

DetECCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE COX-2 EN NEOPLASIAS CANINAS Y FELINAS.

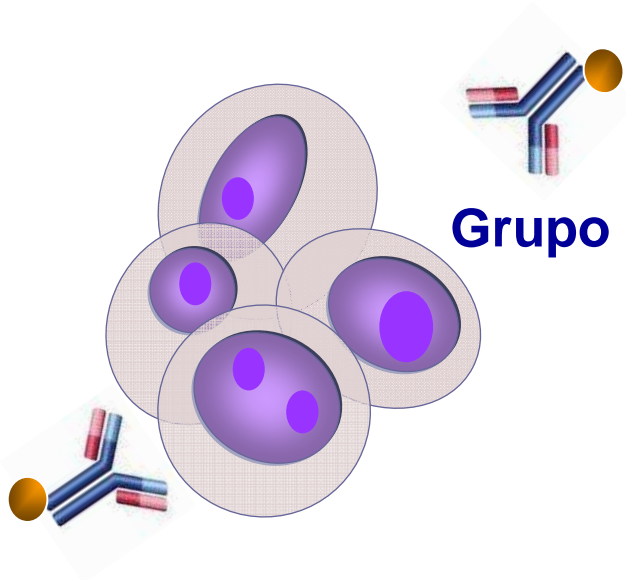
¿QUÉ TUMORES TRATO CON UN INHIBIDOR DE LA COX-2?

Víctor Domingo Roa

Clínica Veterinaria Recuerda, Granada

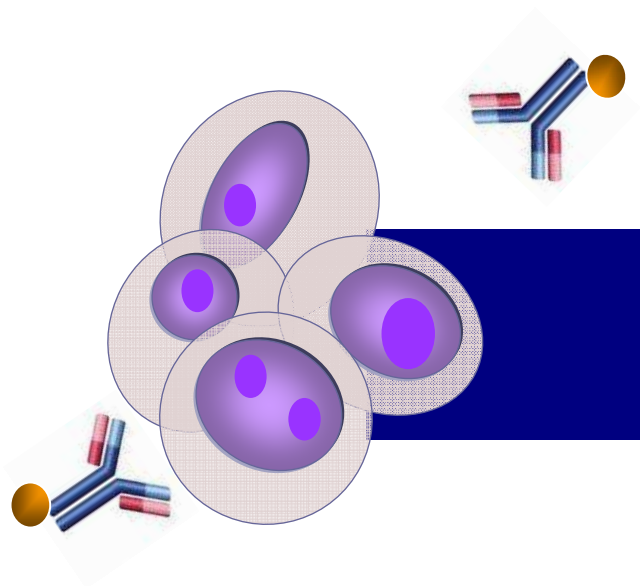
Grupo de Investigación de Biomarcadores TumORALES

Universidad de Córdoba





**Departamento de Anatomía
Patológica Animal**
Facultad de Veterinaria
Universidad de Córdoba



Prof. Juana Martín de las Mulas
Dr. Yolanda Millán



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

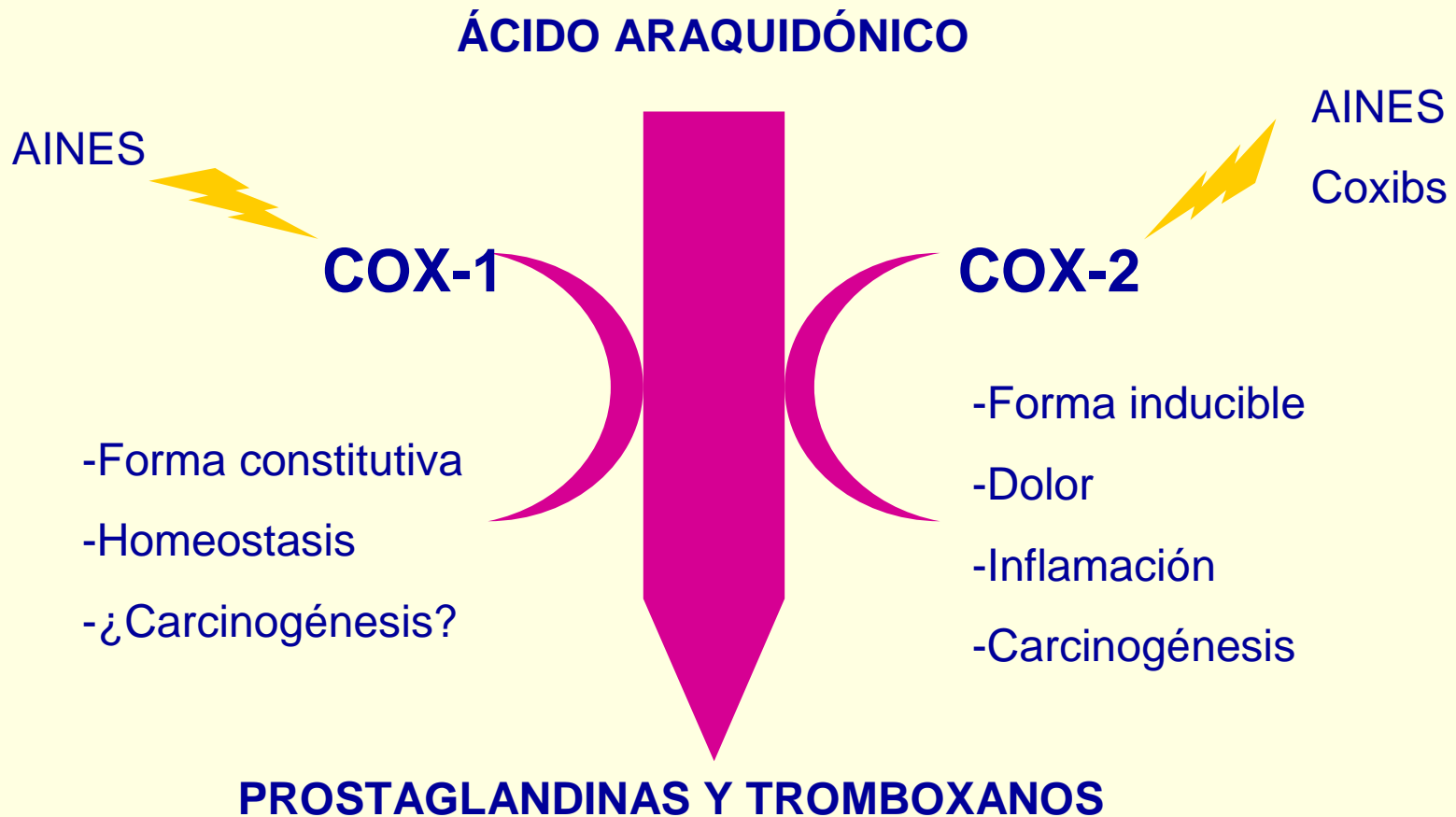


Facultad de Veterinaria
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Alejandro Suárez Bonnet
Prof. Antonio Espinosa de los Monteros

Expresión COX-2 en diferentes tipos tumorales y especies

INTRODUCCIÓN

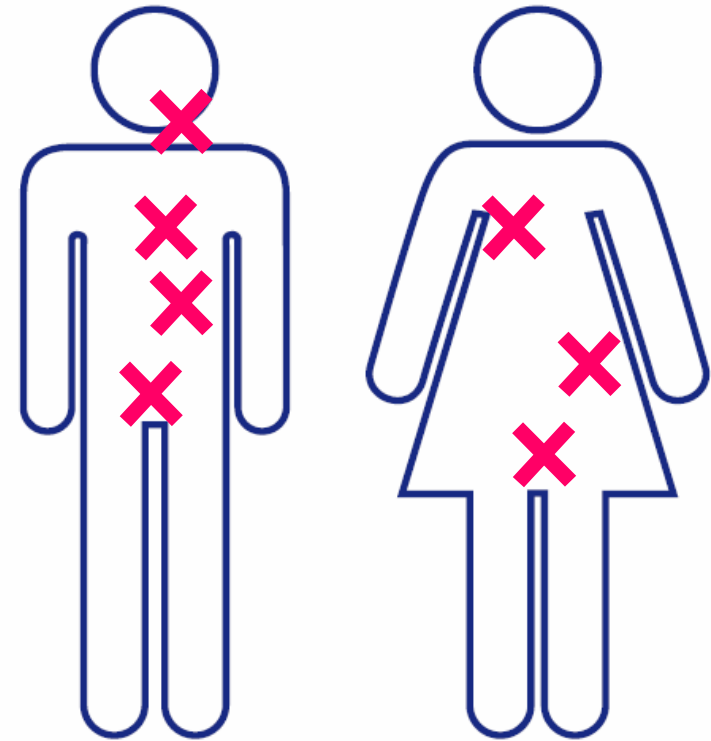


Expresión COX-2 en diferentes tipos tumorales y especies

INTRODUCCIÓN

COX-2 inmunoreactividad ha sido descrita en varios tumores humanos:

- Carcinoma de colon
- Carcinoma pulmonar
- Carcinoma mama
- Carcinoma gástrico
- Carcinoma prostático
- Carcinomas de cuello y cabeza
- Carcinomas de vejiga



Expresión COX-2 en diferentes especies y tipos tumorales

INTRODUCCIÓN

Tumores caninos con expresión COX-2	Tumores Caninos sin expresión COX-2
<ul style="list-style-type: none">-CCE-Carcinomas Renales-CCT-Carcinomas Prostáticos-Neoplasias Intestinales-Tumores Mamarios-Osteosarcomas-Carcinomas Nasales	<ul style="list-style-type: none">-T. Mesenquimales-Linfomas-Mastocitomas

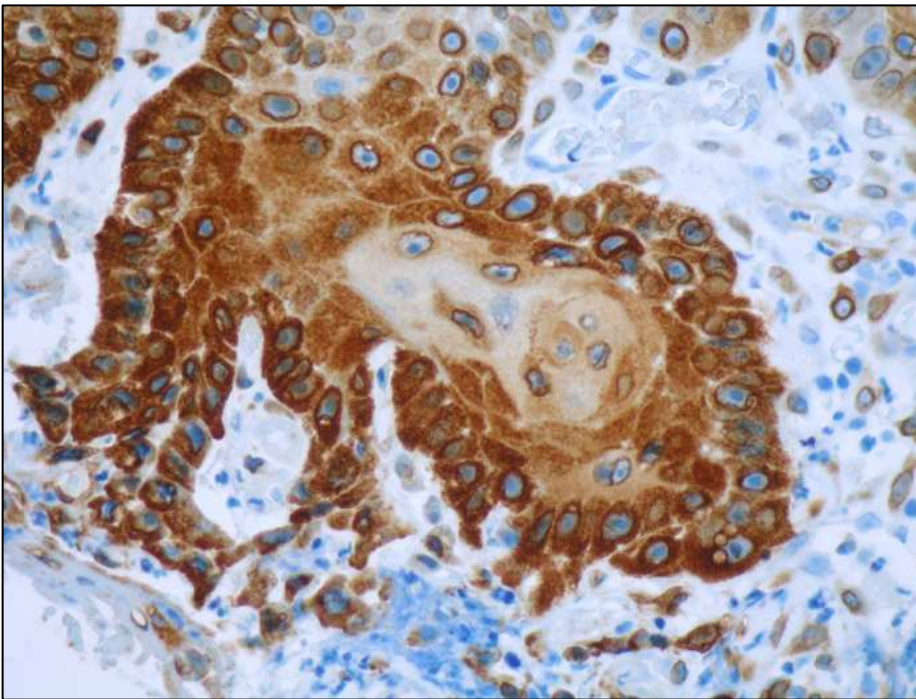
Expresión COX-2 en diferentes especies y tipos tumorales

