

RENATA NASCIMENTO GOMES

**ANÁLISE DO PERFIL DOS PROSTANOIDES E DO SEU PAPEL NO CONTROLE
DA MIGRAÇÃO CELULAR EM GIOBLASTOMA**

Tese apresentada ao Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Biologia Celular e Tecidual.

Orientador: Profa. Dra. Alison Colquhoun.

Versão original

São Paulo
2016

RESUMO

Gomes RG. Análise do perfil dos prostanoïdes e do seu papel no controle da migração celular em glioblastoma. [Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

Glioblastoma (GBM; astrocitoma OMS grau IV) é o tumor cerebral mais comum e agressivo em adultos. Apesar dos tratamentos intensivos envolvendo ressecção cirúrgica, quimio e radioterapia, a maioria dos pacientes diagnosticados com GBM tem uma sobrevida média de apenas 1 ano. As dificuldades relacionadas ao sucesso dos tratamentos, em grande parte estão relacionadas à elevada capacidade de migração e invasão das células tumorais de GBM para o tecido cerebral adjacente. Os prostanoïdes (PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2 e TXA_2) fazem parte de uma família de compostos lipídicos biologicamente ativos derivados do ácido araquidônico (AA) que estão envolvidos em várias funções fisiológicas e patológicas. A produção aumentada desses prostanoïdes, especialmente de PGE_2 , está envolvida com vários processos do desenvolvimento e progressão do câncer, tais como a proliferação, apoptose e angiogênese. PGE_2 através de diferentes vias de sinalização é conhecida por influenciar no processo de migração celular de vários tumores. No entanto, em GBM o papel destes prostanoïdes é pouco compreendido. O objetivo deste estudo foi analisar *in vitro* o perfil de diferentes prostanoïdes nas linhagens de GBM (T98G, A-172, U-138MG, U-251MG e U-87MG), além de verificar o papel dos prostanoïdes e dos seus receptores na migração celular das linhagens U-251MG e U-87MG. Os resultados demonstraram um perfil de produção dos prostanoïdes da série 2 bem diferente entre as linhagens, além da não detecção dos prostanoïdes da séries 1 e 3. A expressão de COX-1, COX-2, mPGES1, mPGES2, cPGES, EP2, EP4, PGT e 15-HPGD foi observada pelas técnicas de PCR em tempo real e imunofluorescência. Nos ensaios de migração, observamos um aumento da migração celular nas linhagens U-251MG e U-87MG após a adição dos prostanoïdes exógenos. Nos tratamentos com os antagonistas dos receptores EP2 (AH6809) e EP4 (L161.982) foi observado em ambas as linhagens a diminuição da capacidade de migração das células em relação aos seus respectivos controles. Em conjunto esses resultados, demonstram um papel importante dos prostanoïdes, especialmente PGE_2 , no processo de migração das células de GBM. Sendo este efeito mediado, pelo menos em parte, por uma alteração na resposta celular, seguida da ativação dos receptores EP2 e EP4.

Palavras-Chaves: Glioblastoma. Prostanoïdes. Prostaglandina E₂. Migração. Receptores EP.

ABSTRACT

Gomes RG. Analysis of the profile of prostanoids and their role in the control of cell migration in glioblastoma. [Ph.D Thesis (Cell and Tissue Biology)]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2016.

Glioblastoma (GBM; astrocytoma grade IV WHO) is the most common and aggressive brain tumour in adults. Despite intensive treatments involving surgical resection, radiotherapy and chemotherapy, most patients diagnosed with GBM have a median survival of only 1 year. The difficulties involved in the success of treatments are largely due to the migratory and invasive capacity of the GBM tumour cells to invade surrounding brain tissue. The prostanoids (PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2 e TXA_2) are part of a family of biologically active lipids derived from arachidonic acid (AA) that are involved in various physiological and pathological functions. The increased production of these prostanoids, especially PGE_2 , is involved in many developmental processes and cancer progression, such as proliferation, apoptosis and angiogenesis. PGE_2 , through different signaling pathways is known to influence the process of cell migration of various tumours. However, in GBM the role of these prostanoids is poorly understood. The aim of this study was to analyse the *in vitro* profile of different prostanoids in the cell lines of GBM (T98G, A-172, U-138MG, U-251MG and U-87MG), as well as analysing the role of prostanoids and their receptors in the migration of the U-251MG and U-87MG cell lines. The results showed a varied production of series 2 prostanoids among the different cell lines, and a lack of detection of series 1 and 3 prostanoids. The expression of COX-1, COX-2, mPGES1, mPGES2, cPGES, EP2, EP4, PGT and 15-HPGD was observed by real-time PCR and by immunofluorescence. In migration assays treatment with exogenous prostanoids increased the migration of U-251MG and U-87MG cell lines. Treatment with the EP2 receptor antagonist (AH6809) and EP4 receptor antagonist (L161.982) caused a decrease in the migration of both cell lines in comparison with their respective controls. Together these results demonstrate the important role of prostanoids, especially PGE_2 , in the migration process of GBM cells. This effect is mediated, at least in part, by a change in cellular response, following the activation of the EP2 and EP4 receptors.

