



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Papel de la prostaglandina E₂ en el cáncer y
posibilidades terapéuticas que ofrece

Role of the prostaglandin E₂ in cancer and
therapeutic possibilities related to it

Autor/es

Álvaro Fustero Bes

Director/es

Sonia Santander Ballestín

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza
2016

Índice

1. Resumen	3
2. Abstract	4
3. Introducción	5
4. Material y métodos	9
5. Resultados	11
5.1. Regulación de la PGF2 y sus receptores	11
5.2. Vías comunes de carcinogénesis	12
5.2.1. Vía del factor de crecimiento epidérmico	12
5.2.2. Vía del receptor nuclear	13
5.2.3. Vía Ras-MAPK	14
5.2.4. Factores antiapoptóticos relacionados con la PGE2	14
5.2.5. Factores angiogénicos relacionados con la PGE2	15
5.2.6. Factores mediadores de inmunosupresión relacionados con la PGE2	16
5.2.7. Quimioquinas relacionadas con la PGE2 y sus receptores	16
5.3. Papel de la PGE2 en distintos tipos de cáncer	17
5.3.1. Cáncer de pulmón	17
5.3.2. Cáncer gástrico	20
5.3.3. Cáncer de páncreas	21
5.3.4. Cáncer de próstata	22
5.3.5. Cáncer de piel	24
5.3.6. Cáncer de mama	25
5.3.7. Cáncer colorrectal	29

5.3.8. Cáncer de cérvix	32
5.3.9. Cáncer de endometrio	33
5.3.10. Cáncer de boca	33
5.3.11. Cáncer de hígado	34
6. Conclusiones	35
7. Bibliografía:	36
Anexo	

1. Resumen

Hoy en día se realizan una gran cantidad de estudios y se invierte mucho tiempo, esfuerzo y dinero en buscar formas de tratar y prevenir el cáncer. Recientes estudios demostraban que la utilización de AINEs disminuía la incidencia de ciertos tipos de cáncer y que mejoraba su pronóstico aunque a costa de padecer un gran número de efectos secundarios. Estos fármacos bloquean la enzima COX de manera no selectiva, se descubrió que gran parte de los efectos secundarios que presentaban los pacientes dependían de la isoforma 1 de esta enzima, y por tanto se intentó un tratamiento con nuevas drogas inhibidoras selectivas de la isoforma 2. Estos, también presentaban los mismos efectos sobre el cáncer sin gran parte de los efectos secundarios de los anteriores fármacos, sin embargo su uso prolongado generaba efectos adversos cardiovasculares. Para evitar estos efectos secundarios es necesario conocer los procesos que llevan a esta disminución de la incidencia de cáncer a través de la inhibición de la COX2 y esto nos lleva al estudio de uno de sus productos, la PGE2 que se ha descubierto que se encuentra aumentada en diversos tejidos tumorales.

Esta prostaglandina puede inducir el crecimiento tumoral, uniéndose a sus receptores e iniciando así distintas vías que controlan la proliferación celular, la migración, la apoptosis y la angiogénesis en distintos tipos de canceres humanos.

Por esto, conocer bien las vías a través de las cuales la PGE₂ produce estos efectos, podría llevar a desarrollar nuevos fármacos que tengan como diana estas vías y que permitan conseguir estos efectos beneficiosos que presentan los AINEs evitando un exceso de efectos adversos. Gracias a lo cual, se puedan utilizar de manera segura en la quimioprevencción y en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer.

2. Abstract

Nowadays lots of studies are made and much time and effort is invested in the searching of new ways to treat and prevent cancer. Recent studies showed that the use long term use of NSAIDs can decrease the incidence, and the prognosis of many different cancers but it had many side effects. These drugs block unselectively the enzyme COX, it was discovered that most of the unwanted effects suffered by the patients depended on the isoenzyme COX1, and so it was tried a new treatment with new drugs that inhibit selectively the isoenzyme COX2. This new drugs showed the same effects over cancer without many of the side effects of the previous ones, but its long term use still had cardiovascular adverse effects. To avoid these problems it is necessary to know the processes that lead to this decrease in the incidence of cancer through the inhibition of the enzyme COX2 and this leads us to study one of its products, prostaglandin E2 which has been discovered to be overexpressed in different tumoral tissues.

This prostaglandin induces the growth of different tumors by binding to its receptors and so starting different pathways that control the proliferation, migration, apoptosis and angiogenesis in different human cancers.

According to this, the study of the pathways through which the PGE2 produces this effects may lead to the development of new drugs which target these pathways and allow the achievement of these beneficial effects shown by the NSAIDs avoiding its side effects. Thanks to that it would be able to safely use them in chemoprevention and treatment of different cancers.

3. Introducción

Las prostaglandinas, junto a los tromboxanos y leucotrienos, son eicosanoides derivados de ácidos grasos con una acción extremadamente potente sobre los tejidos de vertebrados (**Imagen 1**). Son responsables de producir fiebre, inflamación y el dolor asociado a estas, también están relacionados con la génesis y la proliferación de distintos tipos de tumores (1).

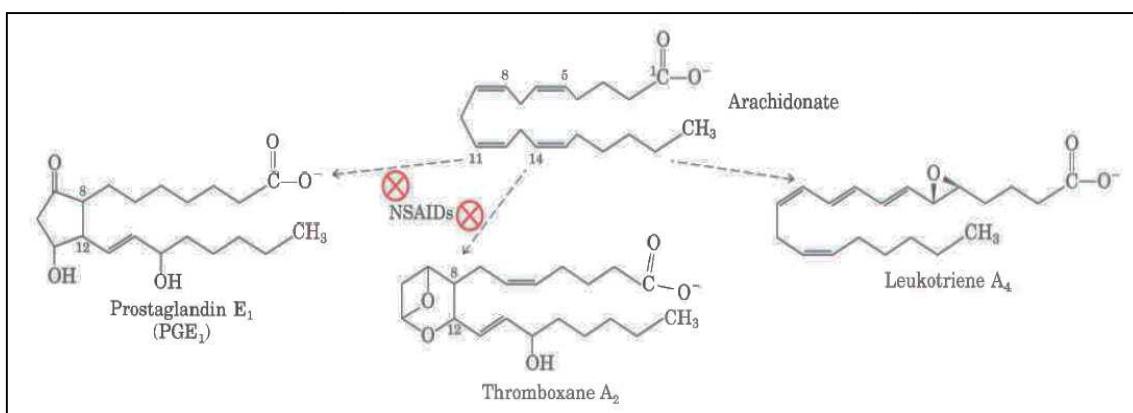


Imagen 1. Formación de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico

La prostaglandina E₂ (PGE₂) (**Imagen 2**) es la más involucrada en estos procesos, siendo junto al tromboxano A₂ las únicas prostaglandinas implicadas en la oncogénesis (1).

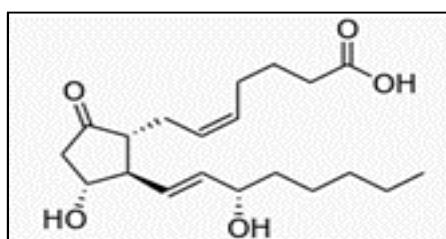


Imagen 2. Prostaglandina E2

Derivan del ácido araquidónico en una reacción catalizada por una enzima bifuncional, la ciclooxigenasa (COX) (**Imagen 1**), también llamada enzima sintetasa del endoperóxido la cual tiene isoformas, COX1 y COX2.

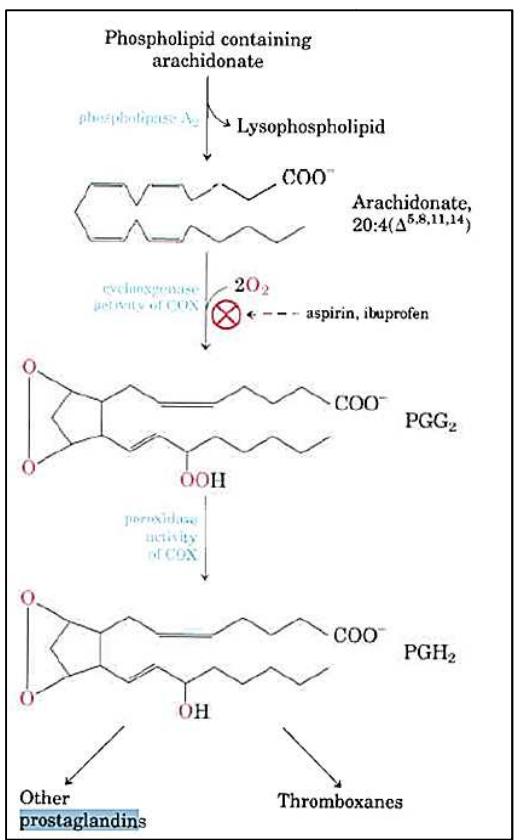


Imagen 3. Formación de prostaglandina H2

En la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) primero la COX convierte al ácido araquidónico en endoperóxido cíclico (PGG₂) por introducción de oxígeno molecular y formación de ciclopentano 3,10 (1). A partir del PGG₂ se forma otro endoperóxido cíclico, la prostaglandina H₂ (PGH₂) mediante la enzima peroxidasa, que reduce el grupo hidroperóxido del C15 a grupo hidroxilo (-OH) (1).

La PGH₂ es la precursora inmediata de muchas otras prostaglandinas, entre ellas la prostaglandina E₂ (PGE₂), a través de la PGE sintetasa (**Imagen 3**).

La PGE₂ actúa mediante cuatro receptores conocidos, EP1, EP2, EP3 y EP4, (**Imagen 4**) produciendo diferentes efectos a través de cada uno de ellos, como broncoconstricción y contracción del músculo liso gastrointestinal mediante EP1 (**Imagen 5**), la acción opuesta más vasodilatación mediante EP2 (**Imagen 6**), contracción uterina, disminución de la secreción ácida del estómago e inhibición de la lipólisis mediante EP3 o regular los niveles de ciclooxygenasa (COX-2) e iniciar la respuesta inmune de la piel mediante EP4 (**Imagen 7**). Estudios actuales demuestran que también tiene variados efectos sobre distintos tipos de cáncer, mediante diferentes vías mediadas por uno o varios de estos receptores, puede fomentar la aparición y el crecimiento de

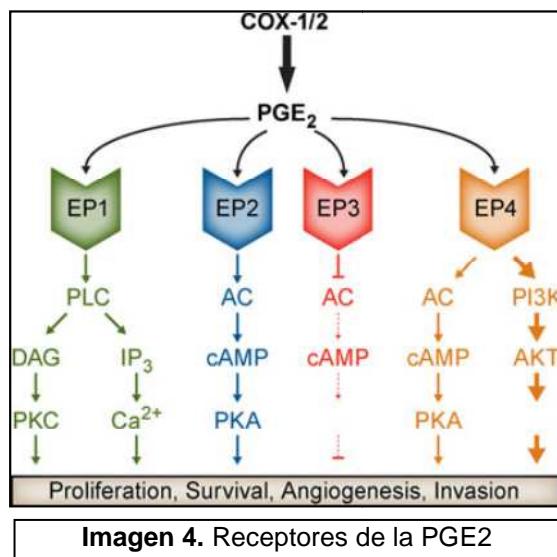
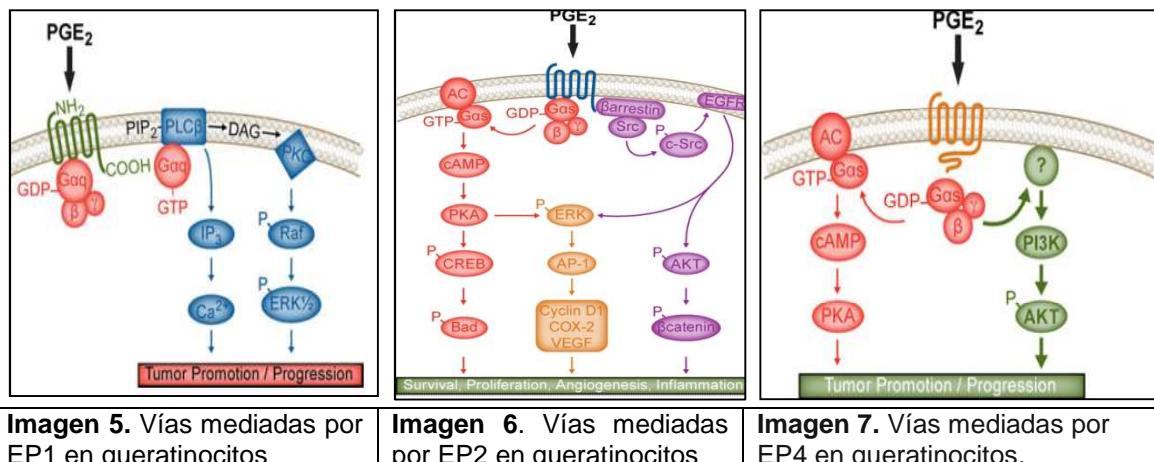


Imagen 4. Receptores de la PGE2

tumores mediante la unión con sus receptores y la activación de vías que controlan la proliferación celular, la inmunosupresión, la migración, la apoptosis y/o la angiogénesis, lo cual nos plantea una nueva posibilidad terapéutica frente a estos (1).