INTRODUCCIÓN

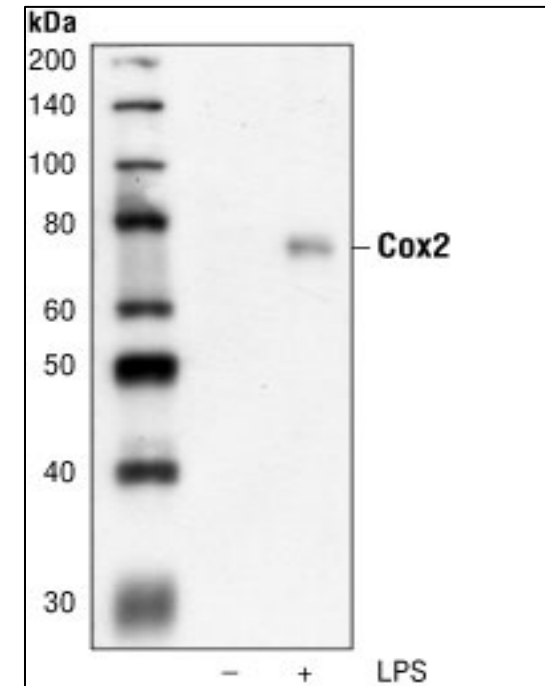
Tumores felinos con expresión COX-2	Tumores felinos sin expresión COX-2
<ul style="list-style-type: none">- CCT- Tumores Mamarios- CCE Oral	<ul style="list-style-type: none">- CCE- Adenocarcinomas- Linfomas- Sarcomas Postvacunales

Técnicas para la detección de COX-2 en tejidos tumorales

INTRODUCCIÓN



Inmunohistoquímica (IHQ)

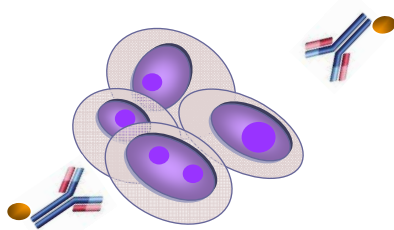
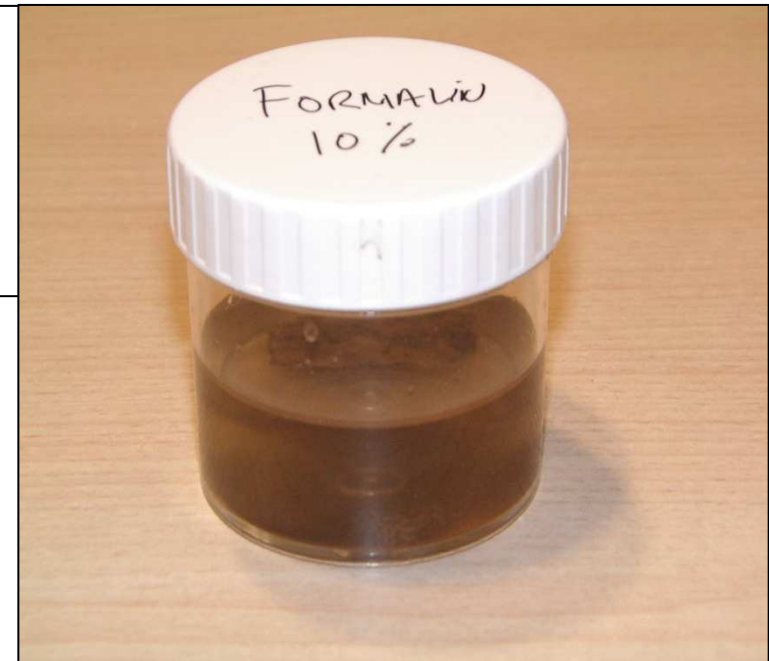


Western Blot (WB)

Ventajas de las técnicas IHQ

INTRODUCCIÓN

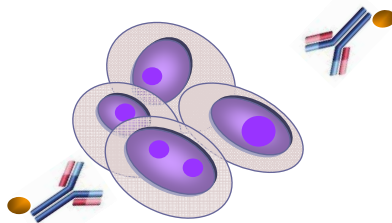
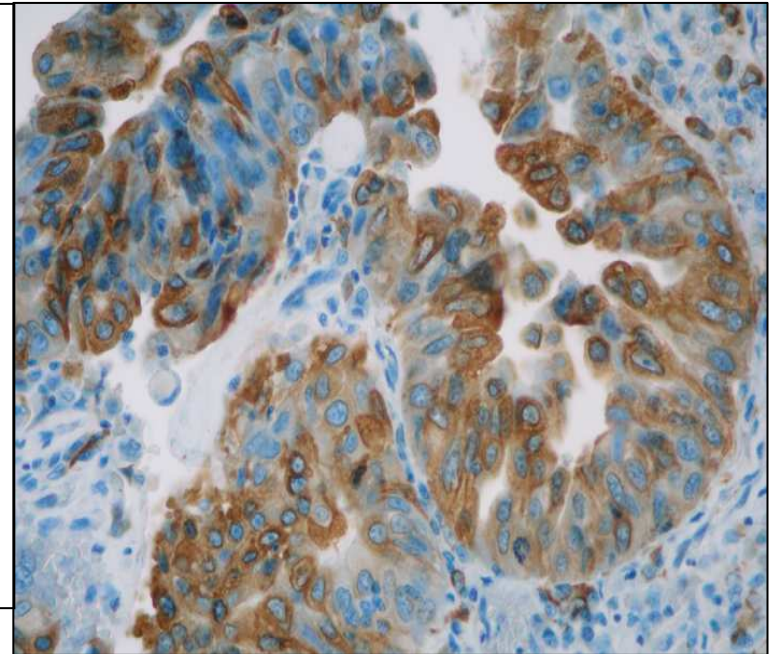
- **Muestras de tejidos procesadas de forma rutinaria**



Ventajas de las técnicas IHQ

INTRODUCCIÓN

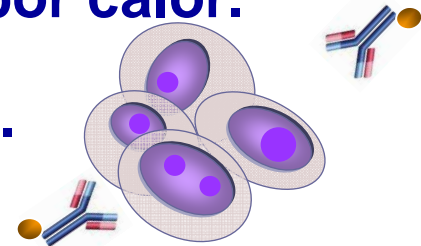
- **Muestras de tejidos procesadas de forma rutinaria**
- **Correlación directa con la imagen morfológica**



Técnica Inmunohistoquímica

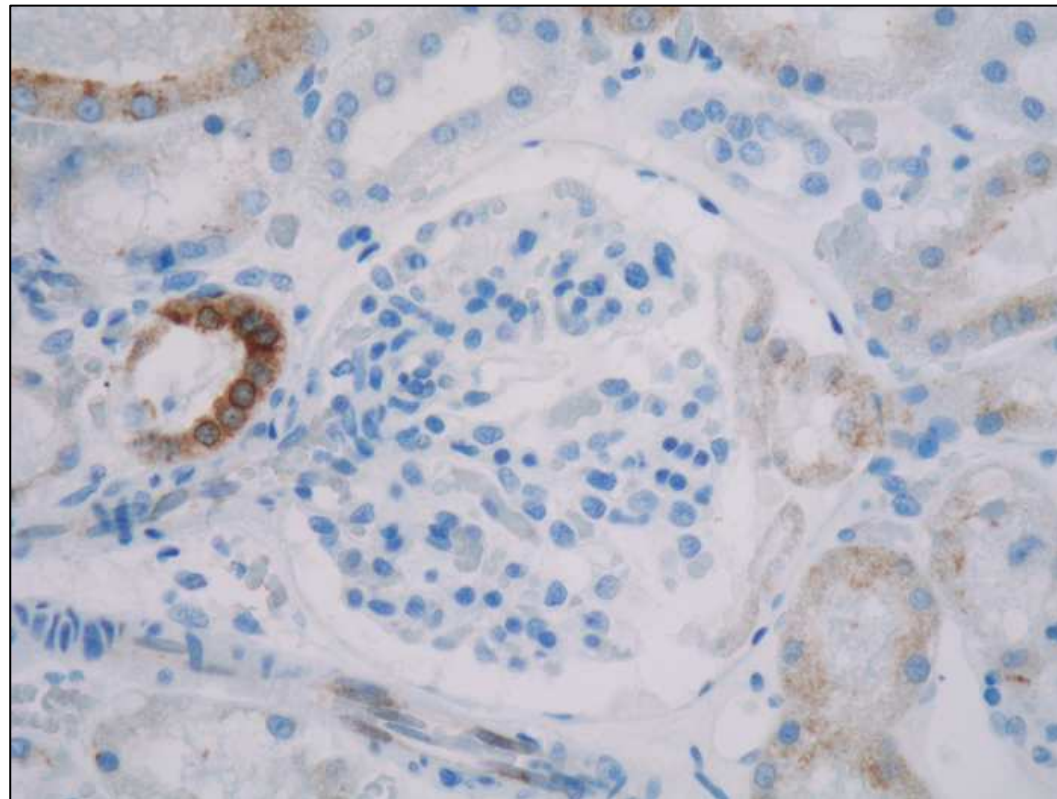
MATERIAL Y METODOS

- **Anticuerpo monoclonal disponible comercialmente.**
- **Sistema de retirada antigénica inducida por calor.**
- **Sistema de identificación y amplificación.**
- **Controles negativos y positivos.**
- **Muestras de tejido fijadas en formalina 10% e incluidas en bloques de parafina.**



