

Inmunomodulación de COX-2 en cáncer de mama

Norma Estela Herrera González,* Yocimar Herrera García**

RESUMEN

El cáncer de mama en México tiene cifras de mortalidad más elevadas que en la mayor parte de los países caucásicos. Esta enfermedad es sumamente heterogénea ya que muestra subtipos con alteraciones moleculares diferentes. Es muy importante conocer y estudiar los patrones moleculares alterados en los tejidos de las pacientes con cáncer de mama en nuestro país ya que se sabe que las pacientes mexicanas padecen la enfermedad a edades más tempranas que las informadas internacionalmente. Estas alteraciones moleculares características pudieran estar asociadas con las variaciones en la agresividad del tumor, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la paciente. Según reportes internacionales, la expresión de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2) en el cáncer de mama aparece entre 45 y 55% de los casos y se correlaciona con mayor agresividad del tumor y peor pronóstico. Se ha propuesto que la progresión del cáncer de mama *in situ* a cáncer invasivo depende de la expresión de esta proteína en el tumor. Se ha encontrado que cuando hay una elevada expresión del receptor HER-2/neu en los tejidos tumorales también existe una coexpresión de COX-2, lo cual corrobora la agresividad del tumor y un pronóstico desfavorable. La enzima COX-2 interviene en la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas, las cuales participan en procesos de la carcinogénesis tan relevantes como la proliferación celular, resistencia a apoptosis, angiogénesis, supresión inmunitaria e invasión tumoral. A su vez, una sobreproducción de las prostaglandinas mediada por COX-2 puede inducir una elevada actividad de la aromatasa, que conduce a una síntesis de estrógenos mayor en el sitio tumoral.

Palabras clave: cáncer de mama, COX-2, prostaglandinas, HER-2/neu, pronóstico desfavorable.

ABSTRACT

Breast cancer in Mexico presents mortality rates higher than those of most Caucasian countries. This is a highly heterogenous disease because it presents subtypes, each one of which has different molecular alterations. It is very important to know and to study the patterns of molecular alterations in the tissues of breast cancer patients in our country, because it is known that Mexican patients present this sickness at an earlier age than those reported internationally. These characteristic molecular alterations may be associated to variations in tumor aggressiveness, response to treatment and prognosis. The expression of COX-2 in breast cancer, according to international reports, is present in 45 to 55% of patients and is correlated to a higher aggressive tumor and a worse prognosis. It has been proposed that the progression of *in situ* invasive breast cancer depends on the expression of this protein in the tumor. Relevant data found in breast cancer is that when there is an elevated expression of HER-2 neu receptor in tumor tissues, there is also present a co-expression of COX-2, which corroborates the aggressiveness of the tumor and a worse prognosis. The enzyme COX-2 intervenes in the conversion of arachidonic acid to prostaglandins, which in turn participate in relevant carcinogenesis processes like cellular proliferation, resistance to apoptosis, angiogenesis, immunosuppression and tumor invasion. At the same time, an overproduction of prostaglandins mediated by COX-2 can induce an elevated activity of aromatase, which leads to a higher synthesis of estrogens in the tumor.

Key words: breast cancer, COX-2, prostaglandins, HER-2/neu, bad prognosis.

* Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Laboratorio de Oncología Molecular.

** Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, DF.

Correspondencia: Dra. Norma Estela Herrera González. Plan de San Luis y Díaz Mirón, colonia Santo Tomás, CP 11340, México, DF.

Correo electrónico: neherrera@gmail.com

Recibido: julio, 2012. Aceptado: septiembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Herrera-González NE, Herrera-García Y. Inmunomodulación de COX-2 en cáncer de mama. Rev Esp Méd Quir 2012;17(4):308-312.