Una de estas nuevas aproximaciones para la prevención del cáncer es la quimioprevención, mediante un tratamiento profiláctico que disminuiría la incidencia de cáncer. También podría usarse como tratamiento que inhibiera el desarrollo de canceres ya establecidos (1).

Una de las dianas mejor estudiadas en este sentido ha sido la enzima COX-2, en muchos cánceres humanos se ha descrito una elevación de los niveles de COX-2 y el consiguiente aumento en la producción de prostaglandinas. Los anti inflamatorios no esteroideos (AINEs) han demostrado que inhiben los procesos mediados por PGE₂ bloqueando esta enzima y por tanto la síntesis de PGE₂. Sin embargo el uso prolongado de AINEs está asociado con efectos secundarios como las náuseas, la dispepsia, la gastritis, el dolor abdominal, las úlceras pépticas, el sangrado gastrointestinal o las perforaciones de úlceras duodenales. Se teorizó que el efecto antitumoral que mostraban los AINEs dependía de la inhibición de la enzima inducible COX-2 mientras que los efectos indeseados de estas drogas, antes descritos, dependerían de la inhibición de la enzima constitucional COX-1. Esto llevó al desarrollo de los COXIBs, tales como el celecoxib, el rofecoxib o el valdecoxib, inhibidores altamente selectivos de la COX-2 que mantienen el efecto anti-inflamatorio y antitumoral de los AINEs sin interferir con la protección de la mucosa gastro-

duodenal de los efectos de los ácidos del estómago mediada por COX-1. Uno de ellos, el celecoxib, fue aprobado en 1999 por la FDA para el uso en la prevención de la aparición de pólipos colorectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Inesperadamente el uso prolongado de altas dosis de estos inhibidores altamente selectivos de la COX-2 se asoció en estudios posteriores a un aumento de episodios trombóticos en humanos, lo cual elevaba el riesgo cardiovascular hasta límites inaceptables, por lo tanto es crucial desarrollar una quimioprevención efectiva que tenga asociada nula o mínima toxicidad (1). **(Imagen 8)**

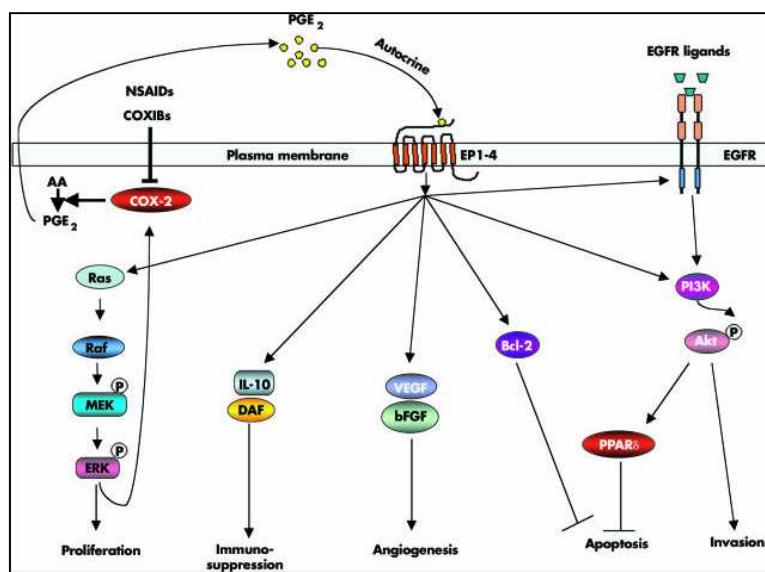


Imagen 8. Acciones de la PGE2

Para ello podemos centrarnos en la modulación de la PGE2, sus receptores o en factores dependientes de la interacción entre estos y la PGE2 para controlar los procesos oncogénicos descritos. Recientes esfuerzos para identificar los mecanismos mediante los que la PGE2 influye en la aparición y la progresión tumoral podría ofrecernos la posibilidad de desarrollar estrategias más seguras de prevención y tratamiento del cáncer (1).

4. Material y métodos

Diseño: Revisión de los artículos publicados disponibles en la base de datos PubMed. Se utilizaron como material de consulta los manuales de bioquímica Lehninger's Principles of Biochemistry (David L. Nelson and Michael M. Cox) y de fisiología Textbook of Medical Physiology (Guyton and Hall) y una revisión previa sobre el papel de las prostaglandinas en el cáncer (Wang 2006).

Estrategia de búsqueda: En primer lugar, se realizaron diversas búsquedas en PubMed para determinar el volumen de material disponible y poder así establecer unos límites razonables para esta revisión. (**Tabla 1**)

Búsqueda	Nº de resultados	Últimos 10 años
Prostaglandin e2	35516	No
Prostaglandin e2	9381	Si
Prostaglandin e2 + cancer	4237	No
Prostaglandin e2 + cancer	1748	Si
Prostaglandin e2 (título)	7196	No
Prostaglandin e2 (título)	1486	Si
Prostaglandin e2 + cancer (título)	162	No
Prostaglandin e2 + cancer (título)	82	Si
Prostaglandin e2 + cancer (título) (disponible texto completo)	54	Si

La búsqueda de artículos originales se llevó a cabo en Pubmed usando la ecuación de búsqueda “((prostaglandin e2[Title]) AND cancer[Title])”. Se limitó la búsqueda a artículos publicados en los últimos 10 años con el texto completo disponible, obteniéndose un total de 54 artículos. Se revisaron los resúmenes de todos los artículos y los textos completos de aquellos que se decidió incluir en la revisión.

Se revisaron las referencias bibliográficas citadas por los artículos.

Ante la falta de resultados referentes a cáncer de hígado se realizó una nueva búsqueda con los mismos límites que la anterior: “((prostaglandin e2[Title]) AND hepatocellular carcinoma[Title])”. Se obtuvieron dos resultados que se incluyen en la revisión.

Criterios de inclusión y exclusión: Se han incluido todo tipo de documentos de asociaciones de profesionales, artículos de revisión, ensayos clínicos con

independencia de si hallaron resultados significativos o no. No se excluyó ningún tipo de estudio.

Extracción de datos: De los artículos de los que se han extraído conclusiones o datos se ha revisado el texto completo.

Análisis de los datos: La presentación de los datos se ha llevado a cabo de forma redactada con el objetivo de que su lectura apporte la suficiente información sobre qué influencia ejerce de la PGE2 en el cáncer, a través de qué vías lo hace y que nuevas posibilidades terapéuticas nos ofrecen estos datos.

5. Resultados

5.1. Regulación de la PGE2 y sus receptores

Los niveles celulares normales de PGE₂ dependen del ratio entre las enzimas de que depende su biosíntesis, COX-2 y PGE sintetasa y la enzima de que depende su degradación, la 15-hidroxiprostaglandin deshidrogenasa (15-PGDH). La sintasa microsomal de PGE₂ puede convertir prostaglandina H₂ (PGH₂) en PGE2. Dos sintetasas citosólicas, las glutation transferasas citosólicas (GSTM 2-2 y GTSM3-3) catalizan la conversión de PGH₂ en PGE2 en el cerebro humano. Hasta hoy se conocen dos sintetasas microsómicas, mPGES1 y mPGES2. La primera con una capacidad catalítica más alta que otras isomerasas de la prostaglandina E, indicando que probablemente juegue un papel clave en la síntesis de PGE2 a partir de PGH2 (1).

15-PGDH, la enzima encargada de la degradación de las prostaglandinas, cataliza la oxidación del grupo 15(S) hidroxilo de la PGE2, que pasa a ser 15-keto PGE2, una molécula no activa. La delección del gen responsable de esta enzima, en ratones, incrementa la concentración tisular de PGE2. Aunque la 15-PGDH puede relacionarse con cánceres de próstata sensibles a andrógenos, la pérdida de expresión de esta enzima se correlaciona con la formación de tumores, en cáncer de colorrectal, de pulmón y de vejiga. Los AINEs incrementan la expresión 15-PGDH en cánceres de colon o medulares de tiroides. En conjunto, los estudios muestran que la pérdida de expresión de esta enzima puede contribuir a la progresión tumoral (1).

La PGE2 ejerce sus efectos celulares al unirse a sus receptores afines, denominados EP(1-4) que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G de tipo .El papel central de la PGE2 en la formación de tumores ha sido confirmada a través de exámenes realizados en ratones con delecciones homocigóticas de sus receptores (1).

Los ratones con delección de EP1 y EP4 pero no EP3 resultaron parcialmente resistentes a algunos tipos de cáncer colorrectal. La disruptión de EP2 decrece el número y el tamaño de pólipos intestinales en algunas líneas genéticas de ratón de laboratorio (1).

Además en ratones no modificados genéticamente tratados con un antagonista del receptor EP1 disminuyó la incidencia de criptas aberrantes (lesiones precursoras de cáncer colorectal) y disminuyó la incidencia de pólipos un 57%, en ratones tratados con antagonistas del receptor EP1 y del EP4 disminuyó un 69% (ambas con respecto a ratones no tratados) (1).

En los tumores mamarios aparecen incrementados los receptores EP1, EP2 y EP4 mientras que los niveles del receptor EP3 se encuentran disminuidos. Un antagonista del receptor EP1 ha mostrado que reduce la carga tumoral en modelos de cáncer de mama inducido en ratas (1).

Otros estudios muestran que la activación del receptor EP3 es necesaria para la angiogénesis y el crecimiento de en tumores pulmonares. En el futuro será importante determinar el perfil de cada cáncer humano con respecto a estos receptores y examinar si los AINEs pueden modular su expresión de la PGE2.

En conjunto, estos hallazgos pueden darnos una base lógica para invertir en el desarrollo de antagonistas de estos receptores EP que puedan proporcionarnos una alternativa a los inhibidores selectivos de la COX2 (1).

5.2. Vías comunes de carcinogénesis

5.2.1. Vía del Factor de Crecimiento Epidérmico

Tanto la vía de la COX2 como la del factor de crecimiento epidérmico (EGF) están activadas en la mayoría de cánceres humanos. Se ha observado que la expresión forzada de la COX2 en células de cáncer colorrectal humano estimula la proliferación celular a través de la inducción del EGF indica que es probable que exista una interacción de ambas vías. Se ha demostrado que la PGE2 puede activar el EGF, lo cual resulta en la estimulación de la migración de células a través de un incremento de la señalización de PI3K-Akt (reguladores del ciclo celular) en células de cáncer colorrectal. Como la expresión del EGF se correlaciona directamente con la capacidad que tienen las células de cáncer colorrectal para metastatizar al hígado, es posible que la inhibición de tanto la tirosina quinasa del EGF como la COX2 a dosis bajas podría producir una sumación de efectos que bloquearan la propagación de la enfermedad metastática. Además, estudios preclínicos apoyan la hipótesis de que tratamientos conjuntos con AINEs e inhibidores de la tirosin quinasa del

EGF serían más efectivos que cualquiera de ellos por separado en diversos modelos. En las células de carcinoma colorrectal bloquear tanto la COX2 como la vía HER2/neu reduce sinérgicamente el crecimiento tumoral. En estudios de laboratorio la combinación de un inhibidor selectivo de la COX2, un inhibidor de la tirosin quinasa del EGF y un constructo de quinasa de la proteína A redujeron marcadamente la proliferación y la angiogénesis en células de cáncer de colon y de mama. De la misma manera, tratamientos combinados de ambas vías disminuyen significativamente la formación de pólipos en ratones *Apc min*, cuya deficiencia está relacionada con el aumento de la actividad del EGF en los enterocitos. Por lo tanto consideramos esencial examinar el uso de inhibidores selectivos de la COX2 junto con inhibidores de la tirosina quinasa del EGF en ensayos clínicos (1).