Expresión COX-2 en tejidos normales

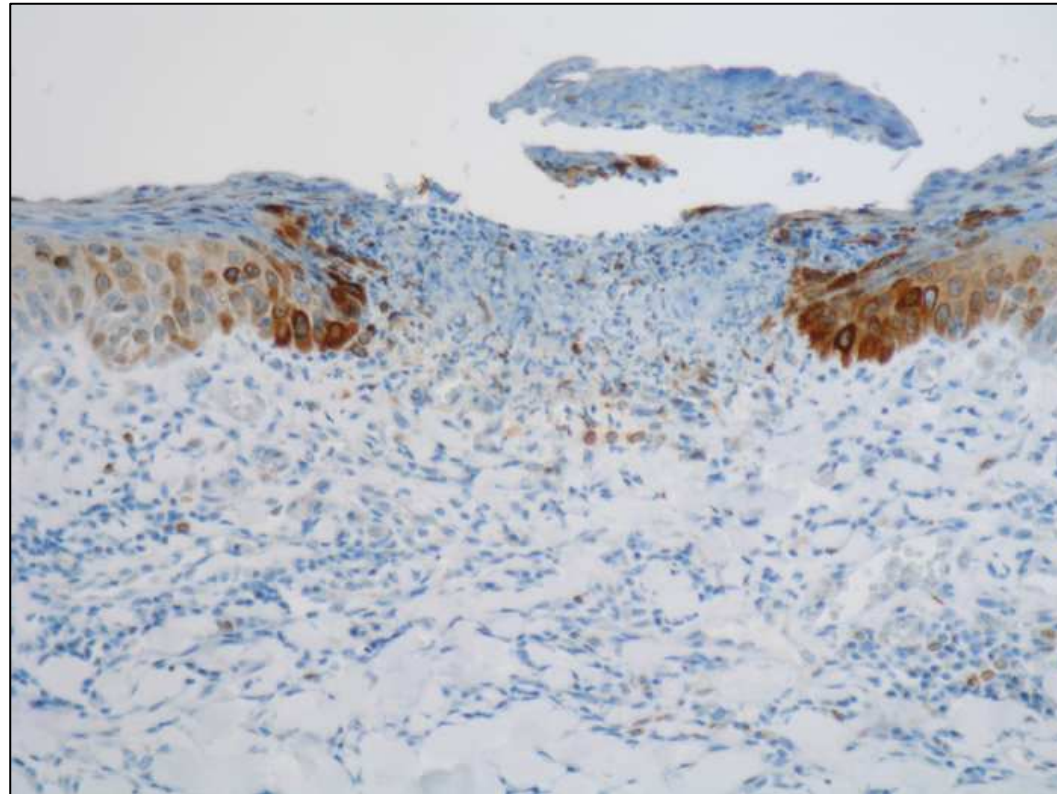
RESULTADOS



Macula densa – Riñón canino

Expresión COX-2 en tejidos normales

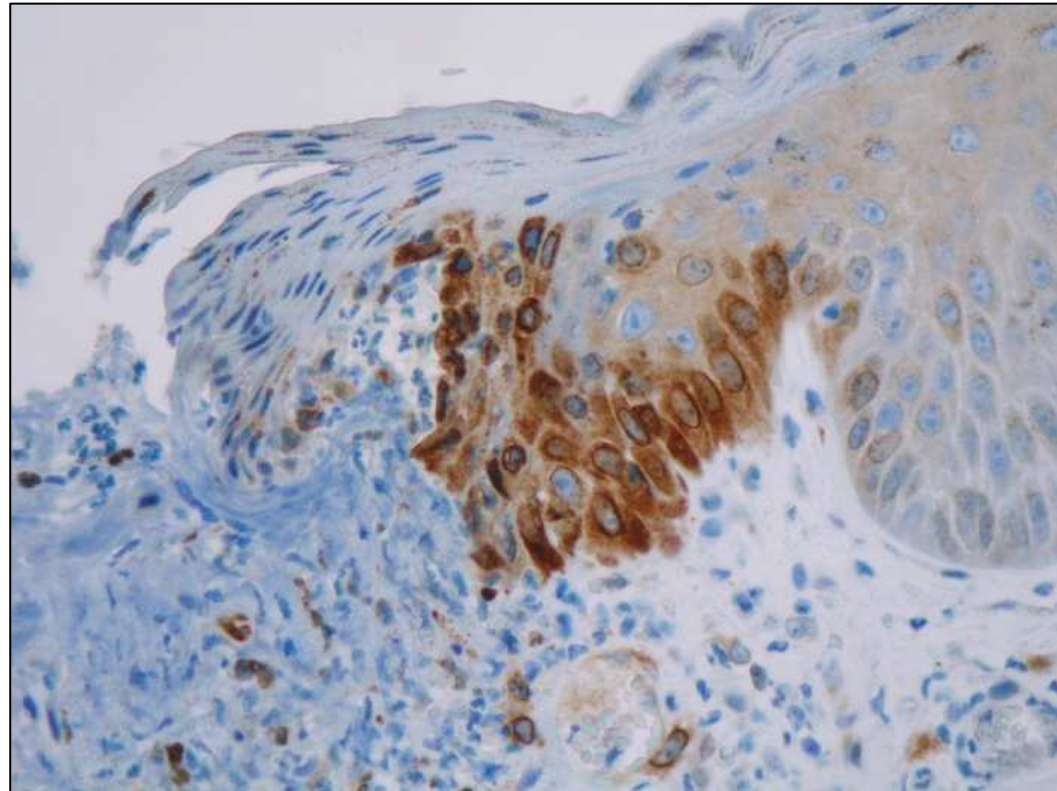
RESULTADOS



Úlcera Cutánea

Expresión COX-2 en tejidos normales

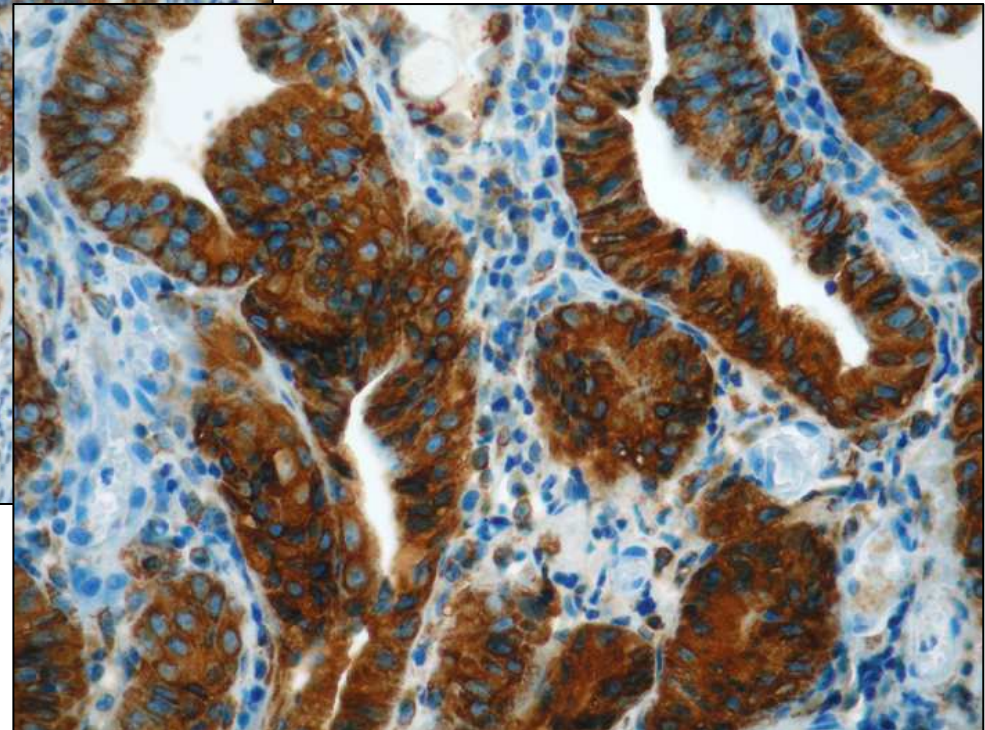
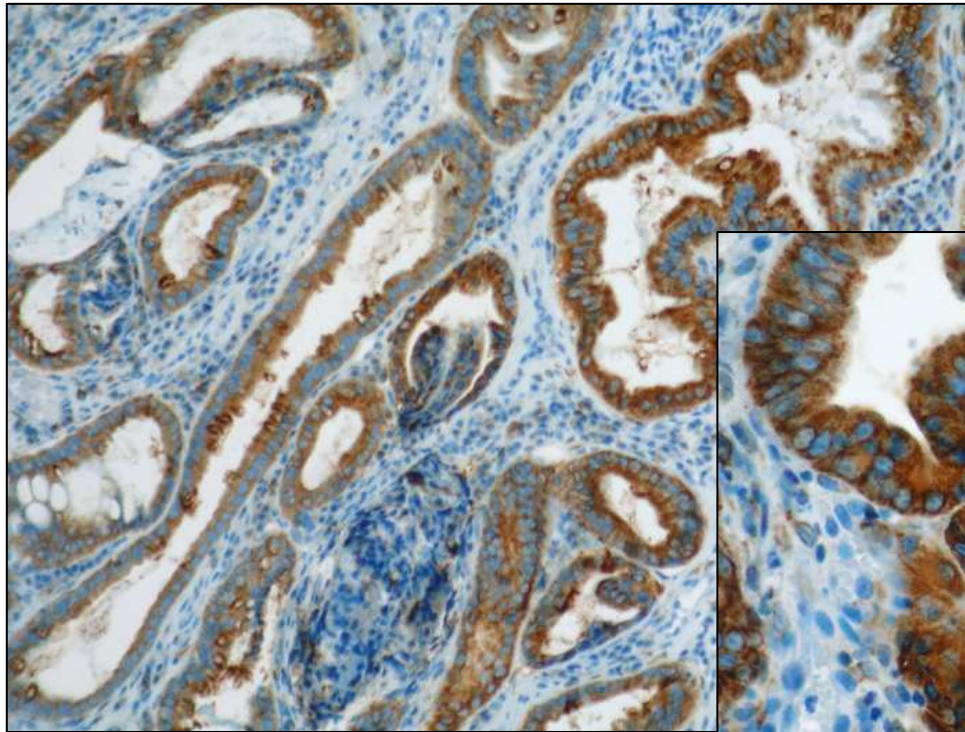
RESULTADOS



Detalle de Úlcera Cutánea

Expresión COX-2 en tumores epiteliales

RESULTADOS

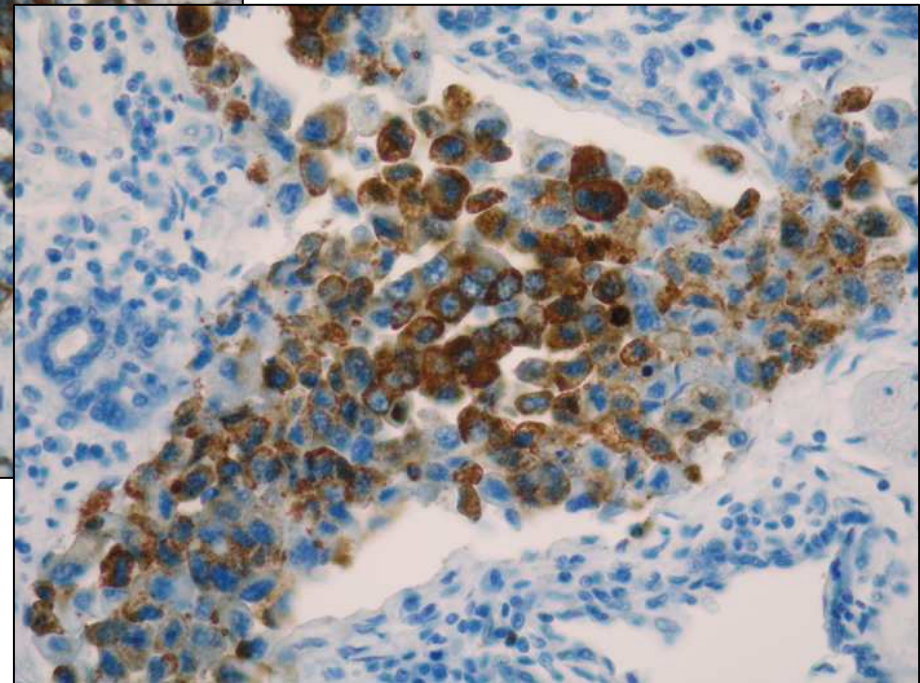
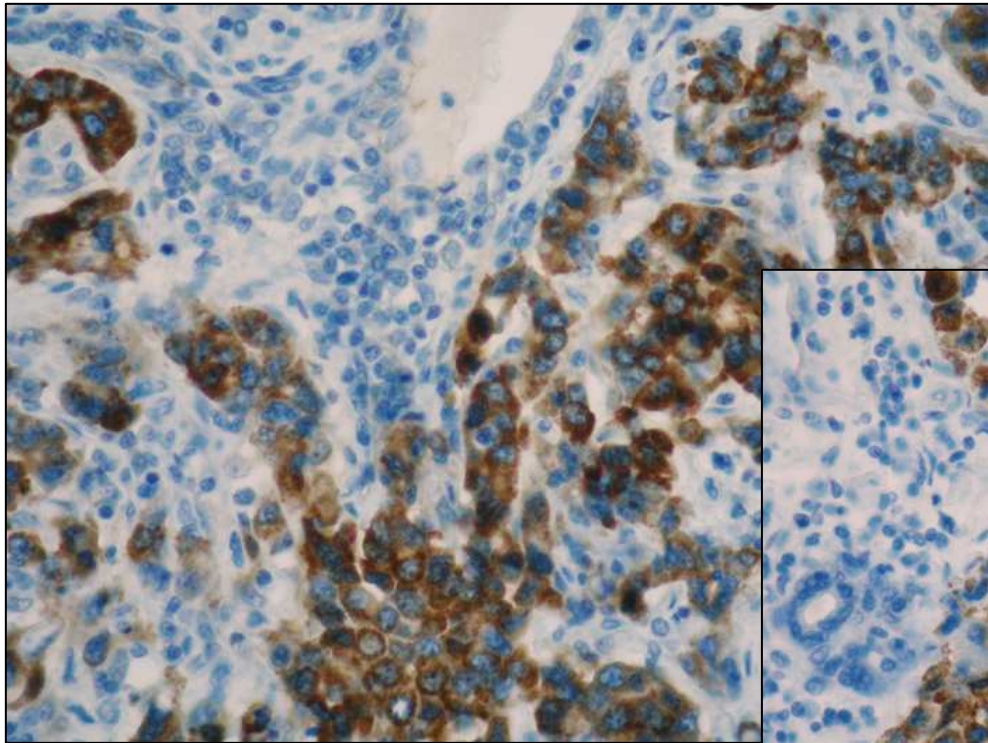


