

## Cartas al Director

### Determinación de la expresión de cicloxigenasa-2 en el colon de la rata

*Palabras clave:* Ciclooxigenasa-2. Anticuerpo policlonal. Cáncer cólico. Rata.

*Key words:* Cyclooxygenase-2. Polyclonal antibody. Colonic cancer. Rat.

*Sr. Director:*

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una isoforma de la enzima ciclooxigenasa, que si bien es constitutiva en algunos tejidos como el cerebro, riñón u ovario, se puede hallar en cualquier tejido al ser inducible por varios estímulos generalmente asociados con la inflamación aguda o crónica. La actividad COX-2 parece estar relacionada con la proliferación neoplásica en las criptas aberrantes del colon, mediante la inhibición de la apoptosis en las células tumorales y el favorecimiento de la expansión tumoral al inducir la angiogénesis en el tumor. La sobreexpresión de esta enzima ha sido observada en tumores cólicos y en algunos estudios se ha aislado la enzima en el estroma y en el epitelio de adenomas y adenocarcinomas cólicos.

Desde hace dos años venimos estudiando la expresión de la COX-2 en los adenomas y adenocarcinomas cólicos farmacológicamente inducidos en la rata Sprague-Dawley (OFA) macho (Criffa, España), modulando esta carcinogénesis con inhibidores selectivos y no selectivos de la COX-2. El problema inicial con el que se encuentra el investigador en la investigación básica es la falta de literatura y de modelos preexistentes para llevar a cabo la experimentación, por lo que se debe iniciar muchas veces diseñándose un modelo experimental válido.

La elección del anticuerpo correcto para valorar la expresión de COX-2 en el colon de la rata OFA mediante técnicas de inmunohistoquímica, fue un problema importante pues la falta de

bibliografía en la determinación de la enzima en adenocarcinoma cólico de rata era completa. Probamos de manera inicial con dos anticuerpos anti-COX-2, que se habían mostrado eficaces en la determinación de la expresión enzimática en tejido colorectal en humanos: el anticuerpo sc-1746 o Cox-2-(N-20), (de Santa Cruz Biotechnology, EE.UU.), y el anticuerpo NCL-COX-2 (de Novocastra Laboratorios, UK).

El anticuerpo NCL-COX-2 clon 4H12 fue testado inicialmente, apareciendo una tinción nuclear en el epitelio de los adenocarcinomas cólicos en la rata. El tejido control, de colitis ulcerosa en humano, presentaba una tinción citoplasmática, patrón característico de expresión. Este anticuerpo no mostró una tinción adecuada en el tejido cólico normal ni neoplásico de la rata, a pesar de modificar las diluciones y repetir la técnica en máquinas Dako distintas.

Al cambiar el anticuerpo y emplear el sc-1746, Cox-2 (N-20), se obtuvo una tinción satisfactoria, citoplasmática, localizada en estroma y epitelio del tejido cólico normal y neoplásico (Fig. 1). Esta afinidad por la enzima COX-2 en el colon de la

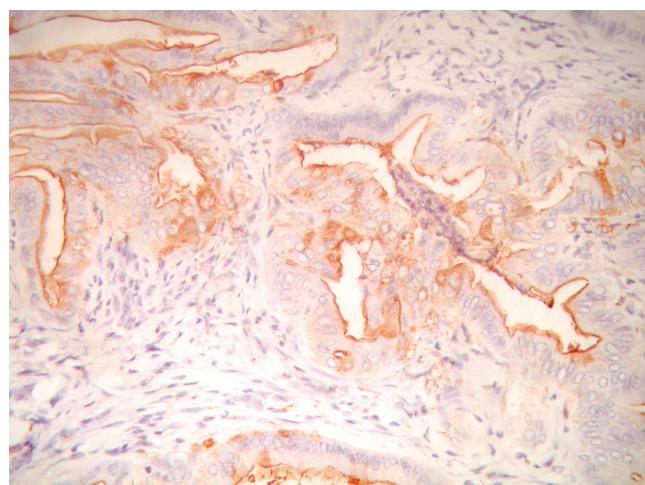


Fig. 1. Expresión COX-2 en adenocarcinoma cólico en rata OFA, inmunohistoquímica, anticuerpos anti-COX-2 sc-1746.

rata OFA deriva de su producción; anticuerpo policlonal de cabra obtenido frente al grupo amino terminal de la COX-2 de rata, que difiere de la secuencia humana en dos aminoácidos.

Dado el interés creciente por la expresión de la COX-2 en distintos tumores, creemos que es interesante que se conozca el distinto comportamiento de los anticuerpos anti-COX-2 en función de que se hayan obtenido frente a COX-2 humana o COX-2 originada frente al animal sobre el que se va a investigar. Esto podrá optimizar los recursos evitando gasto innecesario de tiempo y dinero.

Con la determinación de la expresión COX-2 en el modelo animal hemos conseguido apreciar que la expresión enzimática fue más de 6 veces superior en los adenocarcinomas que en los adenomas, y que en los adenocarcinomas cólicos existió una disminución en la expresión COX-2 cuando se administra inhibidores de esta enzima, detectándose esta disminución en el epitelio y estroma de los adenocarcinomas y no en la mucosa normal.

J. F. Noguera Aguilar, I. Amengual Antich<sup>1</sup>, J. Ibarra de la Rosa<sup>2</sup>, A. Plaza Martínez<sup>3</sup> y C. Tortajada Collado<sup>4</sup>

*Unidad de Cirugía. Hospital Son Llàtzer. Baleares. <sup>1</sup>Unidad de Anatomía Patológica. Fundación Hospital Manacor. Baleares.*

*<sup>2</sup>Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Son Llàtzer.*

*Baleares. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>4</sup>Hospital Universitario Son Dureta. Baleares.*

*Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS)*

## Bibliografía

1. DuBois RN, Radhika A, Reddy BS, Entingh AJ. Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors. Gastroenterology 1996; 110: 1252-9.
2. Bamba H, Ota S, Kato A, Adachi A, Itoyama S, Matsuzaki F. High expression of cyclooxygenase-2 in macrophages of human colonic adenoma. Int J Cancer 1999; 83: 470-5.
3. Kargman SL, O'Neill GP, Vickers PJ, Evans JF, Mancini JA, Jothy S. Expression of prostaglandin G/H synthase -1 and -2 protein in human colon cancer. Cancer Res 1995; 55: 2556-9.
4. Mereto E, Frencia L, Ghia M. Effect of aspirin on incidence and growth of aberrant crypt foci induced in the rat colon by 1,2-dimethylhydrazine. Cancer Lett 1994; 76 (1): 5-9.