5.2.2. Vía del receptor nuclear

El factor de proliferación de peroxisomas PPAR δ , también conocido como PPAR β , es un factor nuclear de transcripción activado por ligandos que forma parte de la superfamilia de receptores nucleares de hormonas. Los datos publicados indican que el PPAR δ/β tiene un importante papel en la regulación del metabolismo de las grasas, inhibiendo la aparición de obesidad tanto de origen genético como las provocadas por dietas altas en grasas y disminuyendo el aumento de peso y la resistencia a la insulina en ratones sometidos a dietas altas en grasas. Sin embargo, PPAR δ ha sido identificado como un objetivo directo de la transcripción de la vía APC/ β -catenina/Tcf. Recientes hallazgos muestran que la PGE2 fomenta la actividad de PPAR δ lo cual aumenta la supervivencia de las células tumorales. La PGE2 activa al PPAR δ a través de la vía PI3K-Akt. Lo que es más importante, se ha demostrado que la PGE2 aumenta la supervivencia de las células epiteliales intestinales y el crecimiento de los adenomas colorrectales en ratones *Apc^{min}*, pero no en ratones que también sean deficientes para PPAR δ , indicando que el PPAR δ es un mediador necesario en el crecimiento tumoral dependiente de la actividad de la PGE2, congruentemente con esto un agonista selectivo de PPAR δ también acelera el crecimiento tumoral en ratones *Apc^{min}* mediante la inhibición de la apoptosis de las células tumorales. Estos resultados nos invitan a considerar el desarrollo de antagonistas del PPAR δ que podrían ser

utilizados en la prevención y el tratamiento del cáncer y nos advierten contra la utilización de agonistas de PPAR δ en el tratamiento de la dislipemia, la obesidad y la resistencia a la insulina (1).

5.2.3. Vía Ras-MAPK

El Ras es un oncogén que se encuentra activado en una amplia variedad de lesiones malignas en humanos. Este oncogén induce la transformación, la proliferación y la supervivencia celular, mediante la activación de las vías Raf/MEK/ERK y PI3K/Akt. La cascada de quinasa s Ras-MAP es una de las vías de señalización intracelular más importantes para la proliferación celular. La expresión forzada de Ras en modelos con expresión constitucional de este oncogén por mutación o de MEK incrementan la expresión de la COX2 y estimulan la proliferación celular en distintos tipo de cultivos celulares respectivamente. Los AINEs no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX2 inhiben la proliferación y la transformación celular bloqueando la señalización de la vía Ras-MAPK. Se ha reportado que la PGE₂ activa la vía Ras-MAPK que a su vez estimula la actividad de la COX2 y estimula la proliferación de células de cáncer colorrectal. Este hallazgo respalda la existencia de un nuevo mecanismo en el cual la PGE2 derivada de la COX2 autoregula la expresión de la COX2, dependiendo esto de la previa activación de la vía Ras-MAPK por parte de la PGE2 (1).

5.2.4. Factores antiapoptóticos relacionados con la PGE2

La sobreexpresión de la COX2 en las células epiteliales intestinales incrementó su resistencia a la apoptosis y resultó en el incremento de la expresión de la proteína Bcl-2. El rol de la COX2 en la prevención de las apoptosis está probablemente mediado por la PGE2 derivada de la COX2, la cual atenúa la muerte celular inducida por inhibidores selectivos de la COX2. Estos hallazgos han generado un gran interés en identificar los mecanismos por los cuales la PGE2 es responsable de la modulación de la apoptosis. La PGE2 induce la expresión de proteínas anti apoptóticas como la Bcl-2 e incrementa la actividad transcripcional NF κ B, que es un mediador antiapoptótico clave. Como los agentes quimioterápicos y la radioterapia incrementan tanto la expresión de la COX2 como la síntesis de PGE2 en células cancerígenas humanas, una

producción elevada de PGE2 puede incrementarla resistencia a la terapia, ayudando a la supervivencia de las células tumorales. Será importante determinar si los pacientes tratados con diferentes combinaciones de quimioterapia y/o radioterapia y AINEs responden mejor que aquellos que no sean tratados con AINEs. Estudios preliminares sugieren que los inhibidores selectivos de la COX2 pueden incrementar los efectos beneficiosos de la radioterapia (1).

5.2.5. Factores angiogénicos relacionados con la PGE2

Los factores angiogénicos son importantes para el crecimiento y la supervivencia de las células endoteliales, para estimular la migración de células de endotelio vascular y para la formación de capilares. La sobreexpresión de la COX2 en células de cáncer colorrectal induce la producción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF). Los AINEs bloquean la producción de estos factores angiogénicos inhibiendo así el crecimiento tumoral, la migración y la formación de neovascularización. El hallazgo de que la PGE2 puede revertir el efecto antiangiogénico de los AINEs y que la delección en homocigosis del receptor EP2 abolió completamente la inducción del VEGF en pólipos de ratones APC^{Δ716} apoyan la idea de que la PGE₂ tiene un papel importante en la inducción de la expresión de factores angiogénicos dependiente de la COX2. Diversos estudios muestran que la PGE₂ incrementa la presencia de VEGF en cultivos de fibroblastos humanos e incrementa la expresión de VEGF y bFGF a través de la estimulación de la ERK2/JNK1 en las células endoteliales. Los receptores EP2 y EP4 median en la inducción del VEGF en células de cáncer de ovario o de músculo liso de las vías respiratorias. Curiosamente, el VEGF y el bFGF inducen a la COX2 y consecuentemente la producción de prostaglandinas en las células endoteliales, lo cual sugiere que los efectos de la PGE2 en la regulación del VEGF y el bFGF probablemente se vean incrementados por un mecanismo de retroalimentación positiva. Los efectos de la inducción del VEGF por parte de la PGE2 puede proporcionar otra explicación para los efectos secundarios no deseados de los inhibidores selectivos de la COX2 en cuanto a complicaciones cardiovasculares. El VEGF está implicado en la homeostasis cardiovascular.

Por ejemplo, el tratamiento con bevacizumab, un anticuerpo anti VEGF humanizado, ha mostrado únicamente una mejora marginal en la supervivencia de los pacientes de cáncer colorrectal y está también asociado a un incremento del riesgo de hipertensión. Por lo tanto, es importante identificar nuevas dianas moleculares que controlen la angiogénesis asociada a tumores colorrectales. Datos preliminares indican que la PGE2 induce la expresión de quimioquinas proangiogénicas en células de carcinoma colorrectal (1).

5.2.6. Factores mediadores de inmunosupresión relacionados con la PGE2

En el microambiente tumoral la respuesta inmune está modificada de predominantemente Th1 a predominantemente Th2. Los inhibidores selectivos de la COX2 restauran el equilibrio entre Th1 y Th2 que había sido modificado por el tumor y fomentan la respuesta antineoplásica en el cáncer de pulmón y atenúan la propagación metastática del cáncer colorrectal. Estos hallazgos llevaron a extensos esfuerzos para entender cómo la PGE2 regula la inmunosupresión.

La PGE₂ disminuye las citoquinas dependientes de Th1 (factor de necrosis tumoral α, interferón γ, e IL-2) y aumenta las dependientes de Th2 (IL-4, IL-10, e IL-6). La IL-10 es una citoquina inmunosupresora. Además la PGE2 puede modular la función inmunitaria inhibiendo la diferenciación de las células dendríticas, la proliferación de células T y la supresión de la actividad antitumoral de las células natural killer y los macrófagos, también se mostró que la PGE₂ incrementa la acción del factor acelerador del decaimiento lo cual resulta en el bloqueo del complemento C3 en las células de cáncer colorrectal. Por esto los efectos de la PGE₂ en el sistema inmunitario puede permitir que las células neoplásicas eviten su ataque (1).

5.2.7. Quimioquinas relacionadas con la PGE2 y sus receptores

Aunque las quimioquinas juegan un papel fundamental en las respuestas inmune e inflamatoria, estudios recientes indican que tienen también un papel importante en la carcinogénesis. La PGE2 inhibe la producción de quimioquinas CC, la proteína inflamatoria de los macrófagos MIP-1α y MIP-1β, en las células dendríticas a través de su unión con el receptor EP2 y

suprime la producción de quimioquinas CCL5 en macrófagos humanos a través del receptor EP4. Estas quimioquinas son cruciales para la infiltración de macrófagos y linfocitos en el cáncer de mama, cervix, páncreas y gliomas. Además, un reciente estudio mostró que la PGE2 media en la neovascularización inducida por VEGF y bFGF dependientes de CXCR4. El importante rol del CXCR4 para la farmacología del cáncer está basado en los hallazgos de que la activación de CXCR4 está implicado en la estimulación de la migración e invasión de las células de cáncer de mama, próstata, vejiga y páncreas. Estos datos preclínicos indican que las quimioquinas y sus receptores son potenciales dianas terapéuticas para la prevención y el tratamiento del cáncer en relación con la PGE2(1).

5.3. Papel de la PGE2 en distintos tipos de cáncer

5.3.1. Cáncer de pulmón

Las células de cáncer de pulmón no microcítico elaboran PGE2.

Ya que tanto ligandos de PPAR γ como las tiazolidinedionas (TZDs), inhiben el crecimiento de los tumores pulmonares, tanto la rosiglitazona como la pioglitazona inhibieron la producción de PGE2 por una vía COX2 independiente, en células de cáncer de pulmón no microcítico A427 y A549 para definir este mecanismo de supresión independiente de COX2 se examinaron otras enzimas responsables de la síntesis y la degradación de la PGE2 (2).

La expresión de las tres sintetasas de PGE2, mPGES1, mPGES2 y la PGES citosólica, no se mostró disminuida por las TZDs al analizar estos tumores.

La enzima encargada de la degradación de la PGE2, la 15-PGDH se mostró inducida por el tratamiento con TZDs, lo cual fue la causa una supresión significativa de la PGE₂. El estudio de esta vía de supresión mostró que era independiente de PPAR γ y que es posible suprimir la producción de PGE2 por parte de estos tumores mediante un incremento de su catabolismo en lugar de un bloqueo de su síntesis, lo cual nos genera una nueva posibilidad terapéutica que disminuiría la concentración de PGE2 sin modificar las concentraciones de otras prostaglandinas y que no tendría los efectos indeseados de los inhibidores selectivos de la COX2 (2).

EL efecto de la PGE2 en el receptor EP4 estimula la migración de células de cáncer de pulmón A549. El tratamiento con PGE2 aumenta la activación de la tirosina quinasa c-Src y el bloqueo de ésta disminuye la migración de células de cáncer de pulmón mediada por PGE2. Uno de los efectores proximales de este receptor EP4 es la βArrestina 1, la supresión de esta disminuyó notablemente la migración de células tumorales mediada por la PGE2. En conjunto estos datos nos indican que el incremento de la expresión de la PGE2 en el microambiente del tumor pulmonar podría iniciar una reacción en cascada compuesta por EP4, βArrestina1 y c-Src que promueva la migración de células tumorales. La utilización de un ligando antagonista del EP4 podría según esto ser un tratamiento más efectivo en pacientes con estadíos avanzados de cáncer de pulmón (3).

Se propuso la hipótesis de que la acropaquia presente en algunos pacientes con cáncer de pulmón era dependiente de una elevada concentración sistémica de PGE2, un estudio de la concentración los metabolitos de esta en orina mostró que estos niveles eran más altos en estos que en pacientes con cáncer de pulmón pero sin acropaquia. Estos hallazgos subrayan el rol potencial que podría tener la PGE2 en la patogénesis de la acropaquia y además nos permiten diferenciar una subpoblación de pacientes afectos de cáncer de pulmón que podrían beneficiarse más de un tratamiento basado en la inhibición de los efectos de la PGE2 en la progresión de su cáncer de pulmón (3).

Lo macrófagos asociados a tumores (TAM) se dividen en dos tipos M1 y M2, los del tipo M1 inhiben el crecimiento tumoral mientras que los del tipo M2 promueven el crecimiento tumoral y la formación de metástasis. Un estudio en ratones mostró que la diferenciación que se produce en los tumores pulmonares a favor del subtipo de TAM M2 es debida a la acción de la PGE2. La Interleucina 17 también está sobreexpresada en los tumores pulmonares, esta interleucina es la encargada del reclutamiento de macrófagos en los tumores pulmonares y la interacción de ambas conduce a la formación de un microambiente tumoral con gran cantidad de macrófagos predominantemente del tipo M2, lo cual nos indica que esta podría ser una nueva vía mediante la cual la PGE2 promueve el crecimiento de los tumores pulmonares y facilita la propagación metastática de los mismos, el conocimiento de esta vía nos añade una nueva posibilidad en cuanto al desarrollo de nuevos tratamientos del

cáncer de pulmón reduciendo la concentración de macrófagos M2 en los mismos (4).