Carcinoma Intestinal

(McEntee et al. 2002)

Expresión COX-2 en tumores epiteliales

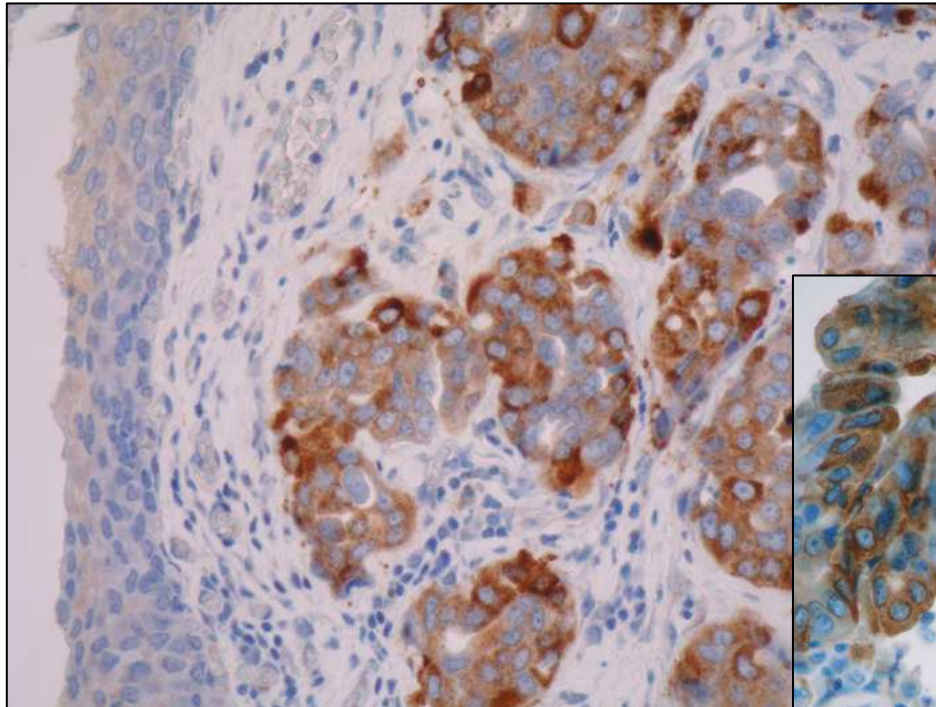
RESULTADOS



Carcinomas Prostáticos
(L'Eplattenier et al 2007)

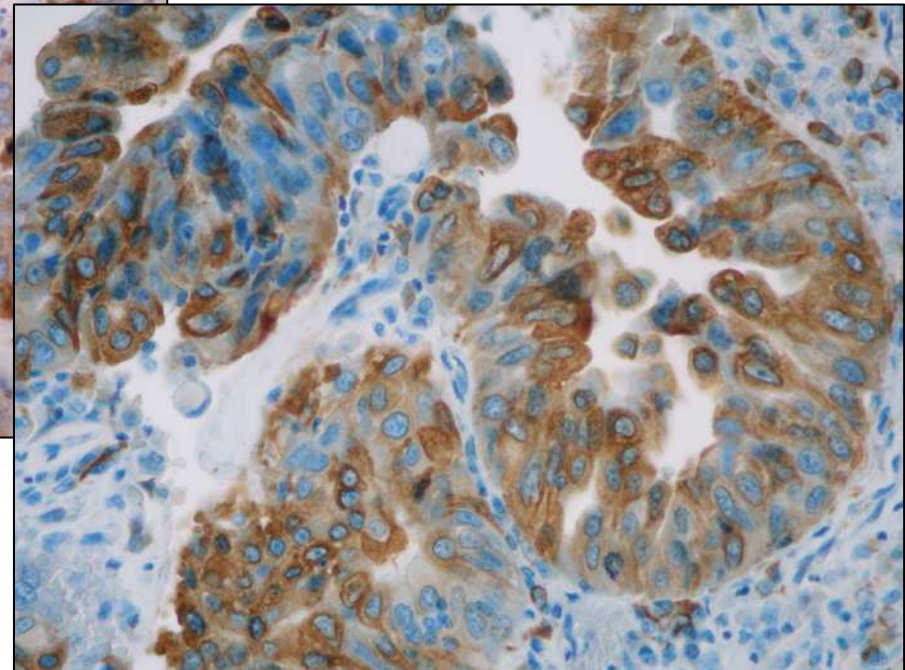
Expresión COX-2 en tumores epiteliales

RESULTADOS



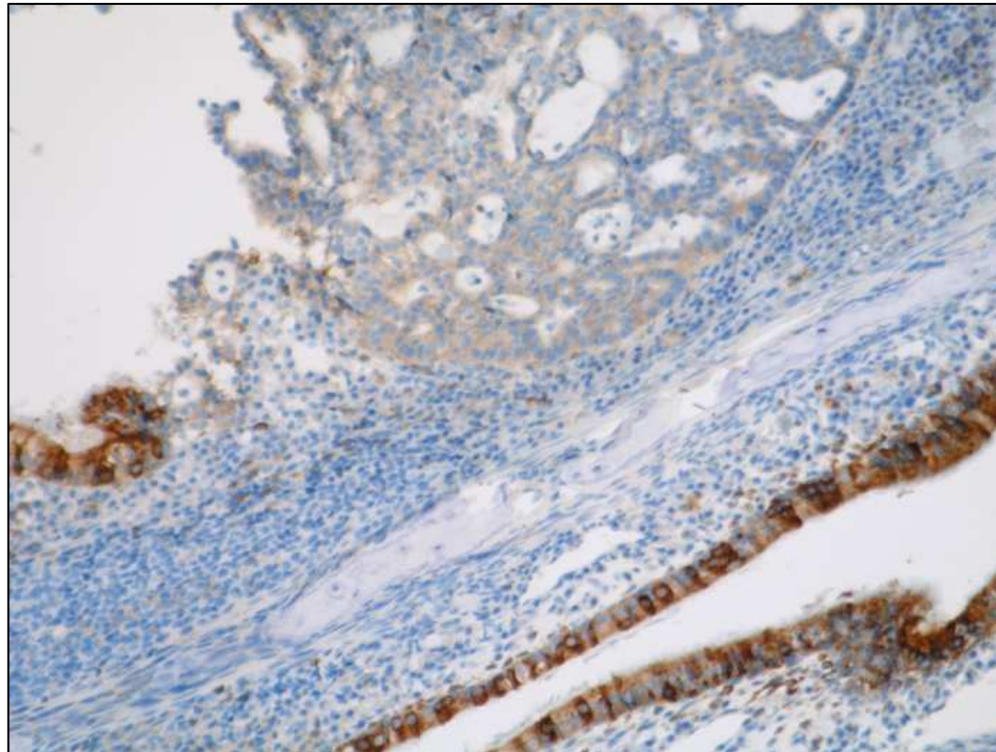
Carcinomas de Células
Transicionales

(Khan et al. 2000)



