAS Y FELINAS. ¿QUÉ TUMORES TRATO CON UN INHIBIDOR DE LA COX-2?

Víctor Domingo Roa^{1‡*}, Alejandro Suárez Bonnet^{2‡}, Antonio Espinosa de los Monteros^{2‡}, Yolanda Millán^{3‡} y Juana Martín de las Mulas^{3‡}

¹ Clínica Veterinaria Recuerda, Granada

² Dpto. de Morfología. Facultad de Veterinaria. Universidad de las Palmas de Gran Canaria.

³ Dpto. de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas, Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba

‡ Grupo de Investigación *Biomarcadores Tumoraes* de la Junta de Andalucía (BIO287)

*Contacto:

Clínica Veterinaria Recuerda.

C\ Periodista José Maria Carulla s/n. 18014 Granada. Telf.: 958 185 353

e-mail: victor.domingo@gmail.com

Blog: oncovet.blogspot.com

Resumen

En la actualidad sabemos que un importante número de tumores sobreexpresan la enzima COX-2, mientras que esto no sucede en los tejidos normales de los cuales proceden. En este sentido existen sólidas pruebas que sugieren que a nivel celular la COX-2 contribuye a la transformación neoplásica y al comportamiento maligno de un tumor, aumentando su capacidad invasiva y metastásica. De hecho, recientes trabajos indican que la COX-2 puede usarse como objetivo terapéutico en el tratamiento de algunos tipos de tumores en el hombre y en el perro. Evaluar si un tumor determinado expresa la COX-2 es fundamental para investigar la utilidad de un fármaco inhibidor de esta enzima, e incluso puede ser útil para prever el comportamiento biológico de una neoplasia.

En el laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Veterinaria de las Palmas de Gran Canaria, asociado al Grupo de Biomarcadores Tumoraes de la Facultad de Veterinaria de Córdoba, se ha desarrollado la técnica para la determinación de COX-

2 en tejidos neoplásicos, y se ha investigado su presencia en diferentes neoplasias caninas y felinas.

En esta comunicación se muestran los resultados de dicho trabajo, además de realizar una breve revisión actualizada de los tipos tumorales potencialmente susceptibles de ser tratados de forma coadyuvante con un inhibidor de la COX-2.

Manuscrito

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 proteico, 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 carcinogénesis¹.

Existen varios métodos laboratoriales para la determinación de la COX-2 en un tejido. En nuestro caso hemos seleccionado la técnica inmunohistoquímica pues ofrece las siguientes ventajas:

- Se pueden utilizar muestras de tejidos procesados de manera estándar para su estudio histopatológico (muestras fijadas en formalina e incluidas y almacenadas en bloques de parafina)
- Existe una relación directa con la imagen histopatológica, es decir, se puede observar que células dentro de un tejido tumoral son las que contienen la enzima y en qué grado la expresan.

Previamente, la presencia de la COX-2 en neoplasias caninas ha sido documentada por varios autores en carcinomas de células escamosas², en carcinomas renales³, en carcinomas de células transicionales⁴, en carcinomas prostáticos⁵, en osteosarcomas⁶, en tumores ováricos⁷, en algunas neoplasias intestinales⁸, y en ciertos tipos de carcinomas nasales⁹ y mamarios¹⁰. Sin embargo, no se ha encontrado sobreexpresión de COX-2 en tumores de origen mesenquimal ni hemolinfático⁵. Contrariamente a lo anterior, en las neoplasias felinas, sólo se ha demostrado sobreexpresión en los adenocarcinomas mamarios, en los carcinomas de células escamosas orales (no en los cutáneos) y en algunos carcinomas de células transicionales¹¹.

Nuestros resultados son comparables con los anteriores en los siguientes tipos tumorales: osteosarcomas, carcinomas prostáticos, carcinomas de células escamosas, carcinomas nasales e intestinales. Respecto a los tumores mamarios caninos, y coincidiendo con algunos autores¹⁰, la expresión COX-2 estuvo relacionada con el tipo histológico, siendo las formas más agresivas las que expresan dicha enzima. También es interesante destacar la presencia de la COX-2 en un caso de un melanoma oral canino, pues dicho hallazgo no se ha comunicado previamente.

Pese a todo esto, a fecha de hoy sólo se ha conseguido demostrar la utilidad de inhibidores COX-2 en los siguientes casos:

- Carcinomas de células transicionales (solo o acompañado de drogas como la mitoxantrona, el carboplatino, o el cisplatino)^{12,13,14}
- Tumores orales, como el carcinoma de células escamosas o el melanoma oral (acompañado de un citostático derivado del platino, como el carboplatino o el cisplatino)¹⁵
- Carcinomas prostáticos¹⁶
- Pólipos rectales¹⁷

En el resto de neoplasias su empleo es hoy en día fuente de debate e intensa investigación. De hecho, la irrupción en el mercado de inhibidores selectivos de la COX-2 para uso animal, como son los AINES de la familia de los coxib, ha revitalizado el interés de la COX-2 como objetivo terapéutico en oncología veterinaria, pues permiten la administración prolongada de este tipo de medicamentos con un menor riesgo de efectos indeseables derivados de la inhibición de la COX-1.

Bibliografia

1. Hayes A. Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three? *Veterinary and Comparative Oncology*. 2007; 5(1):1-13
2. 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* 49(7): 867–875, 2001
3. Khan KN, Stanfield KM, Trajkovic D, Knapp DW. Expression of Cyclooxygenase-2 in Canine Renal Cell Carcinoma. *Vet Pathol* 38:116–119 (2001)
4. 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 Jul-Aug; 8(4):273-8.
5. Mohammed SI, Khan KN, Sellers RS, Hayek MG, DeNicola DB, Wu L, Bonney PL, Knapp DW. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004 May;70(5):479-83.
6. Mullins MN, Lana SE, Dernel WS, Ogilvie GK, Withrow SJ, Ehrhart EJ. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med*. 2004 Nov-Dec; 18(6):859-65.
7. Borzacchiello G, Russo V, Russo M. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in canine ovarian carcinomas. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2007 Jun;54(5):247-9.
8. McEntee MF, Cates JM and Neilsen N. Cyclooxygenase-2 Expression in Spontaneous Intestinal Neoplasia of Domestic Dogs. *Vet Pathol* 2002; 39:428–436
9. Impellizeri JA, Esplin DG. Expression of cyclooxygenase-2 in canine nasal carcinomas *Vet J*. 2008 Jun;176 (3):408-10. Epub 2007 May 22.
10. Doré M, Lanthier and Sirois J. Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Mammary Tumors. *Vet Pathol* 2003; 40:207–212
11. Beam SL, Rassnick KM, Moore AS, McDonough SP. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol*. 2003 Sep; 40(5):496-500.
12. 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.

13. 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 Feb; 9(2):906-11.

14. J. P. de Vos, A. G. D. Burm, 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.*

15. 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 Feb 1; 224(3):388-94

16. 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. *Veterinary and Comparative Oncology* 2004; 2: 13-23

17. 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 Sep;41(9):393-7.