El receptor nicotínico α 7 (α 7-nAChR) es un importante mediador de la señalización colinérgica en las células tumorales, su actividad se encuentra inducida por la PGE2 en las células de cáncer de pulmón no microcítico. Esto lleva a una inducción del crecimiento tumoral, es dependiente de la unión de la PGE2 a su receptor EP4 que induce la expresión de quinasas c-Jun N-terminal y del gen promotor de la actividad del α 7-nAChR. Esto revela una relación entre los prostanoides y la actividad colinérgica en los tumores pulmonares. Estudios actuales {Zhong 2015} demuestran que ambos juegan papeles importantes en el crecimiento tumoral, su progresión y su metastatización. La nicotina, la sustancia activa más importante presente en el humo del tabaco, estimula el crecimiento de los tumores pulmonares a través de señales mediadas por el (α 7-nAChR), inhibidores de este han demostrado disminuir la tumorogenicidad e inhibir la angiogénesis en estudios en modelos ortotópicos de cáncer de pulmón no microcítico humano en ratones.

Existe evidencia de la relación de entre los prostanoides y la actividad colinérgica en los procesos tumorales pulmonares, la nicotina induce la expresión de la COX2 y la producción de PGE2, parcialmente a través de α 7-nAChR, y un bloqueo de la COX2 previene el crecimiento tumoral y la angiogénesis mediados por la nicotina. Derivados de la nicotina han mostrado inducción de la COX2 y la proliferación de células cancerosas en el estómago, lo cual podía ser bloqueado por un inhibidor del α 7-nAChR. Estudios en cáncer de pulmón muestran que la PGE2 podría estimular el crecimiento tumoral a través del α 7-nAChR, ya que un bloqueo de este disminuyó significativamente el crecimiento tumoral mediado por PGE2, un factor clave de esta relación resultó ser el factor de transcripción c-Jun ya nombrado anteriormente. Esta relación podría ser utilizada para hallar un fármaco que inhibiera ambas vías de promoción de tumores pulmonares (5, 6).

La *Dioscorea japonica* es una especie de ñame silvestre perteneciente a la familia de las dioscoreáceas nativa de Japón. Sus tubérculos son comestibles y son ricos en carbohidratos, aminoácidos esenciales, vitamina C, minerales y componentes fisiológicamente activos como la mucina, polisacáridos y saponinas esteroideas. Esta planta ha demostrado ser protectora de la mucosa

gástrica, sin embargo otros posibles efectos fisiológicos beneficiosos aún no han sido aclarados. Se ha estudiado su efecto sobre la regulación de la expresión de la COX2 y la mPGES1 y por tanto sobre la regulación de la síntesis de PGE₂ lo cual podría ejercer efectos antitumorales en las células cancerígenas pulmonares. En estudios con extracto de *Dioscorea japonica* (DJE) se muestra una supresión de la expresión de COX2 y MPGES1 dosis dependiente, mostrando un reducción significativa de la PGE2, esto es interesante dado que aunque muchas otras sustancias fitoquímicas disminuyan la expresión de la COX2 el efecto supresor de la mPGES1 es muy poco frecuente y hasta ahora solo ha sido demostrado en este extracto y en el sulforafano. Este efecto del DJE podría ser debido a la acción de la diosgenina, un espirostano presente en este extracto. Hay estudios que ponen en evidencia su efecto disminuyente de la concentración de PGE2 en cáncer de mama, donde además induce la apoptosis en células HepG2+ y HEL+, en estudios de cáncer colorrectal en ratones la diosgenina también ha mostrado un efecto anti-inflamatorio y una disminución de la carcinogénesis. Estos datos nos aportan claves para posibles medidas dietéticas que podrían ser utilizadas para disminuir la incidencia de cáncer mediado por PGE₂ (7).

5.3.2. Cáncer gástrico

La expresión de la COX2 está incrementada en los tejidos de cáncer gástrico, así como la mPGES1, la COX1 sin embargo no se encuentra inducida, y la actividad de la 15PGDH se encuentra disminuida. Todo esto lleva a un incremento de la concentración de PGE2. (1) La COX2 y su producto, la prostaglandina E₂ juegan un papel crucial en la génesis del microambiente inflamatorio presente en tejidos tumorales. Se ha demostrado que la interacción entre esta y la vía TLR/MyD88 es necesaria para la creación un microambiente inflamatorio que es fundamental en la aparición del cáncer gástrico (8).

El cáncer gástrico está fuertemente relacionado con la infección por *Helicobacter pylori*, la cual estimula la respuesta inmune a través de receptores de tipo toll induciendo la vía de la COX2-PGE2 a través de factor nuclear de activación kB, el análisis de esta vía muestra que está significativamente activada en el cáncer gástrico de tipo tubular y que sus niveles basales están también aumentados en otros tipos de cáncer gástrico (8,9).

Esta vía juega un importante papel en la persistencia de la pluripotencialidad, con la expresión de marcadores de células madre incluyendo CD44, Prom1 y Sox9, los cuales están inducidos tanto en la gastritis como en los tumores gástricos a través de un mecanismo dependiente de la vía COX2/PGE₂. Es posible que la vía que genera especies reactivas del oxígeno a través del complejo NOX1 sea el mecanismo clave que relaciona la vía COX2/PGE2 con la regulación de células madres cancerígenas (8,9).

La disrupción de Myd88 resulta en la supresión del microambiente inflamatorio de los tumores gástricos, incluso cuando está activa la vía COX2/PGE2. Esto indica la necesidad de la interacción de ambas vías para la respuesta inflamatoria hallada en los tumores gástricos, además, la vía TLR2/MyD88 juega un papel fundamental en la conservación de la pluripotencialidad tanto en células normales como en las tumorales. De acuerdo con estos datos un fármaco que tuviera como diana ambas vías podría ser efectivo tanto en la prevención como en el tratamiento de este tipo de cáncer (8).

La inflamación crónica ha sido implicada en la etiología del cáncer gástrico mientras que los inhibidores de la COX reducen el riesgo de padecerlo. La PGE2 es un importante mediador de inflamación, cuya concentración además se reduce con el uso de inhibidores de la COX , para ver si existe una relación entre esta y el cáncer gástrico se cuantificó su metabolito en orina (PGE-M) en un estudio de cohortes en mujeres de Shanghai en el que se compararon 153 pacientes con cáncer gástrico y 153 controles. Los resultados sugieren que existe una asociación entre los niveles altos del metabolito de PGE2 en orina y el riesgo de padecer cáncer gástrico. Es probable que la cuantificación de PGE-M pueda servir como marcador tanto de inflamación como de un incremento de la actividad de la COX2, que estaría asociada a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico (10).

5.3.3. Cáncer de páncreas

En el cáncer de páncreas la determinación de los niveles de PGE2 ha demostrado ser una buena herramienta diagnóstica a la hora de realizar precozmente el diagnóstico diferencial de una lesión mucinosa conocida.

Niveles elevados de PGE2 nos indicarían que estamos ante una neoplasia papilar intraductal mientras que niveles bajos de PGE2 hablarían a favor de la presencia de una neoplasia quística (11).

Pese a que las neoplasias pancreáticas pueden carecer de expresión de enzimas COX existe evidencia de que en estos casos podrían tomar la PGE2 de los fibroblastos del tejido del estroma pancreático, estos fibroblastos, denominados células estrelladas pancreáticas, promueven la progresión del cáncer de páncreas y aumentan su invasividad y además protegen a las células tumorales contra la apoptosis inducida por la radiación y la gemcitabina. Otras células como los macrófagos las células dendríticas y los linfocitos, que infiltran el tejido del carcinoma pancreático participan activamente en la formación del medio celular y de citoquinas presente en el tumor. La actividad de estas células es rápidamente inhibida por el efecto tolerogénico del microambiente tumoral, para lo cual la PGE parece tener un papel fundamental. Además la PGE2 está involucrada en la inducción del fenotipo semimaduro de las células dendríticas, en el cual no presentan función como células presentadoras de antígenos. Así los tumores pancreáticos utilizan el estroma a su favor mediante la acción inmunosupresora de la PGE2 (11).

La inflamación crónica del páncreas, pancreatitis crónica, también ha sido asociada con un mayor riesgo de padecer cáncer de páncreas (12).

Para estudiar la asociación entre la PGE2 y el riesgo de cáncer de páncreas se realizó un estudio de cohortes en Shangai en el cual se aparearon 200 casos de adenocarcinoma ductal de páncreas con 200 controles sanos, con la misma edad y sexo en ambos, y se cuantificaron mediante un espectrofotómetro los niveles del metabolito de la PGE2 en orina, el PGE-M (12).

Los resultados sugieren que puede haber una asociación entre niveles elevados de PGE-M en orina y el riesgo de padecer adenocarcinoma ductal de páncreas, lo que puede hacer de este parámetro una buena fuente de información inocua sobre el riesgo de padecer cáncer de páncreas (12).

5.3.4. Cáncer de próstata

Recientes estudios han informado de un índice de conversión del Ácido araquidónico en PGE2 10 veces mayor al normal en los tejidos tumorales prostáticos, esto ha sido relacionado con el crecimiento y la neovascularización

de tumores de próstata. También se muestran niveles 2,5 veces mayores de PGE₂ en cánceres invasivos que en cánceres no invasivos. (13) También se ha evidenciado que la PGE2 estimula el crecimiento de los tumores prostáticos y que la inhibición de la PGE2 induce la apoptosis de las células tumorales (14). En cuanto al mecanismo por el cual observamos esto se ha estudiado la activación por parte de la PGE2 del receptor del factor de crecimiento epidérmico y la integrina β3 a través de vías dependientes de los receptores EP2 y EP4, que llevan a la activación de la proteína activadora 1 (AP1), la sobreexpresión de tanto la integrina β3 como el EGF se asocian a un peor pronóstico en el cáncer de próstata. Además la PGE2 induce la activación del factor de transcripción activador 4 (ATF4) y estimula la interacción de estas dos vías. Lo cual lleva a un incremento en la expresión del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa y del VEGF lo cual regula la motilidad de las células tumorales prostáticas. Estudios en vivo han revelan que la PGE2 induce la angiogénesis en los tumores de próstata a través de sus receptores EP2 y EP4, y que bloquear estos receptores podría ser una herramienta terapéutica útil en el manejo del cáncer de próstata que evitara los efectos indeseados de los inhibidores selectivos de la COX2 (13).

La falta de una presentación correcta de los antígenos tumorales puede llevar a una incapacidad del sistema inmunitario para destruir estas células. Las células dendríticas (DCs) juegan un importante papel en la presentación de antígenos, DCs cargadas de antígeno tumoral han sido utilizadas con éxito como vacunas para inducir una respuesta inmunitaria frente al cáncer, las DCs maduras tienen una mayor capacidad de presentación de antígenos que las inmaduras, esto ha llevado a utilizar diferentes estrategias para inducir su maduración. La combinación de PGE2, junto a OK432 e interferón α ha demostrado ser un potente estimulador de la maduración de las DCs y por tanto un importante elemento en la preparación de este tipo de vacunas. (14)

Varios estudios muestran el importante rol de la PGE2 en el metabolismo óseo y en la metastatización ósea del cáncer de próstata, interaccionando con las vías reguladoras óseas como el sistema RANK/RANKL/OPG o la vía Wnt. Las metástasis óseas son las más frecuentes en el cáncer de próstata y el 90% de los pacientes que murieron de cáncer de próstata refractario al tratamiento

hormonal las padecieron. Hasta el 100% de estos pacientes sufrió algún tipo de efecto óseo de su cáncer de próstata (15).

Una alta concentración de PGE2 estimula la osteoclastogénesis vía RANK/RANKL/OPG e inhibe la osteoblastogénesis vía Wnt, inversamente una baja concentración de PGE₂ produce el efecto opuesto. Los efectos que el bloqueo de la PGE2 tienen en el aumento de la apoptosis de las células tumorales del cáncer de próstata podrían estar directamente relacionados con el microambiente óseo que le rodea más que con un control directo de las células tumorales (15).

Altas dosis de PGE2 en las fases iniciales osteolíticas de las metástasis del cáncer de próstata, induciendo la activación de los osteoclastos mediante la inducción de RANKL en los osteoblastos. Por el contrario, en fases más avanzadas de la enfermedad metastática del cáncer de próstata bajas dosis de PGE2 pueden activar la osteoblastogénesis a través de la vía Wnt. (15)

El fenotipo de estas metástasis óseas dependerá pues de efectos dosis dependientes de la PGE2 sobre las vías RNK/RANKL/OPG y Wnt (15).

Así pues nos hallamos ante un efecto bifásico de la PGE2 sobre las metástasis óseas, y por tanto la aproximación terapéutica dependerá también de la fase. La neutralización de la PGE2 o sus receptores durante la fase inicial osteolítica puede suprimir la diferenciación de los osteoclastos y la inducción RANKL de los osteoblastos, mientras que en la fase osteoblástica podría ser perjudicial porque los bajos niveles de PGE2 inducen la osteoblastogénesis. En esta fase más avanzada habría que tomar el bloqueo de la vía Wnt/β-catenina como diana terapéutica (15).