Expresión COX-2 en tumores epiteliales

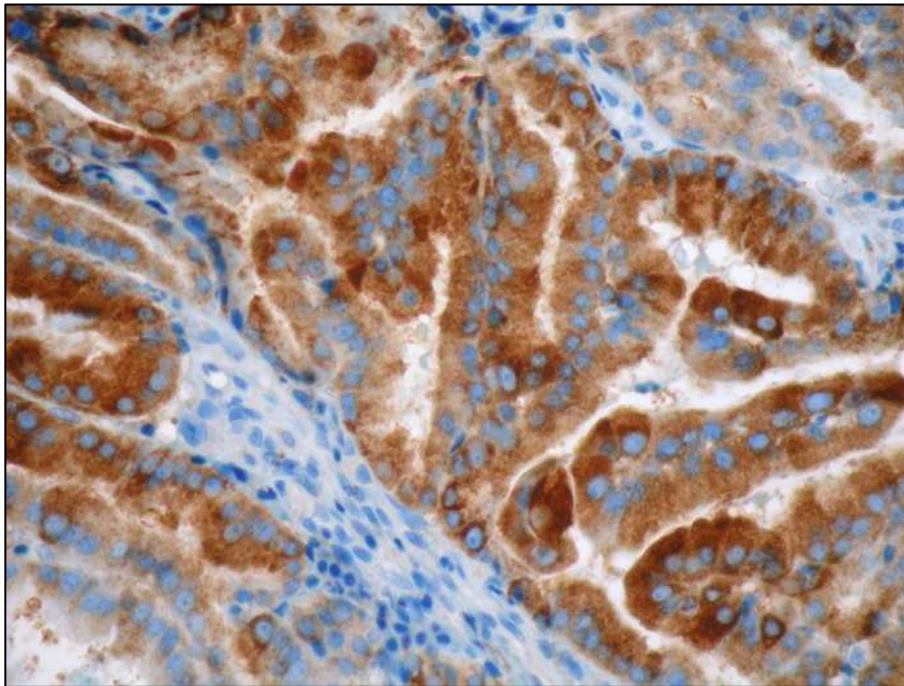
RESULTADOS



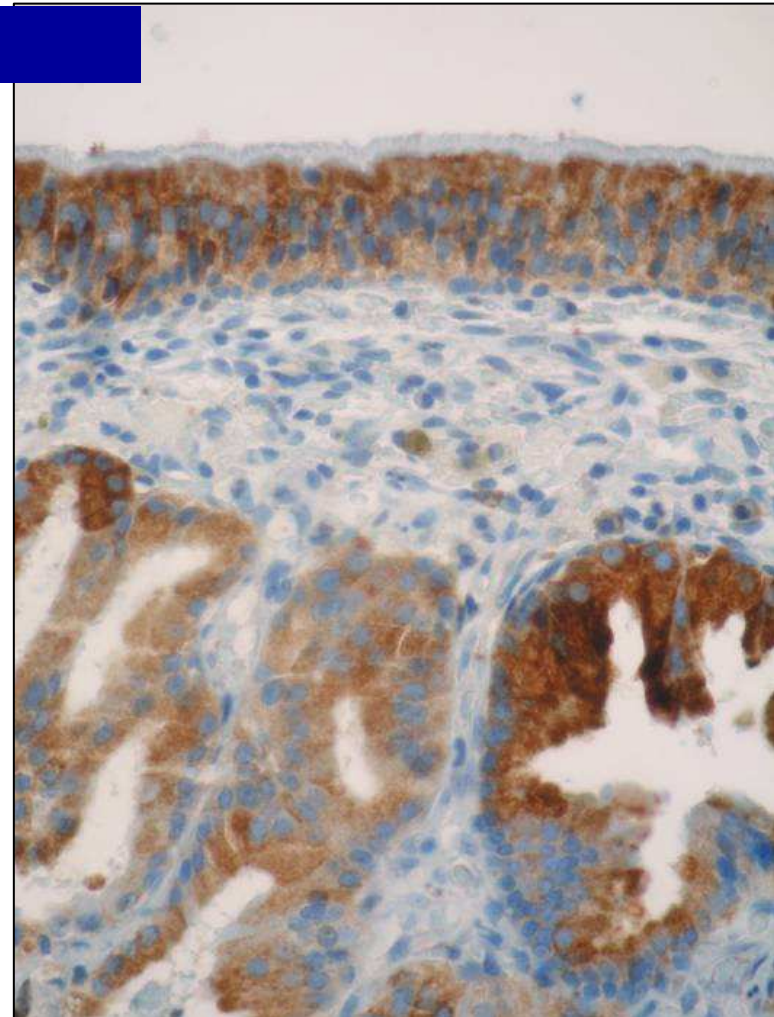
Carcinoma nasal - Felino

Expresión COX-2 en tumores epiteliales

RESULTADOS

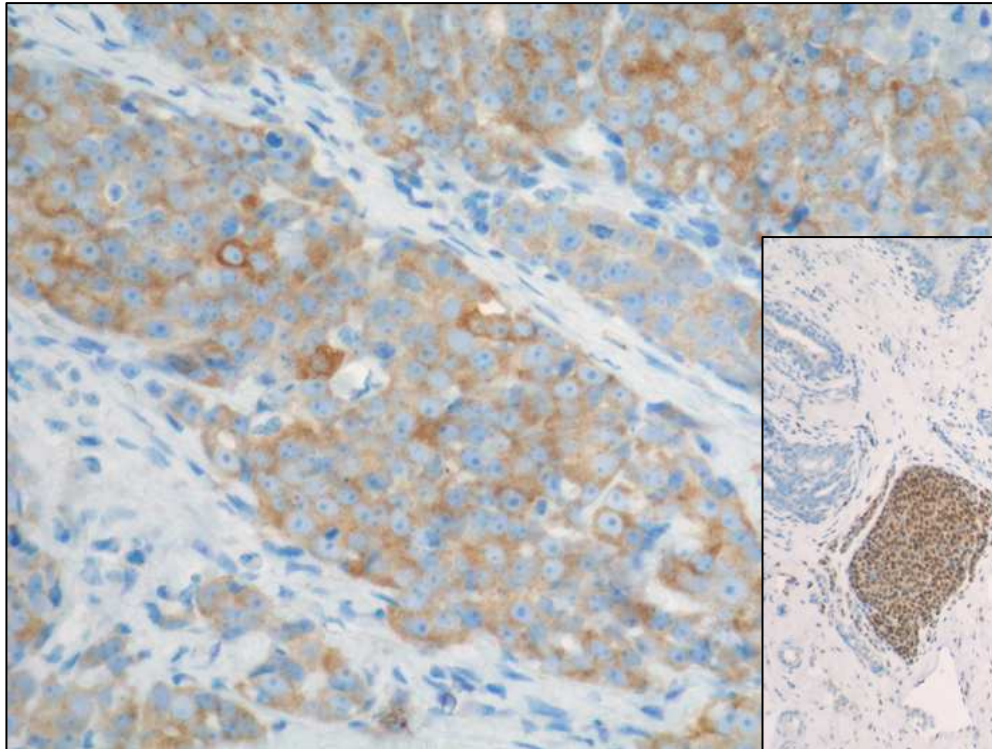


Carcinoma Nasal - Canino

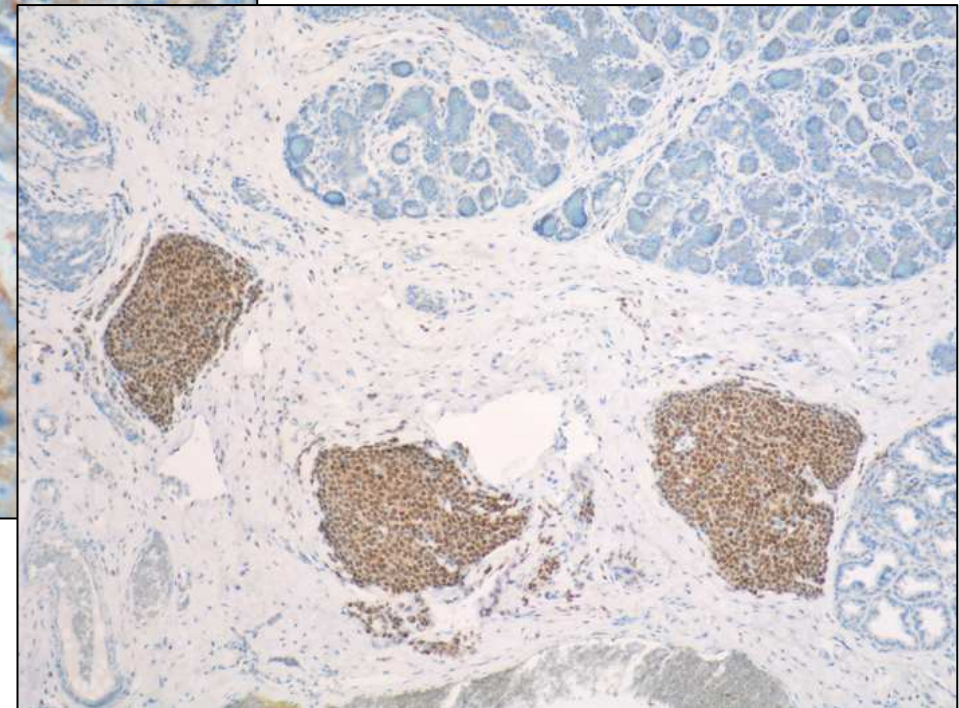


Expresión COX-2 en tumores epiteliales

RESULTADOS



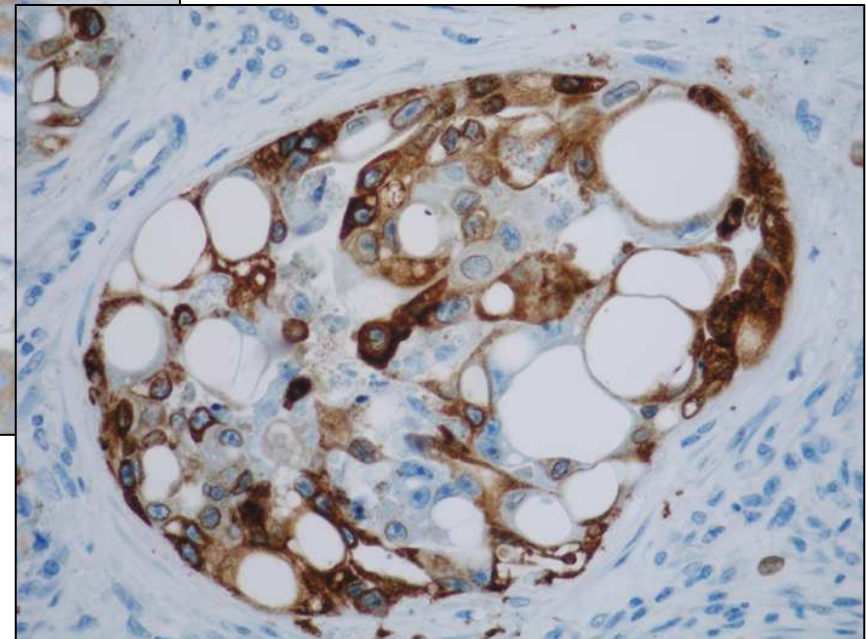
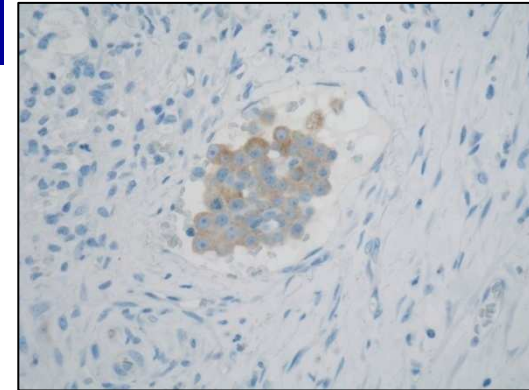
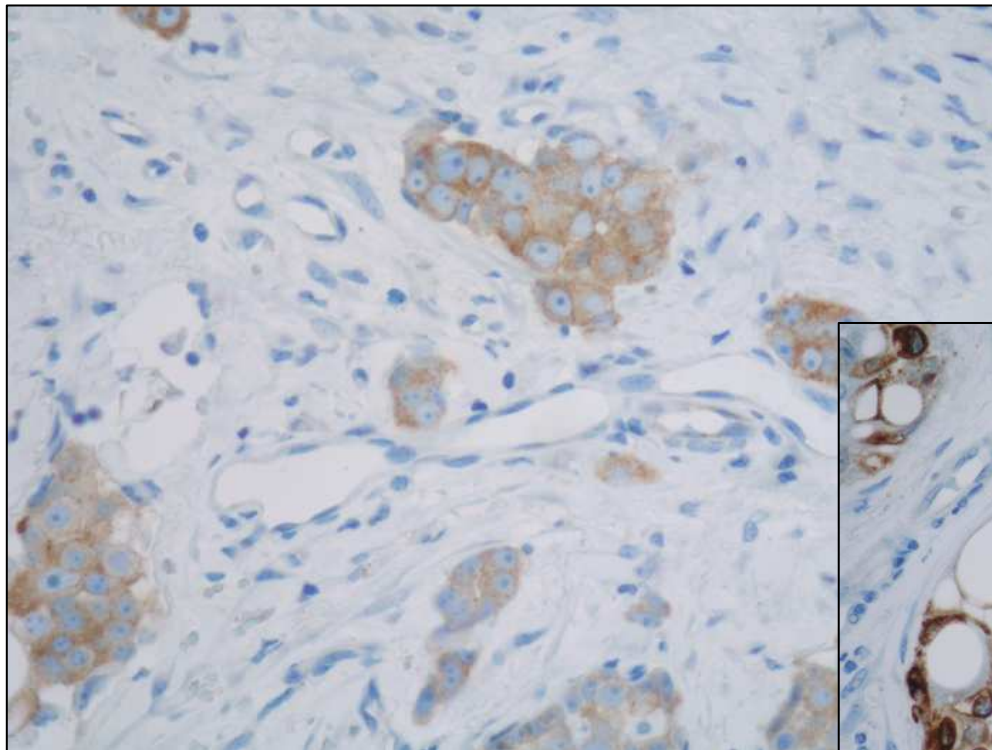
Carcinomas Mamarios



(Doré et al. 2003, Queiroga et al 2007)

