

Relação da COX-2 no desenvolvimento do câncer

Dr. Andriago Barbosa de Nardi (UNIFRAM)

Nas últimas duas décadas, numerosos estudos clínicos, experimentais e epidemiológicos têm ligado o desenvolvimento e progressão das neoplasias com a presença da ciclooxigenase-2 (COX-2) nas células tumorais humanas (BEAM et al., 2003). A correlação entre COX-2 e o câncer emergiu a partir de diversos estudos (BAKHLE, 2001) que estabeleceram o uso crônico de antiinflamatórios não esteroidais e a diminuição da incidência do carcinoma de cólon, em meados dos anos noventa.

Mecanismos associados à promoção tumoral, como aumento da angiogênese, inibição da apoptose, modulação da resposta imune, maior capacidade de invasão e metástase, têm sido propostos, baseados em estudos experimentais, para explicar as conseqüências da super expressão de COX-2 (WANG & DUBOIS, 2004; MILLANTA et al., 2006).

THUN et al. (1993) e GIOVANNUCCI et al. (1994) demonstraram diminuição em 40 a 50% do risco de desenvolvimento de câncer de cólon e reto em pessoas que usavam regularmente aspirina ou outro antiinflamatório não esteróide. Em uma grande variedade de modelos animais com câncer de cólon observou-se significativa redução tumoral após o emprego de antiinflamatórios (KNOTTENBELT et al., 2006). Os experimentos de KUTCHERA et al. (1996) e DUBOIS et al. (1996) para determinar o mecanismo envolvido a partir destas observações, encontraram em pessoas e animais elevada expressão para a COX-2 nos tumores de cólon e reto, enquanto que áreas normais de mucosa intestinal possuíam baixas ou nenhuma expressão para a COX-2. Estas descobertas lideram a hipótese que a COX-2 pode estar envolvida na determinação do crescimento e progressão do câncer de cólon.

BEAM et al. (2003) relataram atividade antitumoral em cães com carcinoma oral de células escamosas tratados com antiinflamatório não esteroidal (piroxicam). Os cães com carcinoma de células transicionais de bexiga urinária quando tratados com piroxicam obtiveram remissão parcial ou completa dos tumores e aumento da sobrevida (BEAM et al, 2003).

Nas neoplasias mamárias em cadelas o número de células marcadas pela COX-2 variou de acordo com a classificação histopatológica ($P < 0,001$). Observou-se baixa expressão para a COX-2 nas células dos adenomas (32,1%). No entanto, verificou-se elevada imunorreatividade nos casos de carcinomas (60,3%) e nas metástases pulmonares (DE NARDI, 2004).

Além disto, a ciclooxigenase-2 possui papel vital na regulação da angiogênese associada com a proliferação das células neoplásicas (TSUJII et al., 1998; QUEIROGA et al., 2005). O aumento na expressão de COX-2 está relacionado à produção do fator de crescimento endotelial, determinando a habilidade para estimular o desenvolvimento de células endoteliais e promover a angiogênese. A maioria dos tumores sólidos necessita de novos vasos sangüíneos para prover os nutrientes necessários para garantir seu crescimento e sobrevivência. A provisão deste novo aporte sangüíneo – a angiogênese – é também crucial para determinar a ocorrência de metástases

(WANG & DUBOIS, 2004; KNOTTENBELT et al., 2006). A partir disto, os inibidores para a COX-2 podem bloquear o crescimento dos vasos sanguíneos relacionados com o desenvolvimento tumoral (WOLFESBERGER et al., 2006).

Existe uma correlação positiva entre a expressão da COX-2 e capacidade de invasão tecidual pelas células tumorais (SOUZA et al., 2000). A super expressão de COX-2 nas células de câncer de cólon e mama está associada com o aumento da expressão de metaloproteínas que possibilita o rompimento das barreiras teciduais por sua capacidade de lisar colágeno tipo IV (presente na membrana basal) e colágenos tipos I, II e III, além de gelatinases, resultando em células com maior potencial metastático e capacidade de invasão (KNOTTENBELT et al., 2006).

Relatos na literatura oncológica humana e veterinária têm documentado a ação quimiopreventiva e antitumoral dos inibidores de COX-2 contra o câncer de bexiga, câncer de cólon retal e outros carcinomas (BEAM et al, 2003; HENRY, 2003). Essas pesquisas comprovam o papel da COX-2 na patogênese do câncer e assim sugerem que sua inibição programada, com o uso de antiinflamatórios inibidores seletivos de COX-2, pode ser efetiva na quimioprevenção e tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS:

- BAKHLE, Y. S. Cox-2 and cancer: a new approach to an old problem. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, n. 6, p. 1137-1150, 2001.
- BEAM, S. L.; RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; MCDONOUGH, S. P. An immunohistochemical study of ciclooxigenase-2 expression in various feline neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 40, p. 496-500, 2003.
- DE NARDI, A. B. **Expressão da ciclooxigenase-2 nas neoplasias de mama em cadelas (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758)**. 2004. 54p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.
- GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E. B.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; ASCHERIO, A.; WILLET, W. C. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. **Annals of Internal Medicine**, v. 121, p. 241-246, 1994.
- KNOTTENBELT, C.; MELLOR, D.; NIXON, C.; THOMPSON, H.; ARGYLE, D. J. Cohort study of COX-1 and COX-2 expression in canine rectal and bladder tumors. **Journal of the Small Animal Practice**, v. 47, n. 4, p. 196-200, 2006.
- KUTCHERA, W.; JONES, D. A.; MATSUNAMI, N.; GRODEN, J.; MCINTYRE, T. M.; ZIMMERMAN, G. A.; WHITE, R. L.; PRESCOTT, S. M. Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 93, p. 4816-4820, 1996.

MILLANTA, F.; CITI, S.; DELLA SANTA, D.; PORCIANI, M.; POLI, A. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 98, n. 1, p. 115-120, 2006.

QUEIROGA, F. L.; PEREZ-ALENZA, M. D.; SILVAN, G.; PENA, L.; LOPES, C.; ILLERA, J. C. Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. **Anticancer Research**, v. 25, n. 6B, p. 4269-4275, 2005.

SOUZA, C. H. M.; ESTEVES, A. L.; CUPELLO, C. A. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Cancer: Chemoprevention and Treatment. **Veterinary Cancer Society Newsletter**, v. 10, n.1, p. 8-11, 2000.

THUN, M. J.; NAMBOODIRI, M. M.; CALLE, E. E.; FLANDERS, W. D.; HEATH, C. W. J. Aspirin use and risk of fatal cancer. **Cancer Research**, v. 53, p. 1322-1327, 1993.

TSUJII, M.; KAWANO, S.; TSUJI, S.; SAWAOKA, H.; HORI, M.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. **Cell**, v. 93, p. 705-716, 1998.

WANG, W.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase 2 derived prostaglandin E2 regulates the angiogenic switch. **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United State of America**, v. 101, n. 2, p. 415-416, 2004.

WOLFESBERGER, B.; WALTER, I.; HOELZL, C.; THALHAMMER, J. G.; EGERBACHER, M. Antineoplastic effect of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteosarcoma cells. **Research in Veterinary Science**, v. 80, n. 3, p. 308-316, 2006.