Cómo medidas dietéticas frente al cáncer de próstata hallamos un estudio reciente que muestra una disminución significativa de la concentración de PGE2 (de en torno a un 80%) en los tumores de próstata de ratones xenógrafos mediante el aumento de la ingesta de ácidos grasos omega 6 con respecto a la ingesta de ácidos grasos omega 3 en la dieta (16).

5.3.5. Cáncer de piel

Una de las características más comunes de la exposición de la piel a la radiación ultravioleta es la inflamación, un factor que contribuye a la génesis de tumores y que está relacionada con la presencia de PGE2 (17).

En modelos de cáncer de piel en ratones la deficiencia de COX2 se mostró como un factor protector contra la aparición de tumores no melanocíticos inducidos por la radiación UV o productos químicos y la sobreexpresión de esta como factor que aumenta el riesgo de padecerlos. Los estudios actuales muestran que los receptores EP1, EP2 y EP4 están involucrados en estos procesos, pero no EP3 y que los resultados dependen del nivel de síntesis de PGE2 y el nivel de expresión de sus receptores (17).

Estas vías también realizan funciones fisiológicas en la piel, por lo que habría que estudiarlas a fondo antes de poder usarlas como dianas terapéuticas contra el cáncer de piel no melanocítico (17). Por ejemplo el EP1 está implicado en la movilización del calcio intracelular en la piel de manera fisiológica y asociado a la diferenciación de los queratinocitos y su bloqueo inhibe la formación de corneocitos, estas células son esenciales para la función barrera de la piel, y además está relacionado con el de cáncer de piel de los subtipos escamoso y bien diferenciado mientras que el EP2 está relacionado con la proliferación de queratinocitos dependiente de EP2. (18) Pese a esto podemos ya identificar la inhibición de las vías PI3K/AKT, MAPK o c-Scr, como dianas viables (17).

La interacción entre EP1, EP2 y EP4 con el EFGR y el hecho de que este esté también implicado en la proliferación, supervivencia, invasión, neovascularización y metastatización de células tumorales, lo cual está asociado al desarrollo del tumor, hacen de esta interacción una diana interesante para un posible tratamiento del cáncer de piel (17).

5.3.6. Cáncer de mama

Tanto la sobreexpresión de laCOX2 como los niveles elevados de EPG2 han sido relacionados con el cáncer de mama. El estudio del efecto que produce la PGE2 en los tumores de mama es complejo dado que hay que estudiar su interacción tanto con las células cancerosas como con el estroma y también su interacción con el sistema inmunitario, para esto va a ser necesario apoyarse en nuevos agonistas y antagonistas selectivos de cada receptor en concreto (19).

Estudios en ratones con deficiencia de COX2 ha demostrado que esta es necesaria para el crecimiento ortotópico y la colonización extrapulmonar de las

células de cáncer de mama pobremente diferenciado y que esto podría deberse a que la PGE2 producto de esta induce la vía Wnt que forma LEf1, un factor de transcripción que aumenta la oncogenicidad en la mama y otros tejidos y que se ha demostrado que aumenta la invasividad del cáncer de mama, lo cual se respalda por estudios que determinan que aumenta la invasión endotelial en canceres de otras localizaciones. Bloquear en algún punto la vía que lleva hasta LEF1 podría reducir la invasividad de los canceres de mama (20, 21).

La PGE2 inhibe la liberación de CXCL9, una quimioquina atrayente de células T, y CXCL10, otra quimioquina atrayente de varias células del sistema inmune, inducida por el interferón y en las células de cáncer de mama Los inhibidores no selectivos de la COX aumentan su secreción, y por tanto bloquean esta vía de inmunosupresión que facilita el crecimiento de los tumores de mama evitando su infiltración por parte de células del sistema inmunitario. Los inhibidores selectivos de la COX2 no son tan efectivos, ya que inhiben la liberación del ligando CXCR3. La concentración de estas quimioquinas es inversamente proporcional a la expresión de la COX2 por lo que podemos afirmar que es esta la vía por la que se bloquea su liberación pese al hallazgo paradójico de que los inhibidores de la COX2 no sean efectivos en la reversión del efecto de esta (22).

La PGE2 contribuye a aumentar la capacidad metastática de los tumores de mama, su inhibición o el bloqueo de su receptor EP4 reducen esta capacidad por un mecanismo dependiente de las células Natural Killer (NK). Tanto la PGE2 exógena como la producida por el propio tumor muestran efectos inhibidores de las funciones de las células NK, como son su capacidad de migración, de producir efectos citotóxicos y de secretar interferón γ. La capacidad de la PGE2 para inhibir las funciones de las células NK está mediada por los receptores EP2 y EP4 y, en experimentos en ratones, es más notable en modelos con cáncer de mama que en modelos sanos, por contra se mostró que las células NK de modelos de cáncer de mama en ratones tienen más tendencia producir factor de necrosis tumoral α en respuesta a PGE2 que en modelos sanos. La frondosina A un antagonista del receptor EP4 inhibe la formación de metástasis en cáncer de mama por un mecanismo dependiente de las células NK y protege a la función de producción de interferón γ de las

células NK frente a la PGE2 siendo este fármaco un buen candidato a estudio para el tratamiento del cáncer de mama, y siendo interesante la búsqueda de un inhibidor común para EP4 y EP2 (23).

El factor 5 Kruppel-like (KLF5) es una proteína relacionada con el EGF específicamente expresada en los canceres de mama sin receptores α de estrógenos. Aunque sabemos que el KLF5 fomenta la progresión, supervivencia y la aparición del cáncer de mama, el mecanismo subyacente es todavía desconocido. Se ha sugerido que este mecanismo podría estar relacionado con la PGE2, dado que los niveles de mPGES1 se modifican con la supresión o sobreexpresión de KLF5, ya que el KLF5 está ligado al gen promotor de la mPGES1 en las células de cáncer de mama. También se ha demostrado que la expresión de mPGES1 está positivamente correlacionada con la aparición del subtipo triple negativo de cáncer de mama, negativo para receptor de estrógeno α, receptor de progesterona y HER2, lo cual está asociado a cáncer de mama de peor pronóstico. Estos hallazgos determinan la importancia que la mPGES1 puede tener tanto como marcador pronóstico como en el papel de posible diana terapéutica en el cáncer de mama (24).

La obesidad es un factor de riesgo de padecer cáncer de mama y está asociado con un peor pronóstico de este, especialmente del subtipo positivo para receptor de estrógenos α de mujeres postmenopáusicas. Esto puede ser debido a un aumento de la producción de PGE2, dependiente de un aumento de la expresión de COX2, que resulta en una mayor expresión de aromatasa por parte de los adipocitos. Estudios en modelos de pacientes obesos en laboratorio muestran una fuerte evidencia de que la obesidad favorece la aparición de cáncer de mama con respuesta a hormonas en pacientes postmenopáusicas mediante una elevación de la expresión local de aromatasa. La interleucina 6, asociada a la obesidad, aumenta la expresión de COX2 en las células tumorales y la producción de PGE2, lo cual resulta en niveles más altos de expresión de aromatasa y el subsiguiente aumento de la actividad y la proliferación de células receptor α positivas de cáncer de mama. Estos hallazgos permiten proponer un tratamiento con una combinación de inhibidores de la aromatasa y la PGE2 en los pacientes obesos, postmenopáusicos con cáncer de mama (25).

El p53, puede prevenir la hiperplasia y la displasia del cáncer de mama estrógeno dependiente mediante la inhibición de la expresión de la aromatasa, (**Imagen 9**) que transforma andrógenos en estrógeno, en los adipocitos del estroma de la mama. La expresión de p53 es por tanto un importante indicador de la producción local de estrógenos en la mama. La actividad de p53 está a menudo disminuida en los tumores mamarios, lo cual lleva a una proliferación celular no controlada.

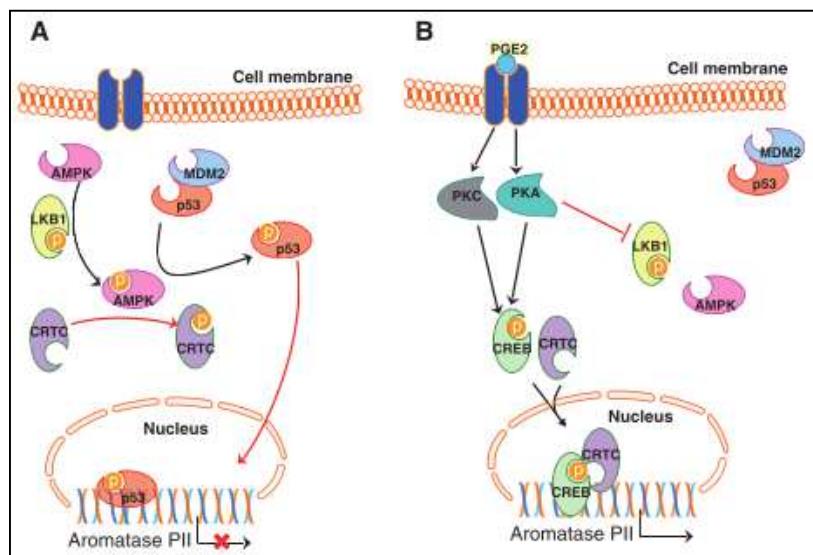


Imagen 9. Regulación de la aromatasa por el p53

En el 30% de los cánceres de mama se halla una mutación esporádica del gen TP53 y en otros muchos la expresión de p53 está disminuida por otras vías. Sin embargo suele haber mutaciones de TP53 en los estromas de los adipocitos mamarios, en los cuales la expresión de p53 se halla disminuida por otras causas, como puede ser el aumento de la actividad de la PGE2 anteriormente descrito. La PGE2 disminuye la fosforilación de p53, lo cual disminuye su actividad. Por el contrario la estabilización de p53 inhibe el aumento de la expresión de la aromatasa mediada por PGE2 (26).

El estudio de los niveles de PGE-M en pacientes de cáncer de mama demostró una asociación positiva de aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes postmenopáusicas sin sobrepeso y con niveles altos de PGE-M en orina. Por el contrario no se encontró una asociación significativa en los estudios realizados en mujeres con sobrepeso o mujeres premenopáusicas. Esto nos indica que el PGE-M es un prometedor biomarcador para identificar a

mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama en un corto período de tiempo (27).

5.3.7. Cáncer colorrectal

La PGE2 estimula el crecimiento de las células epiteliales colónicas. El uso de AINEs se ha mostrado eficaz en el tratamiento del CCR lo cual nos dice que la COX1 y/o COX2 deberían estar involucradas de alguna manera en el proceso. A pesar de esta apreciación los mecanismos moleculares por los cuales apreciamos este efecto todavía no han sido suficientemente estudiados y los estudios sobre la mitogenicidad de la PGE2 arrojan resultados discrepantes. Se ha propuesto que la acción mitogénica de la PGE2 a bajas dosis depende de la vía de las proteínas G a través del receptor EP3, mientras que a altas dosis una segunda vía dependiente de AMP cíclico (AMPc) entra en juego dando lugar a resultados en los que parece que la PGE2 no favorece la mitogenicidad o incluso en algunos casos que tiene acción antiproliferativa, lo cual se respalda por estudios que describen aumentos en la mitogenicidad tras reducir la concentración de AMP cíclico, esto podría explicar el porqué de los resultados incongruentes que arrojan algunos estudios. Congruentemente, los agonistas de EP3 muestran un fuerte efecto mitogénico, además estos disminuyen la concentración de AMPc. Las proteínas G activadas en este caso por EP3 tienen más efectos mitogénicos en los fibroblastos y las células epiteliales no dependientes de AMPc, por ejemplo activando la vía Ras/Erk este efecto aunque presente en los CCRs, es menos importante en ellos que en canceres de otras localizaciones (28).

La inhibición de la COX2 y por tanto de la producción de PGE2 mediante AINEs reduce la progresión del cáncer colorrectal (CCR). La inhibición de la aldosa reductasa (AR) previene la sobreexpresión del FGF y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) mediada por la síntesis de PGE2 en las células de CCR. La inhibición de la AR actividad inducida por la COX2 sobre los factores de crecimiento y disminuye la activación del factor nuclear κB, la proteína quinasa C y la fosforilación de la proteína quinasa β2, así como el crecimiento de las células Caco 2 (Una línea celular heterogénea de células de adenocarcinoma colorrectal de tipo epitelial humano) sin tener efectos sobre la actividad de la COX1. Estudios en vivo mostraron que el bloqueo de la AR

mediante RNA en ratones sin pelo con células de adenocarcinoma de colon paró completamente la progresión del tumor. Estas observaciones sugieren que la AR es un mediador necesario de los cambios inflamatorios causados por la citotoxicidad inducida por factores de crecimiento, cuya concentración está aumentada por la PGE2, y el crecimiento de las células Caco 2. Indicando que la inhibición de la AR podría ser utilizada como medida terapéutica contra la progresión del CCR sin afectar a la expresión de la enzima constitutiva COX 1 y por tanto evitando gran cantidad de posibles efectos adversos (29).