Expresión COX-2 en tumores epiteliales

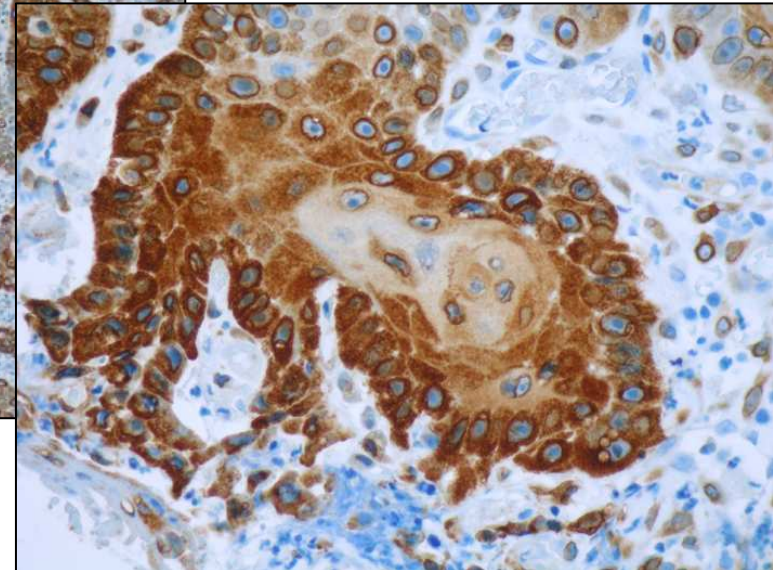
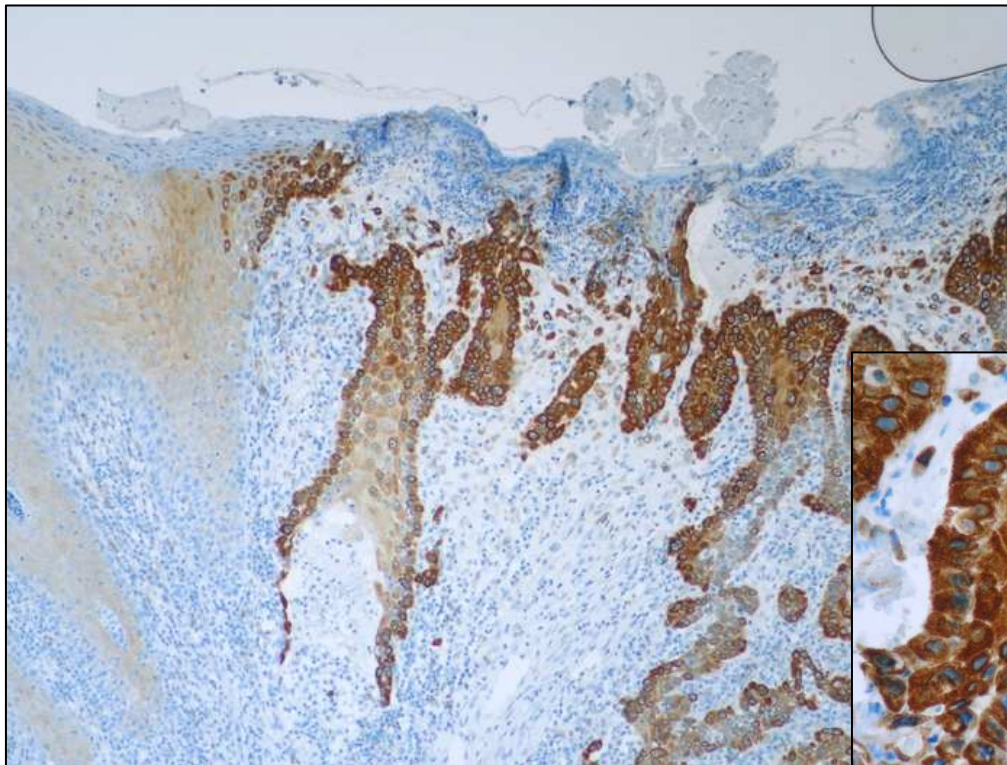
RESULTADOS



Carcinomas Mamarios

Expresión COX-2 en tumores epiteliales

RESULTADOS

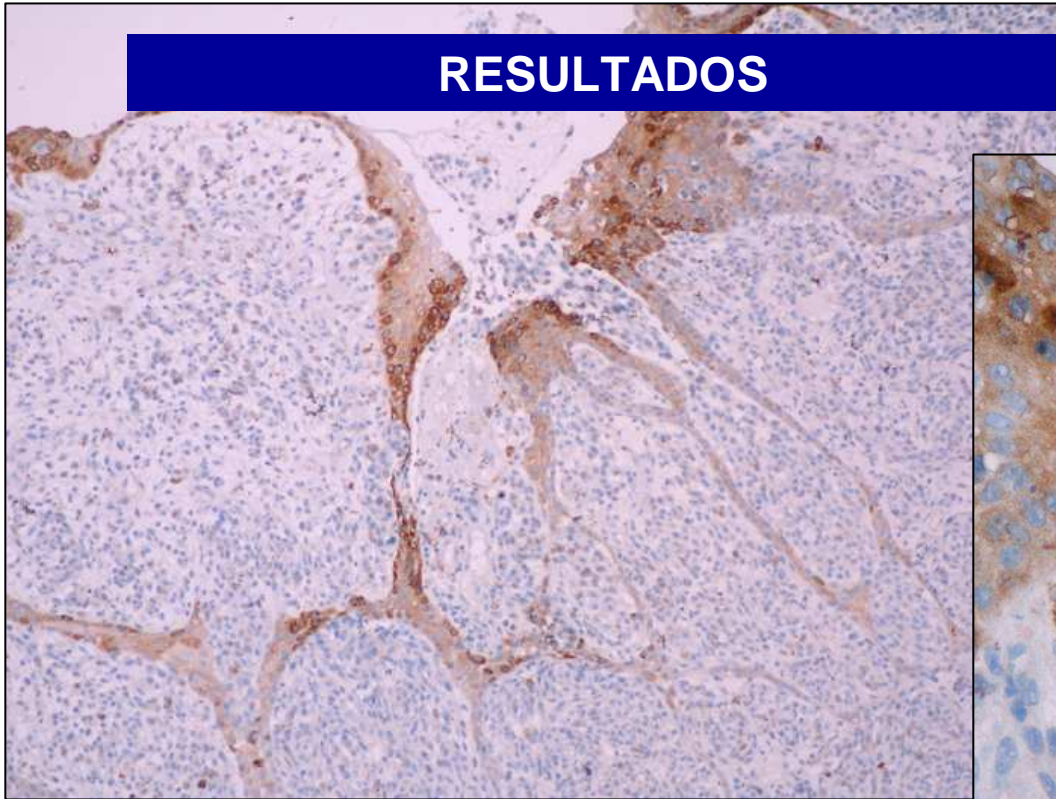


Carcinomas de Células Escamosas

(Pestili de almeida et al. 2001)

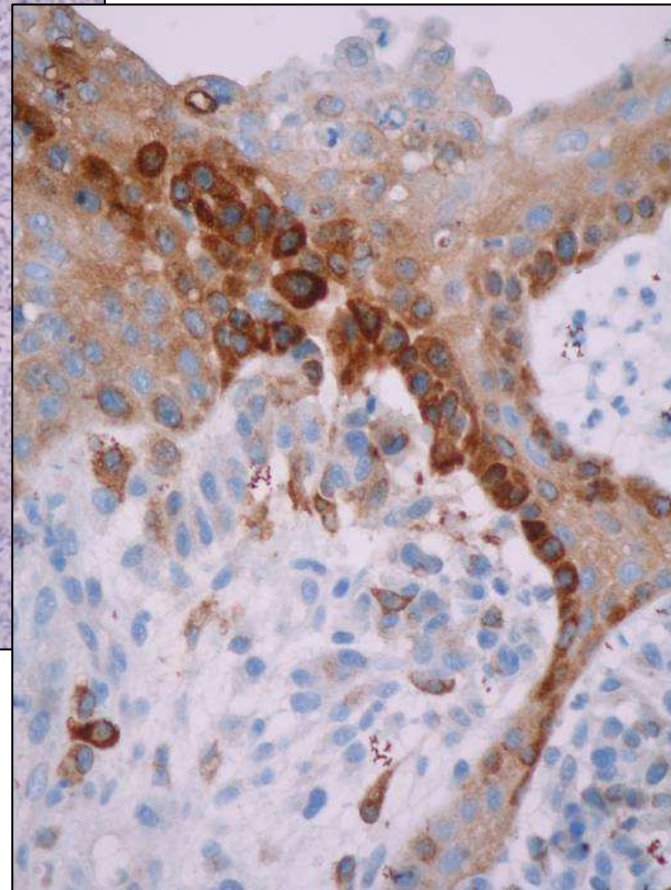
Expresión COX-2 en tumores no epiteliales

RESULTADOS



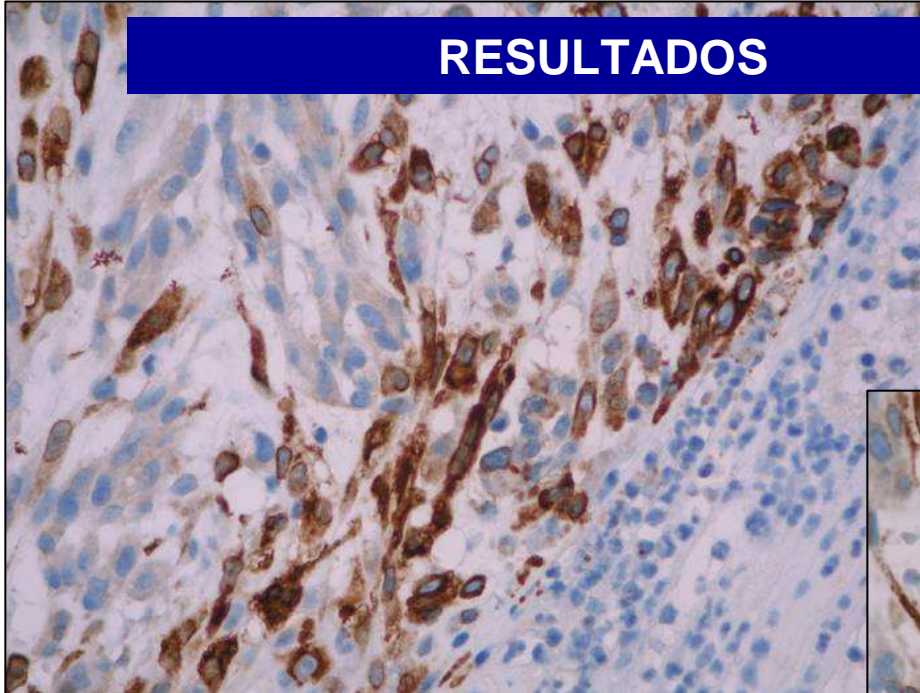
Melanomas Orales

(Mohammed et al. 2004)



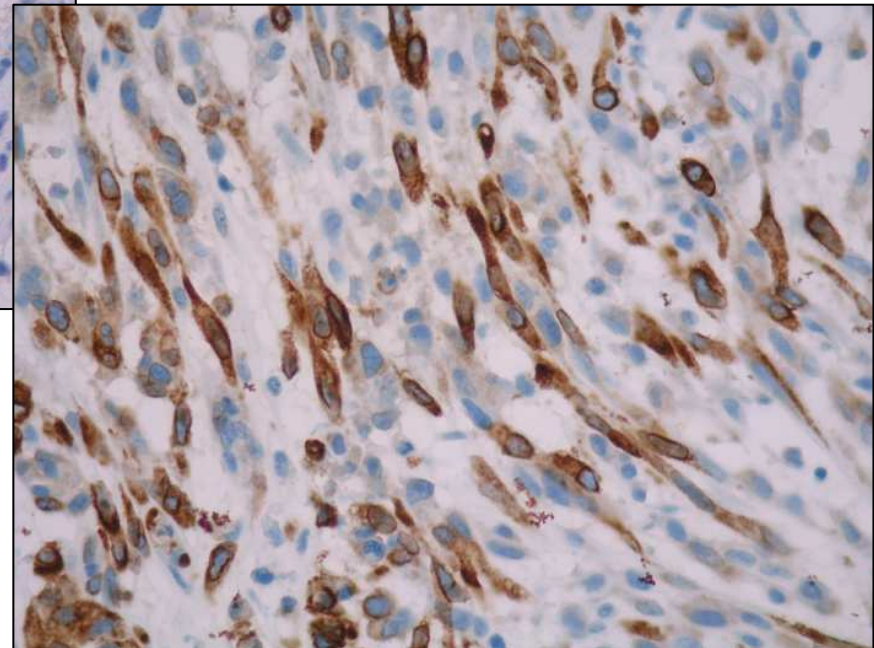
Expresión COX-2 en tumores no epiteliales