En México, la tasa de mortalidad por cáncer de mama ha aumentado 84% en las últimas dos décadas.^{1,2} En México y en algunos otros países del continente americano, el cáncer de mama tiene características diferentes a las que se observan en la mayor parte de los países de primer mundo, como Estados Unidos. Estas características son: 1) aparición del cáncer de mama a edades más tempranas. El 45.5% de los casos son mujeres menores de 50 años de edad, con una edad media general de 51 años.^{3,4} Esto también se observa en otros países latinoamericanos, como Venezuela,⁵

Puerto Rico, Costa Rica, Colombia y Brasil,⁶ lo mismo ocurre en países como Japón.⁷ En contraste, en Estados Unidos la media de edad es de 63 años, al igual que en las mujeres de países de Europa occidental donde 75% de las pacientes son posmenopáusicas.⁸ 2) Las pacientes se diagnostican en los estadios más avanzados. Esto se debe a una combinación de factores, entre ellos, el escaso acceso a la atención de salud, la susceptibilidad genética, los factores ambientales o los estilos de vida.⁹

En la actualidad, se sabe que el cáncer de mama tiene una gran heterogeneidad entre una paciente y otra, derivada, principalmente, de diferencias moleculares intrínsecas que influyen en la historia natural y en la respuesta al tratamiento.¹⁰ Por ejemplo, varios estudios han demostrado que los tumores dependientes de hormonas esteroideas difieren con respecto a su biología y a los factores de riesgo.¹¹ Estas diferencias son clínicamente relevantes en términos de la selección del tratamiento, la respuesta y el pronóstico del paciente.¹²

Las características moleculares específicas de cada tumor han tomado gran relevancia en el entendimiento de los mecanismos por los que ocurre dicha heterogeneidad. Esta revisión se enfocará en resaltar las evidencias encontradas respecto de la participación de la proteína COX-2 en el cáncer de mama, ya que está emergiendo cada vez más como un prometedor blanco terapéutico en la prevención y tratamiento de diferentes tipos de cáncer, como el de colon, de esófago, de pulmón, de páncreas y de mama.^{11,13}

El gen COX codifica para dos isoformas de la enzima: COX-1 y COX-2. Estas isoformas difieren en

sus propiedades y en sus patrones de expresión (Cuadro 1). Ambas enzimas están implicadas en procesos fisiológicos relevantes, como el dolor, la fiebre, la inflamación, la agregación plaquetaria, la homeostasia y la reproducción, entre otros. Catalizan la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y eicosanoides relacionados.¹³ Las prostaglandinas producidas por la COX-2 participan en diferentes etapas de la evolución del cáncer, como la proliferación celular, la mutagénesis, la resistencia a la apoptosis, la angiogénesis, la supresión inmunitaria y la invasión tumoral.¹⁴

La enzima COX-2 es inducida en respuesta a factores de crecimiento, promotores de tumor y ciertas citocinas. También se ha encontrado que responde a varios oncogenes, que incluyen v-src,¹⁵ v-Ha-ras,¹⁶ HER-2/neu¹⁷ y a la familia de genes Wnt.¹⁸ Se ha propuesto que la expresión de COX-2 en el carcinoma ductal *in situ* (DCIS) tiene una función decisiva hacia la progresión del cáncer de mama invasivo, ya que la enzima puede participar en la destrucción de la membrana basal y en la formación de vasos sanguíneos, lo cual permite el crecimiento tumoral.^{14,19}

Los hallazgos de la expresión de COX-2 en cáncer de mama han sido discrepantes ya que, en 1997, Parrett y col.²⁰ detectaron COX-2 en el 100% (13/13) de las muestras por medio de RT-PCR y no hubo expresión detectable en el tejido adyacente, se observó una correlación directa entre la expresión de COX-2 y la densidad de células tumorales. Por medio de la técnica de inmunohistoquímica se encontró expresión de COX-2 en las células epiteliales de los tumores sin ninguna expresión

Cuadro 1. Propiedades de COX-1 y COX-2

	COX-1	COX-2
Expresión	Constitutiva	Inducible
Tamaño del gen	22 kb	8.3 kb
mRNA transcrito	2.7 kb	4.5 kb con múltiples secuencias Shaw-Kamen
Peso molecular de la proteína	72 KDa	72/74 KDa doblete
Localización	Retículo endoplásmico, envoltura nuclear	Retículo endoplásmico, envoltura nuclear
Patrón de expresión	La mayor parte de los tejidos, incluidos el estómago, el riñón, el colon y las plaquetas	Regiones del cerebro y riñón, macrófagos activados, sinoviocitos durante la inflamación, células epiteliales malignas. Expresión estimulada por citocinas, factores de crecimiento, oncogenes y promotores tumorales

Tomado de: Howe LR, et al. Cancer 2007;8:97-114.

en el compartimento del estroma. En contraste, en 1998, Hwang y col.²¹ detectaron COX-2 solamente en 4.5% de las muestras (2/44) analizadas por Western Blot, como se muestra en la Figura 1.