El estudio comparativo de los niveles de PGE-M en pacientes de CCR y controles demostró una fuerte asociación positiva entre el aumento de este metabolito en orina y el riesgo de CCR. La media de PGE-M en los casos fue un 50% superior en los casos que en los controles y riesgo relativo de padecer CCR si presentaban PGE-M elevado era 2,5 veces mayor que si el PGE-M era bajo. Dada la fuerte asociación presente este podría ser un buen biomarcador del riesgo de CCR (30).

El complejo de unión apical (AJC) es una estructura dinámica responsable de mantener la unión entre los enterocitos, tiene importantes funciones como mantener la polaridad y la integridad y la señalización celular de estos. La alteración de este complejo durante eventos patológicos lleva a una perturbación de la barrera epitelial por disfunción del sistema de adhesión entre las células. Aunque datos clínicos y experimentales evidencian que la PGE2 tiene un importante rol en el fomento de la motilidad celular y la progresión del CCR se sabe poco de cómo desmonta el AJC, un evento que se produce al inicio de la patogénesis de los CCRs. La exposición de células Caco2 a la PGE2 estimula diferentes alteraciones en la distribución de las proteínas del AJC mediadas por EP1 y EP2 y daña barrera epitelial a través de un mecanismo que involucra a la proteína quinasa C y a la claudina1 y afecta a las uniones estrechas entre las células epiteliales de CCR (Caco2) (31).

Un antagonista selectivo del receptor EP4 bloqueó la fosforilación de ERK mediada por PGE2 y la proliferación celular en células HCA7, una línea celular de adenocarcinoma de colon humano que expresa COX2 utilizada para el estudio del papel de esta en el CCR. Se observó que la PGE2 induce la expresión del gen de respuesta a crecimiento temprano 1 (EGR1) que regula la vía ERK1/2 a nivel de la transcripción. El tratamiento con PGE2 induce la

fosforilación de la proteína CREB y la actividad de la luciferasa mediada por CRE en las células HCA7. En definitiva, esta vía de proliferación de CCR podría ser bloqueada por inhibidores selectivos de EP4 (32).

La inflamación es un factor de riesgo bien conocido de cáncer y múltiples patologías predisponen al CCR, incluyendo la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Un aumento de la biogénesis de cuerpos lipídicos ha sido evidenciado en las células asociadas a diversas enfermedades inflamatorias humanas. Los cuerpos lipídicos aparecen como un nuevo tipo de orgánulo dinámico que está involucrado en los procesos de metabolismo de lípidos e inflamatorios. Los sitios más importantes de síntesis de eicosanoides dentro de la célula son el retículo endoplasmático rugoso y las membranas perinucleares, además en se ha descrito la formación de PGE2 en los cuerpos lipídicos en condiciones de inflamación. Se ha descrito un incremento del número de estos en las células tumorales. Los cuerpos lipídicos son fuentes de PGE2 en las células cancerosas según estudios en células Caco2, en las que se muestra una mayor producción de PGE2 que en las células de otras líneas sin CCR. El tratamiento de estas tanto con AAS como con un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos mostró una disminución de la producción de PGE2 lo cual demuestra que los cuerpos lipídicos son estructuras funcionalmente activas en las células de CCR, que están involucrados en la síntesis de PGE2 y por tanto en el desarrollo tumoral y que por tanto pueden estar implicadas en la patogénesis del adenocarcinoma de colon en el cual aparecen cuerpos lipídicos con capacidad para sintetizar PGE2. Así pues la evaluación de los cuerpos lipídicos en tejidos humanos podría ser utilizada como herramienta diagnóstica, para establecer el pronóstico o incluso como posible diana terapéutica de nuevos fármacos, en el contexto del tratamiento del CCR. (33)

La PGE2 es un potente inhibidor de la muerte celular inducida por radiación. La exposición de células de CCR a la radiación lleva a un incremento en la expresión de la CUGBP2. La exposición de células de CCR a la radiación dio como resultado una reducción dosis dependiente del crecimiento tumoral, un incremento la actividad de las caspasas 3 y 9, un incremento de la expresión de Bax y una reducción de la expresión de Bcl2 y Bcl-xL. La exposición a la radiación de células de CCR pretratadas con PGE2 suprimieron la activación de las caspasas e inhibieron la expresión de Bax, además el tratamiento con

PGE2 restableció el crecimiento y la formación de colonias hasta los niveles de los controles no irradiados. La CUGBP2 se hallaba sobreexpresada en las células de CCR sometidas a radiación pero estaba suprimida en el caso de las que habían sido pretratadas con PGE2. La sobreexpresión ectópica de CUGBP2 también se observó que inducía la apoptosis y lo que es más, que revertía el efecto protector del pretratamiento con PGE2. El bloqueo de CUGBP2 mediante RNA restableció el ciclo celular y disminuyó el índice de apoptosis inducidas por la radiación. En conjunto estos datos demuestran que la protección de las células de CCR contra la radioterapia depende al menos en parte de la supresión de la expresión de CUGBP2, dado que la PGE2 está sobreexpresada en muchas lesiones malignas esto muestra que la proteína CUGBP2 podría utilizarse como quimioterápico o como potenciador del efecto de la radioterapia en el CCR y en otros tipos de cáncer, aunque se necesita más evidencia especialmente de estudios in vivo (34).

El gen inducido por tazaroteno 1 (TIG1), es un gen supresor de tumores. Sus dos isoformas (A y B) inhiben el crecimiento celular e inducen la expresión de GRK5 (una proteína que desactiva mediante fosforilación a las proteínas G) en células de CCR. El tratamiento con este gen redujo el crecimiento tumoral inducido por PGE2, la GRK5 estaba sobreexpresada en estas células independientemente de la isoforma de TIG1 utilizada. La expresión de tanto TIG1 A o B o de GRK5 inhiben significativamente la vía β catenina/TCF inducida por la PGE2 así como el AMPc. Es decir que TIG1 suprime las vías Wnt y AMPc estimuladas por PGE2 en las células de CCR.

En conclusión TIG1 inhibe al menos en parte el efecto carcinógeno de la PGE2 en las células de CCR a través del bloqueo de las proteínas G mediante GRK5 (35).

5.3.8. Cáncer de cérvix

El virus del papiloma humano (HPV) es la mayor causa de cáncer de cuello de útero, sin embargo no conocemos todavía cuál es su rol en la carcinogénesis. Las prostaglandinas contribuyen a la carcinogénesis en el cáncer cervical, por eso se ha estudiado el efecto del subtipo E5 de HPV sobre la expresión de la PGE₂. La expresión estable de E5 induce la expresión del receptor de PGE2 EP4 en las células de cáncer de cérvix, y la transfección de E5 con ARN

pequeño de interferencia la disminuye. La expresión del receptor EP4 se encuentra aumentada en los tejidos de cáncer de cérvix humano y EP4 media un incremento inducido por E5 de la formación de nuevas colonias y de la expresión del VEGF. E5 induce la expresión de la COX2 y esta a su vez incrementa la producción de PGE2 y la expresión de EP4. La inducción del EP4 por la PGE2 y E5 fue inhibida por un antagonista de EP4 e inhibidores de la proteína quinasa A. E5 incrementa la expresión de la luciferasa controlada por una variante de CRE del promotor de E4 e incrementa la unión de CREB a oligonucleótidos que contienen este CRE. Se concluye que el HPV E5 induce el receptor EP4 en el cáncer de cuello de útero y que en esta inducción están involucrados el receptor de EGF, la COX2, la PGE2, EP2, EP4, la proteína quinasa A, CREB y CRE (36).

5.3.9. Cáncer de endometrio

La PGE2 puede modular la angiogénesis y la progresión tumoral mediante su receptor EP2. El adenocarcinoma endometrial puede estar expuesto a PGE2 endógena y exógena, presente a altas concentraciones en el plasma seminal. El plasma seminal y la PGE2 inducen un significativo incremento en la expresión de la expresión del FGF2. Estos efectos se inhiben al añadir un antagonista del receptor E2 o inhibidores de la proteína quinasa A, c-Src, EGFR quinasa o ERK. El tratamiento de las células sensibles a EP2 con plasma seminal indujo la acumulación de AMPc la fosforilación de c-Src, EGFR quinasa y ERK a través de la vía del receptor EP2. Finalmente tanto el plasma seminal como la PGE2 incrementaron significativamente la expresión del RNA de FGF2 en los tejidos de adenocarcinoma endometrial a través del receptor EP2. Estos datos subrayan el potencial de la exposición al plasma seminal para favorecer la formación de tumores y la neovascularización de estos en los adenocarcinomas endometriales in vivo (37).

5.3.10. Cáncer de boca

El carcinoma de células escamosas de la boca tiene una llamativa tendencia a migrar y metastatizar. La PGE2 ha sido implicada en la metastatización de otros tipos de cáncer, sin embargo no se conocen sus efectos en el cáncer de boca. La sobreexpresión de COX2 o la PGE2 exógena incrementan la

migración y la expresión de la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM1) en las células de cáncer oral. A través de la utilización de inhibidores y activadores selectivos de los receptores EP se ha descubierto que únicamente EP1 está involucrado en la migración de células de cáncer de boca mediada por PGE2 y en la expresión de ICAM1. Estos efectos fueron atenuados por inhibidores de la proteína quinasa C y c-Src. Además líneas celulares con tendencia a la migración demostraron que las células cuyo índice de migración estaba aumentado mostraban una sobreexpresión de la COX2 y de ICAM1. En conjunto estos resultados indican que la interacción entre PGE2 y EP1 incrementa la migración de células de cáncer de boca a través de un incremento en la producción de ICAM1 a través de la activación de vías dependientes de EP1, PKC, c-SRC, c-Jun y AP1.

5.3.11. Cáncer de hígado

La COX2 se encuentra sobreexpresada en las líneas celulares de carcinoma hepatocelular, comparándola con el tejido hepático normal. Las células de hepatocarcinoma expresan ARN de los cuatro receptores de PGE2, aunque EP2 y EP4 se encuentran sobreexpresados en relación a EP1 y EP3.

La PGE2 estimula significativamente la proliferación celular del hepatocarcinoma de manera dosis dependiente y tiempo dependiente a través de su receptor EP2, mientras que el resto de receptores no modifican el número de mitosis presentes en el tejido de hepatocarcinoma (39).

La PGE2 también está implicada en la invasividad del hepatocarcinoma a través del incremento de la expresión de la integrina b1 y de la migración celular. Este incremento esta mediado por el receptor EP1, que puede llevar a doblar la expresión de la integrina b1 mediante activación de la vía PKC/NF-kB. La unión de la integrina b1 a proteínas de la matriz celular protege a las células de carcinoma hepatocelular de la apoptosis inducida por la quimioterapia (40).

Por tanto se puede considerar que tanto EP1 como EP2 son dos prometedoras dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos que prevengan o traten este tipo de cáncer (39, 40).

6. Conclusiones

Los AINEs y, posteriormente, los inhibidores selectivos de la COX2 han sido publicitados como posibles tratamientos preventivos para el cáncer.

Sin embargo, problemas relativos a su seguridad en tratamientos a largo plazo nos invitan a buscar nuevos fármacos con los mismos efectos pero con menor toxicidad.

Entender los mecanismos moleculares, por los cuales, el bloqueo de la COX-2 es producido por estos fármacos, nos ayudará a identificar nuevas dianas terapéuticas para desarrollar nuevas drogas más seguras que inhiban las mismas vías. Estudios preclínicos muestran que la reducción del riesgo de cáncer producido por AINEs y COXIBs está mediado por la PGE2.

Esto nos indica que los tratamientos que inhiban a la PGE2, disminuyan su concentración o inhiban las vías que esta activa, podrían ser útiles para la prevención y el tratamiento del cáncer. Las enzimas sintetizadoras de PGE2, 15PGDH y los receptores de PGE2 podrían ser algunas de las dianas más interesantes para estos nuevos fármacos, que podrías sustituir a los actuales o permitir que sean efectivas dosis menores de estos que podrían ser lo suficientemente seguras.

En conjunto, estos hallazgos nos invitan a pensar que es posible el desarrollo de fármacos que inhiban la vía por la cual la PGE2 produce sus efectos carcinógenos sin inhibir la acción de la COX2 y únicamente afectando a la parte de la vía que esté implicada en cada tipo de cáncer, dado que hay evidentes dianas terapéuticas para ello.