RESULTADOS



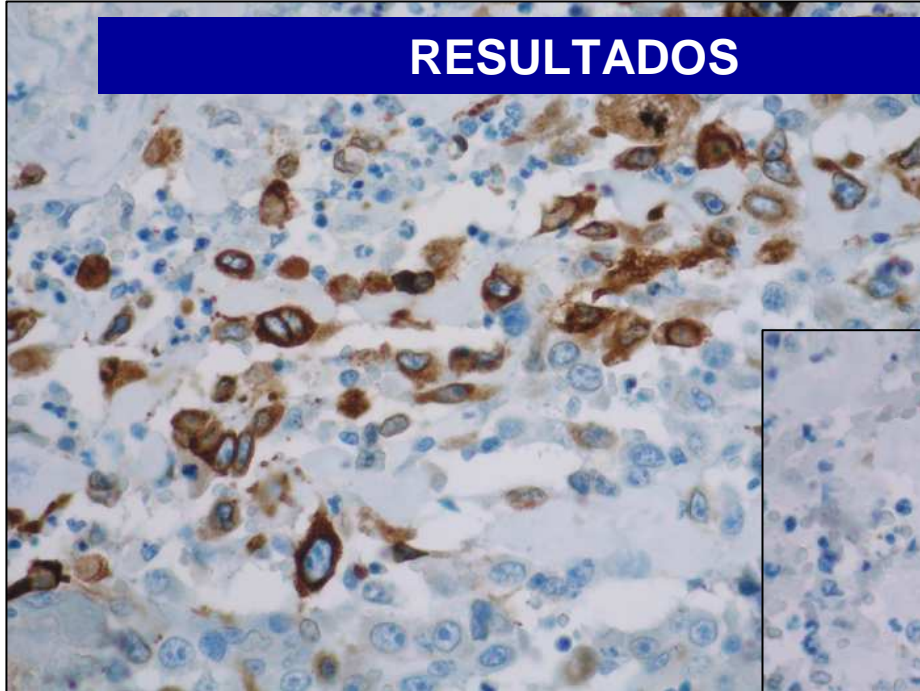
Melanomas Orales

(Mohammed et al. 2004)



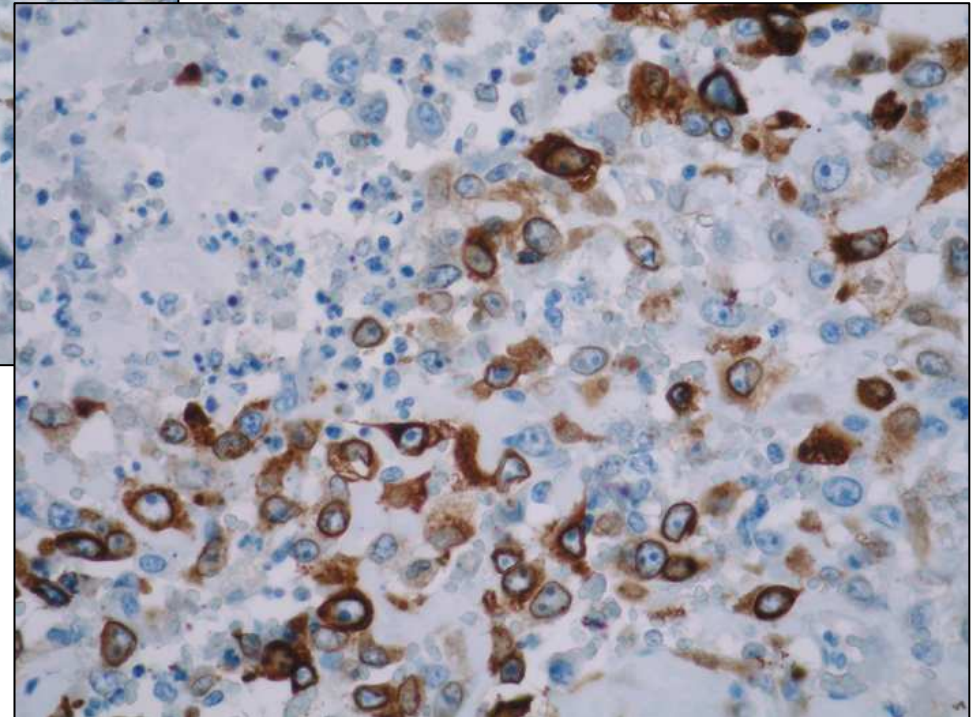
Expresión COX-2 en tumores no epiteliales

RESULTADOS



Osteosarcomas

(Mullins et al. 2004)



Revisión

Entonces...

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

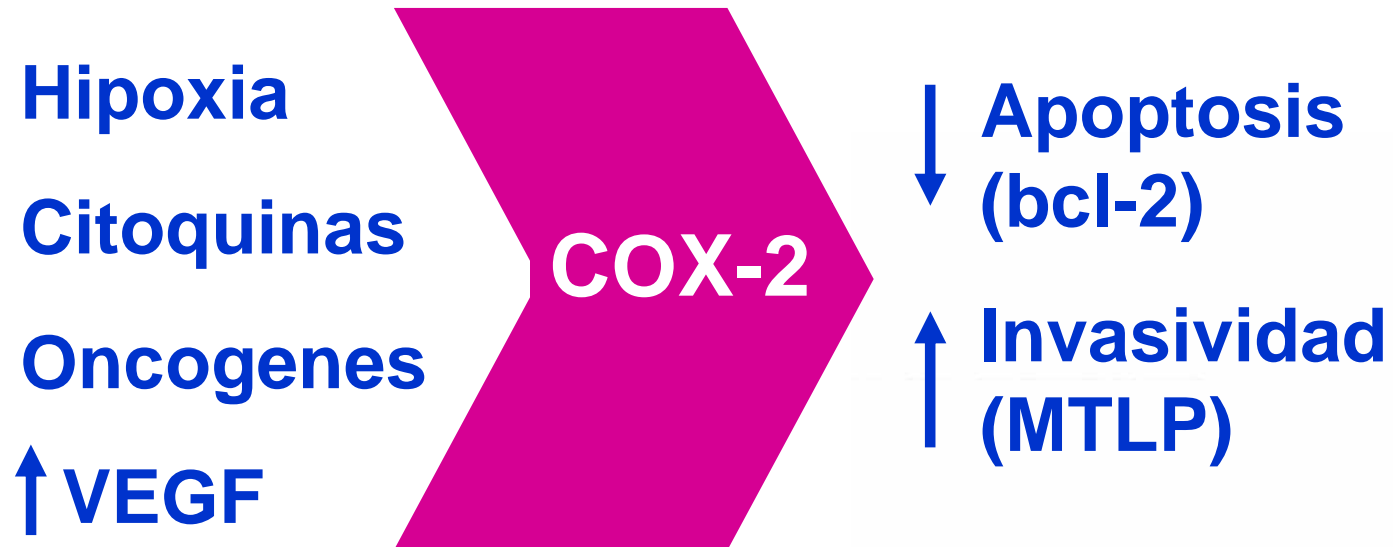
¿Cuál es el inhibidor COX-2 más efectivo?

¿?



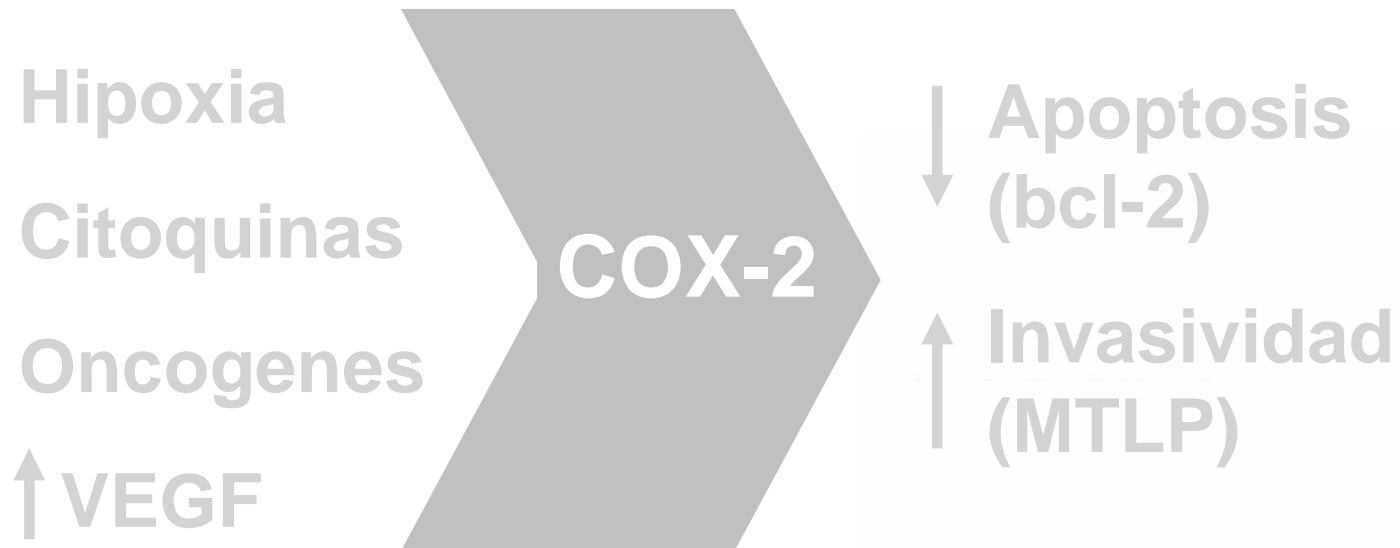
Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?



Revisión

Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?



Sin embargo...



Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

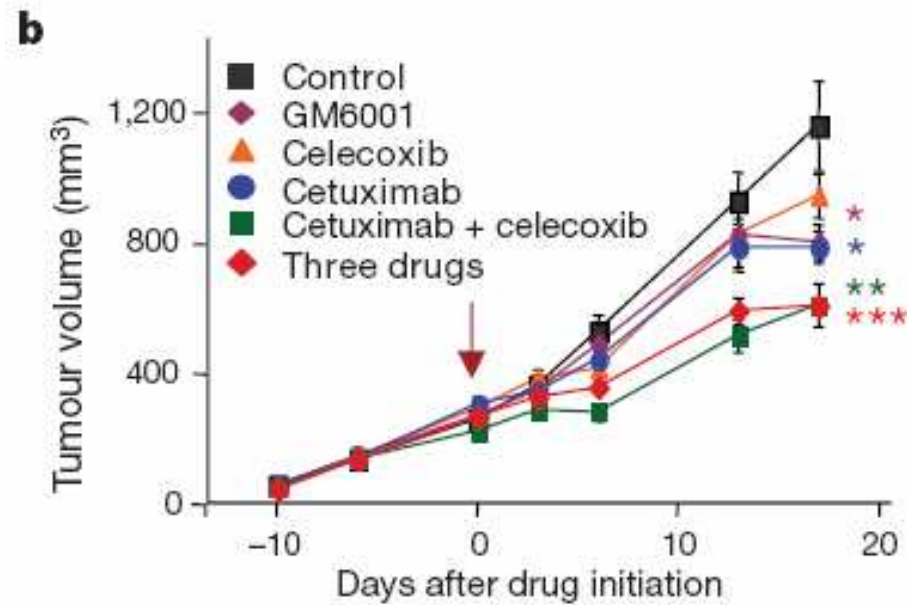
La inhibición de la proliferación y la inducción de la apoptosis solo ocurren cuando se alcanzan concentraciones superiores del inhibidor superiores a las conseguidas con dosis terapéuticas en vivo.