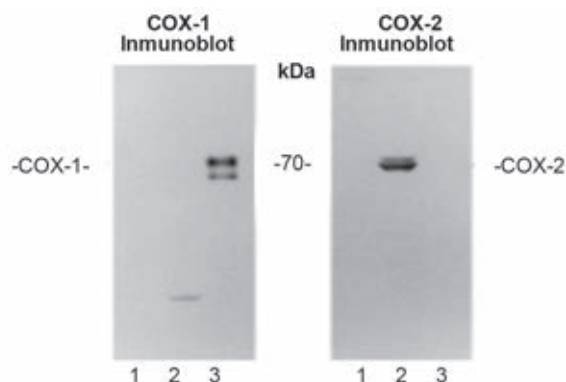


Figura 1. Western blot de COX-1 y COX-2. Carril 1: lisado de células RAW 264.7 sin tratamiento de LPS; carril 2: lisado de células RAW 264.7 tratadas con LPS (este lisado sólo contiene COX-2); carril 3: lisado de plaquetas humanas (este lisado sólo contiene COX-1). Tomada de: Hwang D. J Natl Cancer Inst 1998;90(6).

Estos resultados discrepantes se deben a varios factores. Primero, el fracaso para detectar COX-2 por Western blot o protección de RNasa²¹ puede explicarse por la baja sensibilidad de estas técnicas en comparación con la RT-PCR. Segundo, e importante advertencia, es que la expresión de COX-2 puede estar predominantemente asociada únicamente con ciertos subtipos de cáncer de mama (Figura 2 y Cuadro 2).^{21,22}

También, en el cáncer de mama se ha encontrado la expresión de COX-2 en asociación con otras moléculas; por ejemplo, HER-2/neu (erbB-2) que es un receptor transmembranal de 185 kDa con actividad de tirosin-quinasa que pertenece a la familia de receptores para el factor de crecimiento epidérmico.²³ La amplificación, sobreexpresión, o ambas, de HER-2/neu ocurre en 20 a 30% de casos de cáncer de mama y una expresión alta se ha asociado con un peor pronóstico.^{24,25} Hay diferencias en cuanto a los resultados en la expresión de COX-2 por inmunohistoquímica en correlación con HER 2/neu ya que, en 1998, Hwang y col.²¹ encontraron que 14 de 15 muestras de cáncer de mama que expresaban COX-2 también expresaban HER-2/neu. En contraste, en 1999, Subbaramaiah y col.²³ encontraron que de 14 muestras negativas a HER-2/neu, sólo cuatro fueron positivas

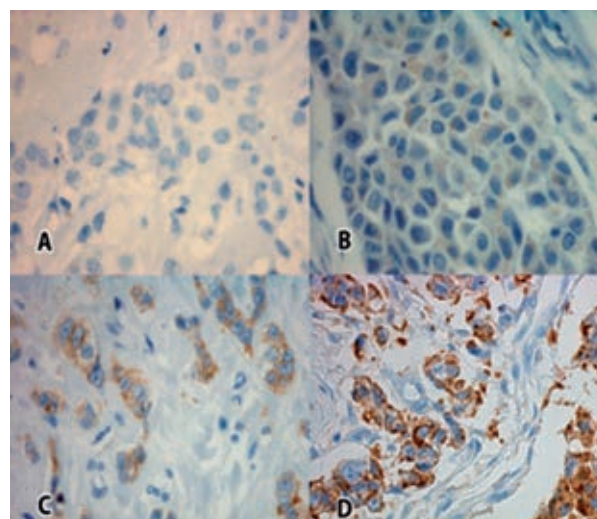


Figura 2. Expresión de COX-2 en cáncer de mama invasivo. Imágenes representativas de inmunorreacción de COX-2 en cáncer de mama invasivo. **A.** Tinción negativa (sin expresión). **B.** Débil (baja expresión). **C.** Moderada (moderada expresión). **D.** Tinción fuerte (alta expresión). Las imágenes fueron tomadas por una cámara digital Leica DFC 320 en microscopio Axiophot (Zeiss Alemania) con el aumento de 400x.