La ausencia en muchos casos de estudios in vivo y de estudios de la posible toxicidad del bloqueo selectivo de estas vías, no nos permite afirmar todavía que vaya a poder ser un tratamiento seguro para utilizar en la prevención del cáncer, sin embargo, si podemos decir que se trata de una hipótesis muy esperanzadora para hallar un tratamiento lo suficientemente seguro como para poder ser utilizado en la quimioprevención del cáncer, como agente asociado a la quimio o radioterapia o como tratamiento directo para evitar la progresión de múltiples tipos de cáncer.

7. Bibliografía:

1. Wang D. Prostaglandins and Cancer. *Gut*. 2006; 55(1):115–22.
2. Hazra S, Batra RK, Tai HH, Sharma S, Cui X, Dubinett SM. Pioglitazone and rosiglitazone decrease prostaglandin E2 in non-small-cell lung cancer cells by up-regulating 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Mol Pharmacol* 2007; 71 (6):1715–20.
3. Kim J, Lakshmikanthan V, Frilot N, Daaka Y. Prostaglandin E2 Promotes Lung Cancer Cell Migration via EP4- Arrestin1-c-Src Signalsome. *Molecular Cancer Research*. 2010; 8(4):569-577.
4. Kozak KR, Milne GL, Bentzen SM, Yock TI. Elevation of prostaglandin E2 in lung cancer patients with digital clubbing. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(12):1877–8.
5. Liu L, Ge D, Ma L, Mei J, Liu S, Zhang Q, et al. Interleukin-17 and Prostaglandin E2 Are Involved in Formation of an M2 Macrophage-Dominant Microenvironment in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(7):1091–100.
6. Zhong X, Fan Y, Ritzenthaler JD, Zhang W, Wang K, Zhou Q, et al. Novel link between prostaglandin E2 (PGE2) and cholinergic signaling in lung cancer: The role of c-Jun in PGE2-induced α 7 nicotinic acetylcholine receptor expression and tumor cell proliferation. *Thorac Cancer*. 2015; 6(4):488–500.
7. Cho M-R, Han J-H, Lee H-J, Park YK, Kang M-H. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 56(1):49–56.
8. Echizen K, Hirose O, Maeda Y, Oshima M. Inflammation in gastric cancer: Interplay of the COX-2/prostaglandin E2 and Toll-like receptor/MyD88 pathways. *Cancer Sci*. 2016; 107(4):391–7.
9. Itadani H, Oshima H, Oshima M, Kotani H. Mouse gastric tumor models with prostaglandin E2 pathway activation show similar gene expression profiles to intestinal-type human gastric cancer. *BMC Genomics*. 2009; 10:615.

10. Dong L, Shu X, Gao Y, Milne G, Ji B, Yang G et al. Urinary Prostaglandin E2 Metabolite and Gastric Cancer Risk in the Shanghai Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18(11):3075-3078.
11. Grekova SP, Angelova A, Daeffler L, Raykov Z. Pancreatic cancer cell lines can induce prostaglandin e2 production from human blood mononuclear cells. *J Oncol.* 2011; 2011:741868.
12. Zhao J, Wang J, Du J, Xu H, Zhang W, Ni QX, et al. Urinary prostaglandin E2 metabolite and pancreatic cancer risk: Case-control study in urban Shanghai. *PLoS One.* 2015; 10(2):1–10.
13. Jain S, Chakraborty G, Raja R, Kale S, Kundu GC. Prostaglandin E2 regulates tumor angiogenesis in prostate cancer. *Cancer Res.* 2008; 68(19):7750–9.
14. Yoo C, Do HA, Jeong IG, Park H, Hwang JJ, Hong JH, et al. Efficacy of dendritic cells matured early with OK-432 (Picibanil), prostaglandin E2, and interferon-alpha as a vaccine for a hormone refractory prostate cancer cell line. *J Korean Med Sci.* 2010; 25(9):1284–90. Available from:
15. Di Francesco S, Castellan P, Manco R, Tenaglia RL. Reciprocal cross-talk between Prostaglandin E2 and bone in prostate cancer: A current review. *Cent Eur J Urol.* 2011; 64(4):201–4.
16. Kobayashi N, Barnard R, Henning S, Elashoff D, Reddy S, Cohen P et al. Effect of Altering Dietary -6/-3 Fatty Acid Ratios on Prostate Cancer Membrane Composition, Cyclooxygenase-2, and Prostaglandin E2. *Clinical Cancer Res.* 2006; 12(15):4662-4670.
17. Rundhaug JE, Simper MS, Surh I, Fischer SM. The role of the EP receptors for prostaglandin E 2 in skin and skin cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(3-4):465–80.

- 18 . Konger R, Billings S, Prall N, Katona T, DaSilva S, Kennedy C et al. The EP1 subtype of prostaglandin E2 receptor: Role in keratinocyte differentiation and expression in non-melanoma skin cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(4):279-290.
19. Kim S, Taylor JA, Milne GL, Sandler DP. Association between urinary prostaglandin E2 metabolite and breast cancer risk: a prospective, case-cohort study of postmenopausal Women. *Cancer Prev Res*. 2013; Jun 6(6):511-8.
20. Reader J, Holt D, Fulton A. Prostaglandin E2 EP receptors as therapeutic targets in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2011; 30(3-4):449–63.
21. Stasinopoulos I, Greenwood T, Glunde K, Bhujwalla ZM. Prostaglandin E 2 promotes the nuclear accumulation of lymphoid enhancer factor-1 in poorly differentiated breast cancer cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012; 99(1-2):9–14.
22. Bronger H, Kraeft S, Schwarz-Boeger U, Cerny C, Stöckel A, Avril S, et al. Modulation of CXCR3 ligand secretion by prostaglandin E2 and cyclooxygenase inhibitors in human breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012; 14(1):R30.
23. Holt DM, Ma X, Kundu N, Collin PD, Fulton AM. Modulation of host natural killer cell functions in breast cancer via prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4. *J Immunother*. 2012; 35(2):179-88.
24. Xia H, Wang C, Chen W, Zhang H, Chaudhury L, Zhou Z, et al. Kruppel-like factor 5 transcription factor promotes microsomal prostaglandin E2 synthase 1 gene transcription in breast cancer. *J Biol Chem*. 2013; 288 (37):26731–40.
25. Wang X, Docanto MM, Sasano H, Lo C, Simpson ER, Brown KA. Prostaglandin E2 inhibits p53 in human breast adipose stromal cells: A novel mechanism for the regulation of aromatase in obesity and breast cancer. *Cancer Res*. 2015; 75(4):645–55.
26. Bowers LW, Hall G, Hill C, Brenner AJ, Drive FC, Antonio S. Obesity-associated systemic interleukin-6 promotes pre- adipocyte aromatase

expression via increased breast cancer cell prostaglandin E2 production. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 149(1):49–57.

27. Cui Y, Shu XO, Gao YT, Cai Q, Ji BT, Li HL, et al. Urinary prostaglandin E2 metabolite and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014; 23(12):2866-73

28. Löffler I, Grün M, Böhmer FD, Rubio I. Role of cAMP in the promotion of colorectal cancer cell growth by prostaglandin E2. *BMC Cancer.* 2008; 8:380.

29. Tammali R, Ramana K V., Singhal SS, Awasthi S, Srivastava SK. Aldose reductase regulates growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human colon cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66(19):9705–13.

30. Cai Q, Gao YT, Chow WH, Shu XO, Yang G, Ji BT, et al. Prospective study of urinary prostaglandin E2 metabolite and colorectal cancer risk. *J Clin Oncol.* 2006; 24(31):5010–6.

31. Tanaka MN, Diaz BL, de Souza W, Morgado-Diaz JA. Prostaglandin E2-EP1 and EP2 receptor signaling promotes apical junctional complex disassembly of Caco-2 human colorectal cancer cells. *BMC Cell Biol.* 2008; 9:63

32. Cherukuri D, Chen X, Goulet A, Young R, Han Y, Heimark R et al. The EP4 receptor antagonist, L-161,982, blocks prostaglandin E2-induced signal transduction and cell proliferation in HCA-7 colon cancer cells. *Experimental Cell Research.* 2007; 313(14):2969-2979.

33. Accioly MT, Pacheco P, Maya-Monteiro CM, Carrossini N, Robbs BK, Oliveira SS, et al. Lipid bodies are reservoirs of cyclooxygenase-2 and sites of prostaglandin-E2 synthesis in colon cancer cells. *Cancer Res.* 2008; 68 (6):1732–40.

34. Natarajan G, Ramalingam S, Ramachandran I, May R, Queimado L, Houchen CW, et al. CUGBP2 downregulation by prostaglandin E2 protects

colon cancer cells from radiation-induced mitotic catastrophe. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 294(5): 1235–44.

35. Tsai FM, Wu CC, Shyu RY, Wang CH, Jiang SY. Tazarotene-induced gene 1 inhibits prostaglandin E2-stimulated HCT116 colon cancer cell growth. *J Biomed Sci.* 2011; 18(1):88.
36. Oh JM, Kim SH, Lee Y Il, Seo M, Kim SY, Song YS, et al. Human papillomavirus E5 protein induces expression of the EP4 subtype of prostaglandin E2 receptor in cyclic AMP response element-dependent pathways in cervical cancer cells. *Carcinogenesis.* 2009; 30(1):141–9.
37. Battersby S, Sales KJ, Williams a R, Anderson R a, Gardner S, Jabbour HN. Seminal plasma and prostaglandin E2 up-regulate fibroblast growth factor 2 expression in endometrial adenocarcinoma cells via E-series prostanoid-2 receptor-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and extracellular signal-regulate. *Hum Reprod.* 2007; 22(1):36–44.
38. Yang S-F, Chen M-K, Hsieh Y-S, Chung T-T, Hsieh Y-H, Lin C-W, et al. Prostaglandin E2/EP1 signaling pathway enhances intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression and cell motility in oral cancer cells. *J Biol Chem.* 2010; 285(39):29808–16.
39. Zhang, H., Cheng, S., Zhang, M., Ma, X., Zhang, L., Wang, et al. (2014). Prostaglandin E2 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through upregulation of YB-1 protein expression. *Int J Oncol.* 2014; 44(3):769-80
40. Bai X, Wang J, Guo Y, Pan J, Yang Q, Zhang M, et al. Prostaglandin E2 stimulates β 1-integrin expression in hepatocellular carcinoma through the EP1 receptor/PKC/NF- κ B pathway. *Sci Rep.* 2014; 4:6538.

Anexo:

Búsqueda	Nº de resultados	Últimos 10 años
Prostaglandin e2	35516	No
Prostaglandin e2	9381	Si
Prostaglandin e2 + cancer	4237	No
Prostaglandin e2 + cancer	1748	Si
Prostaglandin e2 (título)	7196	No
Prostaglandin e2 (título)	1486	Si
Prostaglandin e2 + cancer (título)	162	No
Prostaglandin e2 + cancer (título)	82	Si
Prostaglandin e2 + cancer (título) (disponible texto completo)	54	Si

Tabla 1. Tabla con los resultados de búsquedas en Pubmed.

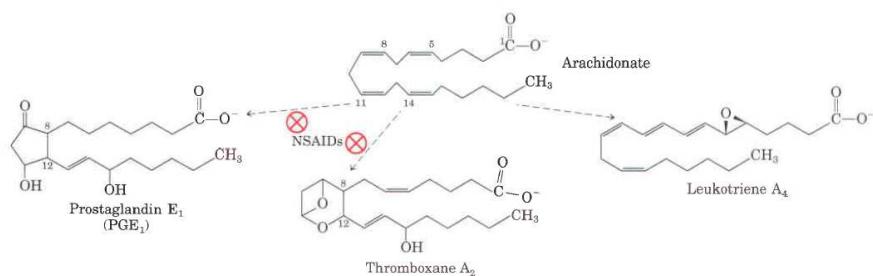


Imagen 1. Formación de prostaglandinas a partir de ácido araquídónico.

Nelson D, Nelson D, Lehninger A, Cox M. Lehninger principles of biochemistry. New York: W.H. Freeman; 2008.

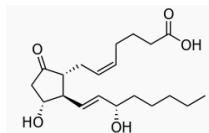


Imagen 2. Prostaglandina E2

Nelson D, Nelson D, Lehninger A, Cox M. Lehninger principles of biochemistry. New York: W.H. Freeman; 2008.