Knottenbelt C, Chambers G, Gault E, Argyle DJ. *The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines.* J Small Anim Pract. 2006 Jan;47(1):14-20.

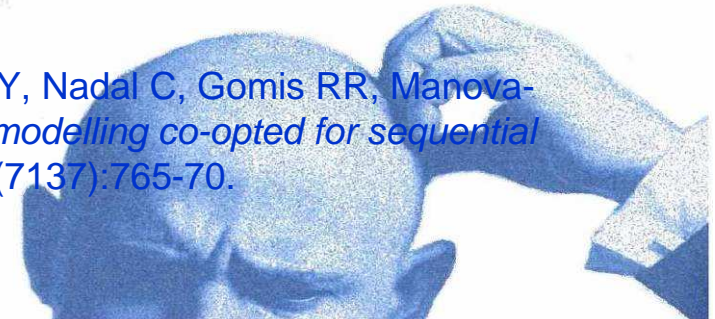


Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?



Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, Bos PD, Kim JY, Nadal C, Gomis RR, Manova-Todorova K, Massague J. *Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis.* Nature. 2007 Apr 12; 446(7137):765-70.



Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

La expresión COX-2 no siempre está vinculada a su actividad enzimática

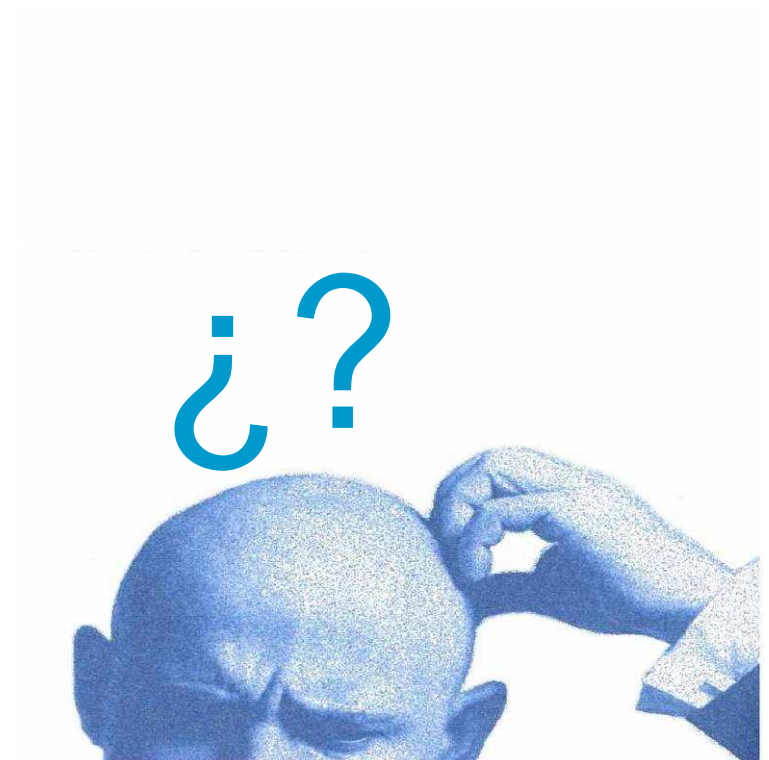
Heller DA, Fan TM, de Lorimier LP, Charney SC, Barger AM, Tannehill-Gregg SH, Rosol TJ, Wallig MA. *In vitro cyclooxygenase-2 protein expression and enzymatic activity in neoplastic cells*. J Vet Intern Med. 2007 Sep-Oct;21(5):1048-55.



Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

Pese a esto ...



Revisión

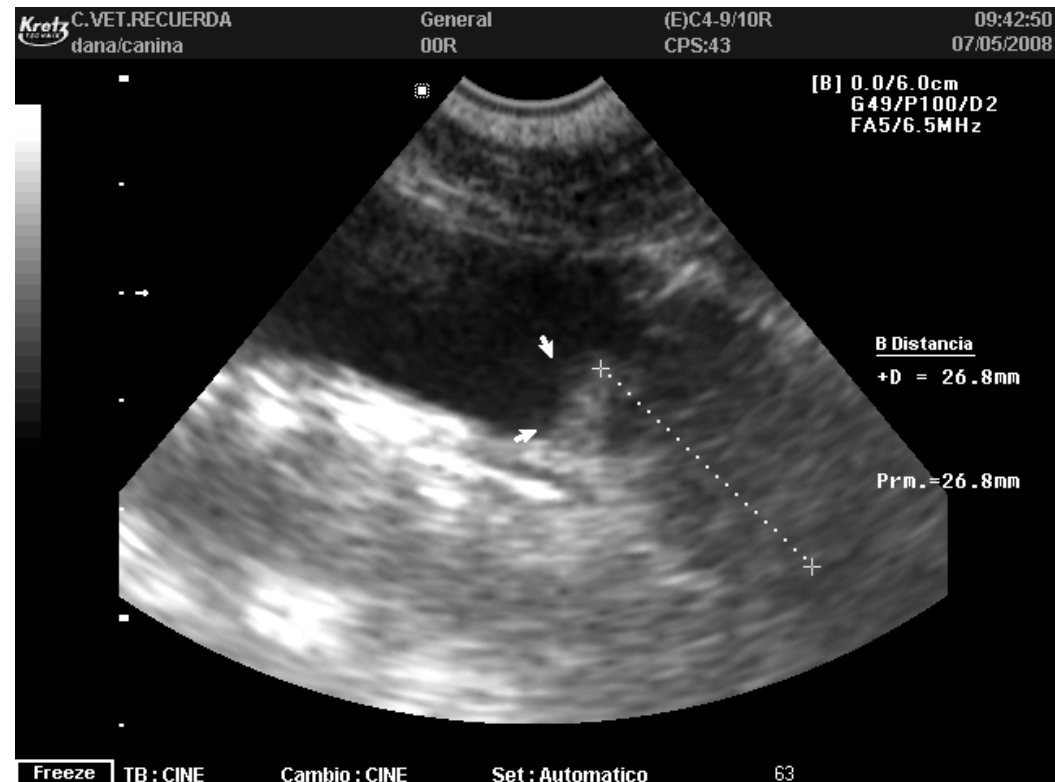
¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

-CCT

-CCE y MO oral

-Carcinoma Próstata

-Pólipos rectales



Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, DeNicola DB, Adams LG, Kuczek T, Bonney PL, DeGortari AE, Han C, Glickman LT. *Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer.* Cancer Chemother Pharmacol. 2000; 46(3):221-6.

Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

-CCT

-CCE y MO oral

-Carcinoma Próstata

-Pólipos rectales



Boria PA, Murry DJ, Bennett PF, Glickman NW, Snyder PW, Merkel BL, Schlittler DL, Mutsaers AJ, Thomas RM, Knapp DW. *Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs.* J Am Vet Med Assoc. 2004 Feb 1; 224(3):388-94

Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

-CCT

-CCE y MO oral

-Carcinoma Próstata

-Pólipos rectales



Sorenmo KU, Goldschmidt MH, Shofer FS, Goldkamp C and Ferracone J. *Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 and the effect of the cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma.* Veterinary and Comparative Oncology 2004; 2: 13-23

Revisión

¿Son susceptibles de ser tratados con un inhibidor COX-2, todos los los tumores que habitualmente la expresan?

-CCT

-CCE y MO oral

-Carcinoma Próstata

-Pólipos rectales



Knottenbelt CM, Simpson JW, Tasker S, Ridyard AE, Chandler ML, Jamieson PM, Welsh EM. *Preliminary clinical observations on the use of piroxicam in the management of rectal tubulopapillary polyps.* J Small Anim Pract. 2000 Sep;41(9):393-7.

Revisión

¿Cuál es el inhibidor COX-2 más efectivo?



Revisión

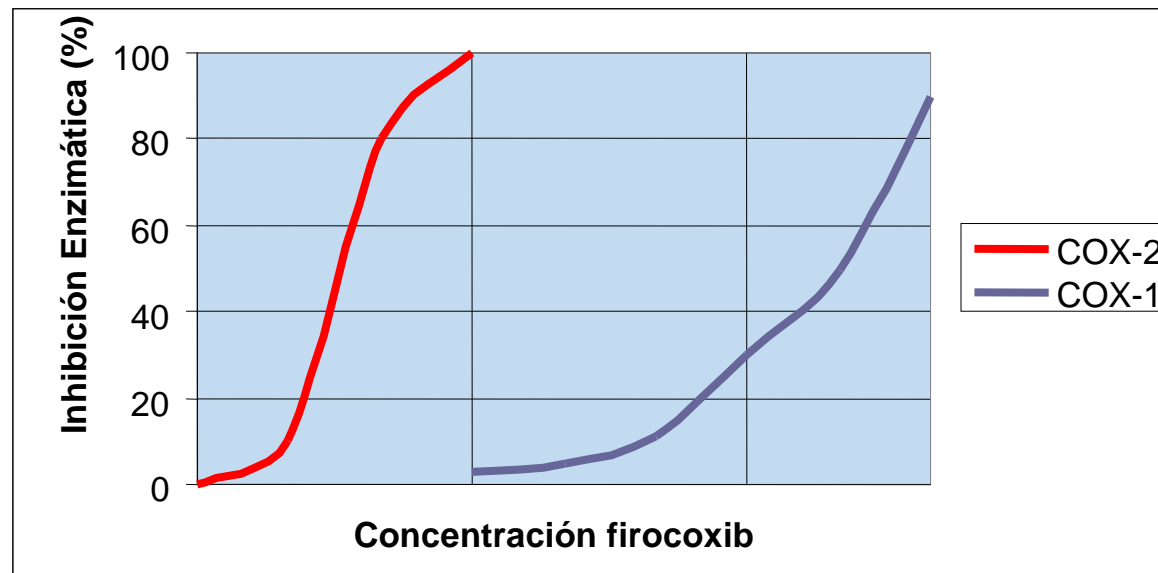
¿Cuál es el inhibidor COX-2 más efectivo?

Medicamento	COX-1:COX-2 IC ₅₀ ratio
Piroxicam	2.03
Carprofeno	7
Meloxicam	10
Firocoxib	384



Revisión

¿Cuál es el inhibidor COX-2 más efectivo?



Conclusiones

- La expresión COX-2 puede evaluarse en tejidos procesados rutinariamente para histopatología.
- La inhibición COX-2 se perfila como un objetivo terapéutico sólido en el tratamiento de algunas neoplasias.
- Son necesarios más ensayos clínicos que demuestren la eficacia de los inhibidores COX-2 en distintos tipos tumorales.



***¡MUCHAS GRACIAS POR SU
ATENCIÓN!***