Tomada de: Hari Prasad Dhakal, et al. Histol Histopathol 2012;27.

a COX-2, con expresión significativamente más baja que en las muestras HER 2/neu-positivas (Cuadro 2). Es probable que una sobreexpresión de COX-2 pueda estar altamente correlacionada con los tumores que sobreexpresan HER-2/neu. De manera alternativa, podría ocurrir que las vías de señalización normalmente activadas por HER-2/neu sean activadas por algún evento alternativo, como la mutación de RAS.²¹ Al igual que en el caso de las pacientes que sobreexpresan HER-2/neu, se ha observado que las pacientes que tienen tumores que sobreexpresan COX-2 tienen pronósticos adversos y muestran una progresión de la enfermedad más rápida.²⁵

También se han detectado concentraciones elevadas de prostaglandina 2 en cultivos celulares con cáncer de mama y de cáncer de mama invasivo,²⁶ los cuales están asociados con el estado del receptor hormonal negativo y el aumento potencial de metástasis.²⁷ Recientemente se demostró que la prostaglandina 2 puede aumentar la actividad de la aromatasa (Cuadro 2),^{28,29} y causar una conmutación del promotor I.4 al promotor II en las células adiposas del estroma.³⁰ El gen de la

Cuadro 2. Evidencias de la función de COX-2 en el cáncer de mama obtenidas por inmunohistoquímica

Se expresa en el carcinoma ductal infiltrante y lobular
 La proporción de positividad identificada en diferentes estudios es de 4.5-85%
 La expresión de COX-2 se ha correlacionado con parámetros, como: receptor de estrógenos negativo, positivo para HER2, tamaño de tumor grande, alta probabilidad de metástasis y menor supervivencia
 La expresión de COX-2 se correlaciona con la expresión de aromatasa

Tomado de: Singh-Ranger G. Breast Cancer Res Treat 2008;109:189-198.

aromatasa *CYP19*, que es la responsable de la síntesis de estrógenos, tiene tres promotores: I.4, I.3 y II. En el tejido adiposo, la aromatasa se expresa normalmente por el promotor I.4; sin embargo, en el tejido adiposo que se encuentra adyacente al tumor el *CYP19* tiende a expresarse por el promotor II. Hoy día se sabe que una sobreproducción de prostaglandinas puede inducir la actividad de la aromatasa, conduciendo a una mayor síntesis de estrógenos. Aunado a esto, también se ha observado una correlación positiva entre *CYP19* y la expresión de COX-2 en las muestras de cáncer de mama.³¹ Así, es posible que la sobreproducción de estrógenos mediada por las prostaglandinas pueda ser un importante órgano sitio-específico, consecuencia de la regulación de COX-2 en el cáncer de mama.

Numerosos estudios muestran que la administración continua de anti-inflamatorios no esteroides (AINE) reduce el riesgo de la progresión de este tipo de cáncer.^{32,33} Sin embargo, por lo anteriormente dicho se hará necesario utilizar un régimen de tratamiento que combine inhibidores selectivos de la COX-2 y un inhibidor de la aromatasa.³⁴

Por lo anterior, es indispensable estudiar la expresión de COX-2 en las muestras de pacientes mexicanas.