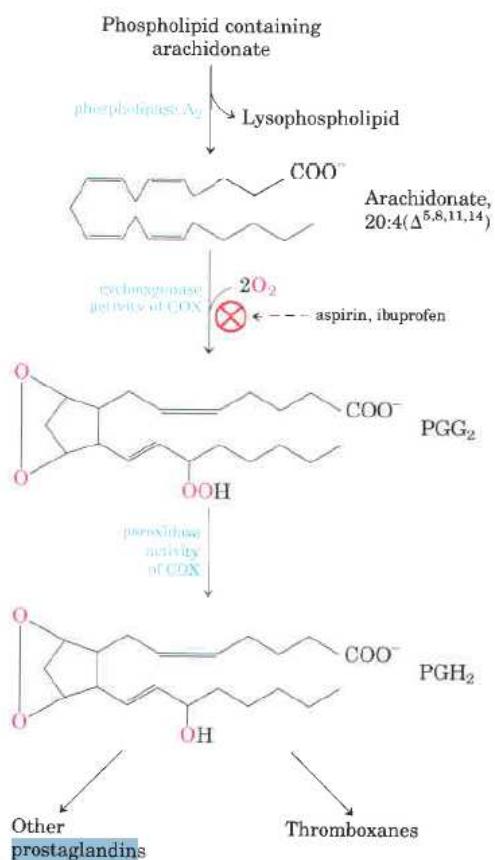


Imagen 3. Formación de prostaglandina H₂

Nelson D, Nelson D, Lehninger A, Cox M. Lehninger principles of biochemistry. New York: W.H. Freeman; 2008.

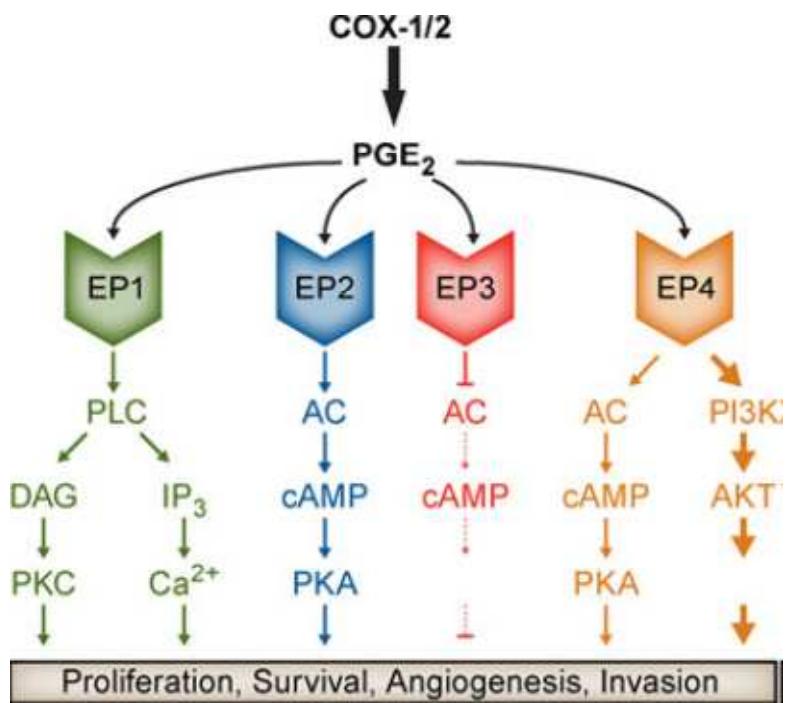


Imagen 4. Receptores de la PGE2

Rundhaug JE, Simper MS, Surh I, Fischer SM. The role of the EP receptors for prostaglandin E 2 in skin and skin cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):465–80.

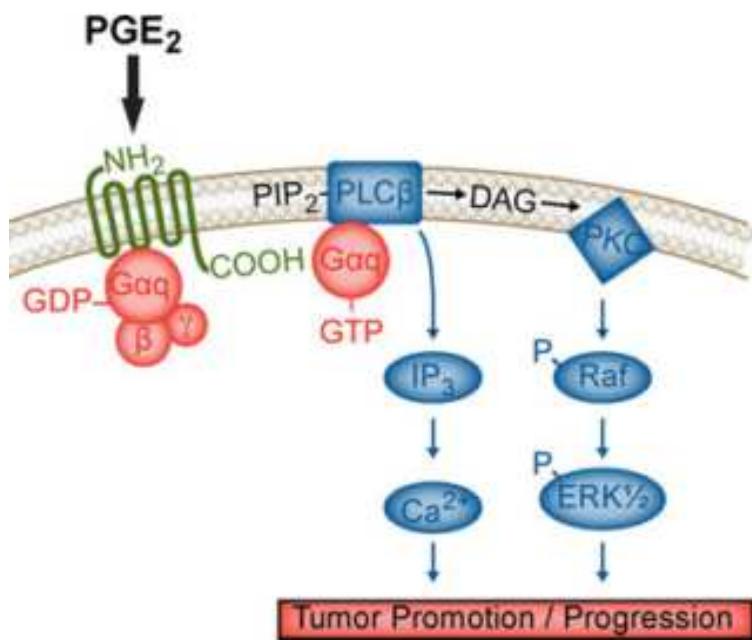


Imagen 5. Vías mediadas por EP1 en queratinocitos.

Rundhaug JE, Simper MS, Surh I, Fischer SM. The role of the EP receptors for prostaglandin E 2 in skin and skin cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):465–80.

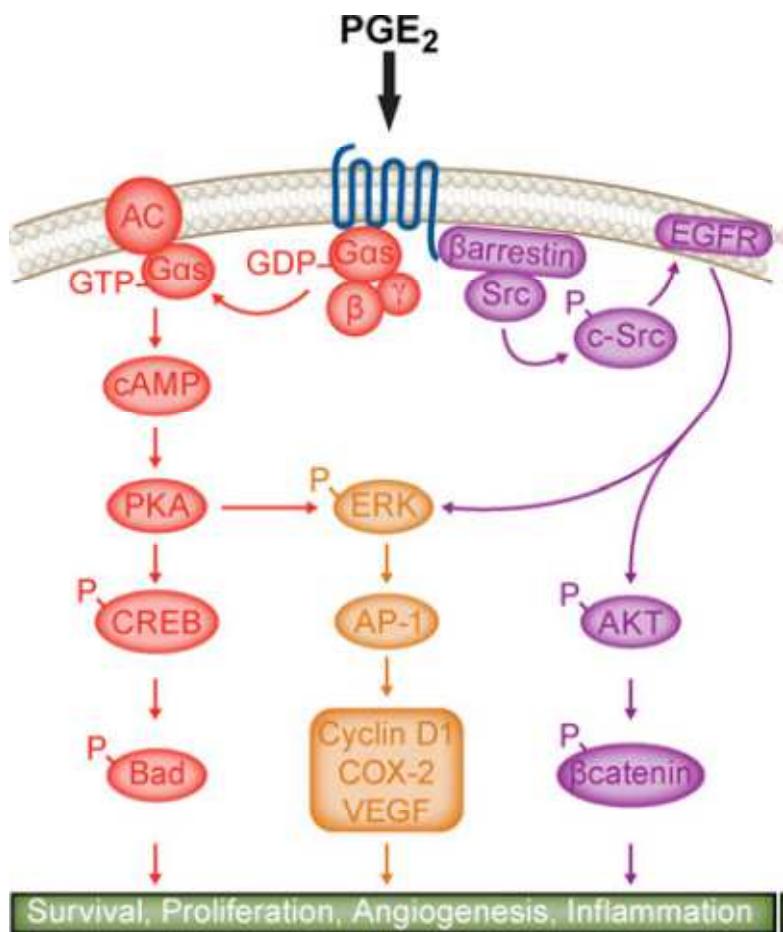


Imagen 6. Vías mediadas por EP2 en queratinocitos.

Rundhaug JE, Simper MS, Surh I, Fischer SM. The role of the EP receptors for prostaglandin E 2 in skin and skin cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):465–80.

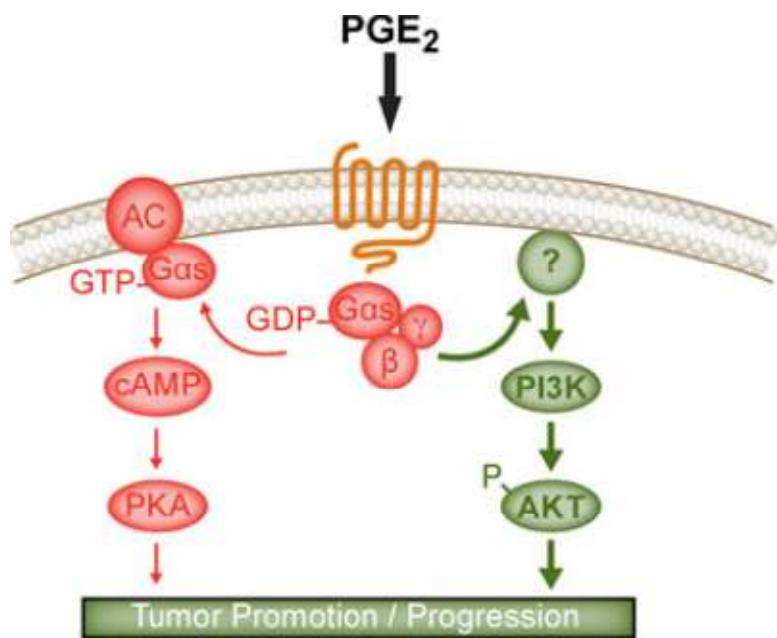


Imagen 7. Vías mediadas por EP4 en queratinocitos.

Rundhaug JE, Simper MS, Surh I, Fischer SM. The role of the EP receptors for prostaglandin E 2 in skin and skin cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):465–80.

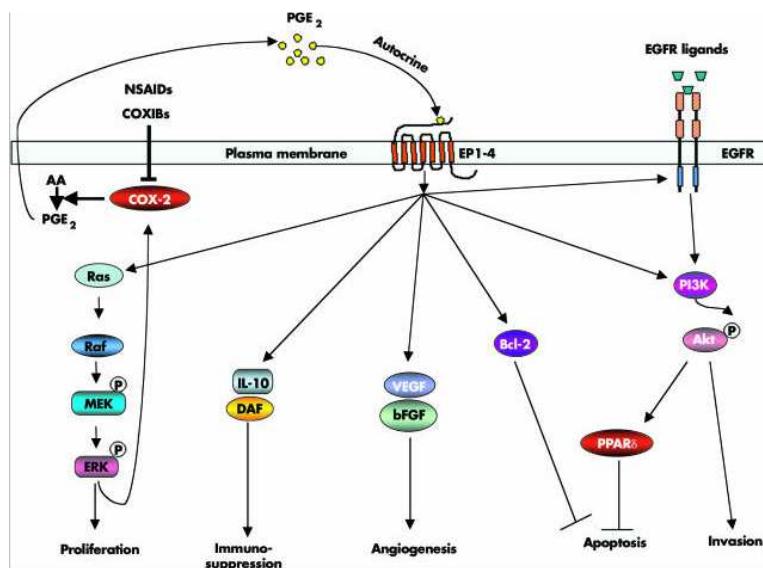


Imagen 8. Acciones de la PGE2

Wang D. Prostaglandins and Cancer. *Gut* [Internet]. 2006;55(1):115–22. Available from: <http://gut.bmjjournals.org/cgi/content/full/55/1/115>

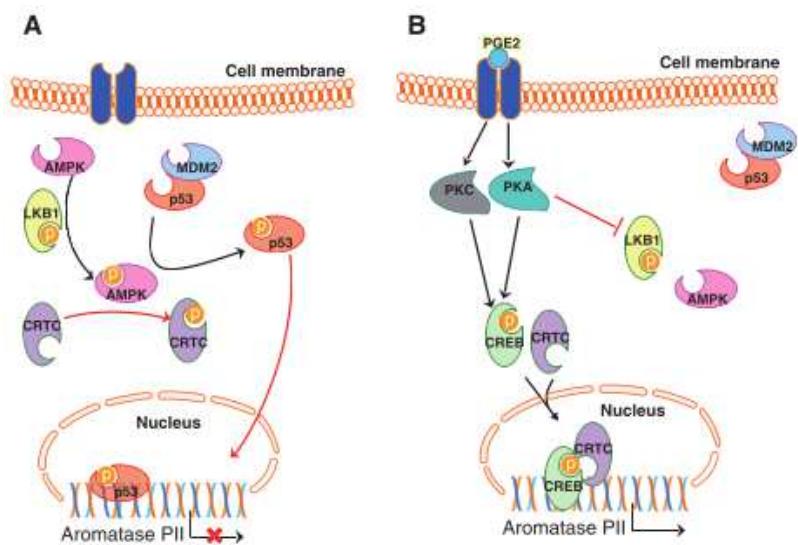


Imagen 9. Regulación de la aromatasa por el p53

Wang X, Docanto MM, Sasano H, Lo C, Simpson ER, Brown KA. Prostaglandin E2 inhibits p53 in human breast adipose stromal cells: A novel mechanism for the regulation of aromatase in obesity and breast cancer. *Cancer Res.* 2015;75(4):645–55.