REFERENCIAS

- Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantes H, Lewis S, et al. Breast cancer trends in Latin America and the Caribbean (Spanish). *Salud Publica Mex* 2009;51(Suppl. 2):S147-S156.
- Knaul FM, Arreola-Órnelas H, Velázquez E, et al. The health care costs of breast cancer: The case of the Mexican Social Security Institute (Spanish). *Salud Publica Mex* 2009;51(Suppl. 2):S286-S295.
- National Cancer Data Base. Annual Review of Patient Care. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1993.
- SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
- Capote NL. Epidemiología del cáncer de la glándula mamaria. En: Hernández MGA, editor. *Avances en mastología*. 2ª ed. Caracas, 1996;170-81.
- Detection of breast cancer. Implications for Latin America and the Caribbean. Informational synopsis 1/92. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud, 1992;1-10.
- Parkin DM, Muir CS, Whealan Y, Gao T, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer Scientific Publication No. 120, 1992.
- Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, editors. Incidence of cancer in Netherlands 1993. Fifth report of the Netherlands Cancer Registry. Utrecht, The Netherlands: Netherlands Cancer Registry, 1996.
- Thompson PT, Lopez AM, Stopeck A. Breast cancer prevention. In: Alberts DS, Hess LM, editors. *Fundamentals of Cancer Prevention*, 2nd ed. New York: Springer, 2008;255-276.
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceed Nat Acad Sci* 2003;100(14):8418-8423.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-752.
- Rakha EA, Elsheikh SE, Alekandarany MA, et al. Triple-negative breast cancer: Distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2302-2310.
- Howe LR. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:210.
- Imada T, et al. Cox-2 induction by heparanase in breast cancer. *Int J Mol Med* 2006;17:221-228.
- Xie W, Herschman HR. V-src induces prostaglandin synthase 2-gene expression by activation of the c-Jun N-terminal kinase and the c-Jun transcription factor. *J Biol Chem* 1995;270:27622-27628.
- Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, Araki R, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Research* 1996;56:4424-4429.
- Sheng H, Williams CS, Shao J, Liang P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 by activated Ha-ras oncogene in Rat-1 fibroblasts and the role of mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 1998b;273:22120-22127.
- Vadlamudi R, Mandal M, Adam L, Steinbach G, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 pathway by HER2 receptor. *Oncogene* 1999;18:305-314.
- Haertel-Wiesmann M, Liang Y, Fantl WJ, Williams LT. Regulation of cyclooxygenase-2 and periostin by Wnt-3 in mouse mammary epithelial cells. *J Biol Chem* 2000;275:32046-32051.
- Parrett ML, Harris RE, Joarder FS, Ross MS, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer. *Int J Oncol* 1997;10:503-507.

21. Hwang D, Scollard D, Byrne J, Levine E. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:455-460.
22. Gilhooly EM, Rose DP. The association between a mutated ras gene and cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer cell lines. *Int J Oncol* 1999;15:267-270.
23. Subbaramaiah K, Norton L, Gerald W, Dannenberg AJ. Increased expression of cyclooxygenase-2 in HER-2-over-expressing human breast cancer cells. NCI 7th SPORE Investigators' Workshop, 1999b.
24. Stern DF, Heffernan PA, Weinberg RA. p185, a product of the *neu* proto-oncogene, is a receptor like protein associated with tyrosine kinase activity. *Mol Cell Biol* 1986;6:1729-1740.
25. Reed W, Sandstad B, Holm R, et al. The prognostic impact of hormone receptors and c-erbB-2 in pregnancy-associated breast cancer and their correlation with BRCA1 and cell cycle modulators. *Int J Surg Pathol* 2003;11:65-74.
26. Schnitt SJ, Jacobs TW. Current status of HER2 testing: caught between a rock and a hard place. *Am J Clin Pathol* 2005;10:64-73.
27. Singh-Ranger G, Salhab M, Mokbel K. The role of cyclooxygenase-2 in breast cancer: review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:189-198.
28. Schrey MP, Patel KV. Prostaglandin E2 production and metabolism in human breast cancer cells and breast fibroblasts. Regulation by inflammatory mediators. *Br J Cancer* 1995;72:1412-1419.
29. Liu XH, Rose DP. Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Research* 1996;56:5125-5127.
30. Zhao Y, Agarwal VR, Mendelson CR, Simpson ER. Estrogen biosynthesis proximal to a breast tumor is stimulated by PGE2 via cyclic AMP, leading to activation of promoter II of the CYP19 (aromatase) gene. *Endocrinology* 1996;137:5739-5742.
31. Purohit A, Singh A, Ghilchik MW, Reed MJ. Inhibition of tumor necrosis factor α -stimulated aromatase activity by microtubule-stabilizing agents, paclitaxel and 2-methoxyestradiol. *Biochem Biophys Res Comm* 1999;261:214-217.
32. Brueggemeier RW, Quinn AL, Parrett ML, Joarder FS, et al. Correlation of aromatase and cyclooxygenase gene expression in human breast cancer specimens. *Cancer Lett* 1999;140:27-35.
33. Blair CK, Sweeney C, Anderson RE, Folsom AR. NSAID use and survival after breast cancer diagnosis in post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2006;101:191-7.
34. Kwan ML. NSAIDs and breast cancer recurrence in a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2007;18:613-620.