Keywords: Glioblastoma. Prostanoid. Prostaglandin E₂. Migration. EP Receptors

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tumores do SNC

O tumor de cérebro é um termo geral que inclui vários tipos de tumores benignos e malignos, classificados com base na histopatologia em: tumores do tecido neuroepitelial (glioma); tumores das meninges incluindo meningioma e hemangioblastoma; tumores de células germinativas e tumores da região selar, incluindo tumores da pituitária e craniofaringioma (Fisher et al., 2007). Os tumores cerebrais são um grupo bastante heterogêneo, possuindo grandes variações quanto a sua origem, características morfológicas, alterações genéticas, crescimento, capacidade de invasão, diferentes respostas ao tratamento e tendência a reincidente (Louis et al., 2007; Ostrom et al., 2014).

Embora a incidência desses tumores seja relativamente baixa, cerca de 2% de todas as neoplasias malignas, nas últimas décadas têm se tornado importante no cenário epidemiológico mundial devido ao aumento da sua incidência e mortalidade (Huttner, 2012).

No Brasil, a estimativa de incidência de tumores do SNC foi de 5,07 casos novos a cada 100 mil homens e 4,05 a cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2014). Dentre todos os tumores cerebrais os mais frequentes são os tumores originários das células da glia, genericamente conhecidos com glioma.

1.2 Gliomas

Glioma é um dos tipos de tumores primários mais comum do Sistema Nervoso Central (SNC), derivados das células gliais. Estes tumores são responsáveis por aproximadamente 30% de todas as neoplasias do SNC (Adamson et al., 2011).

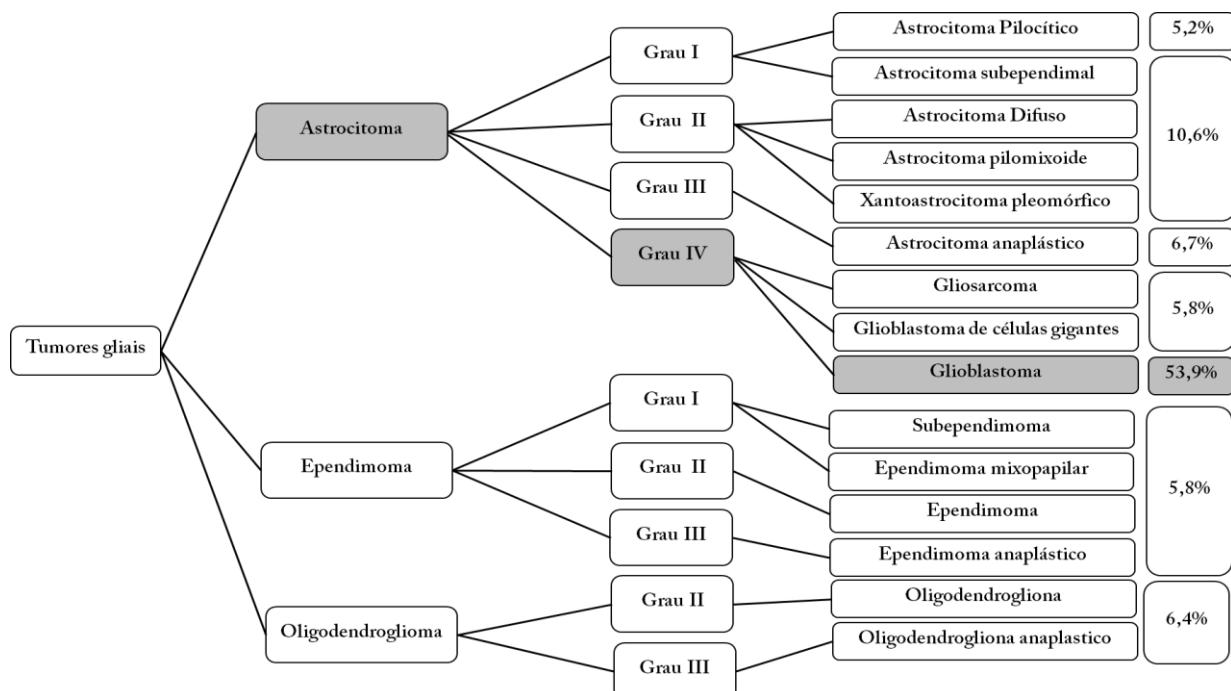
Os gliomas são classificados de acordo com as características histológicas em três grupos principais: astrocitomas, (derivados de astrócitos ou dos seus precursores), oligodendrogliomas (derivados de oligodendrócitos ou dos seus precursores) e ependimomas (derivado das células ependimais ou dos seus precursores) (Gladson et al., 2010; Louis et al., 2007) (esquema 1). Dentre as neoplasias classificadas como gliomas, o grupo dos tumores derivados dos astrócitos, os astrocitomas, constituem o principal

tipo histológico entre os tumores primários do SNC, perfazendo aproximadamente 70% dos casos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) os astrocitomas são classificados em quatro graus de malignidade, que se baseiam na presença de indicadores como hiperproliferação endotelial, mitoses, necrose, atípia nuclear e presença de células atípicas.

Os tumores grau I, conhecidos como astrocitomas pilocíticos, possuem lesões com baixo potencial proliferativo e com grandes chances de cura após o tratamento. Os astrocitomas difusos são classificados como grau II, por crescerem de forma lenta, podendo ou não invadir o tecido cerebral normal adjacente.

Os tumores grau III são os astrocitomas anaplásicos, possuem alta taxa de proliferação e invasividade ao tecido normal, além de alta taxa de recorrência. Por fim, o tumor grau IV denominado glioblastoma, corresponde à neoplasia com maior taxa de atividade mitótica, com tendência para a necrose e/ou proliferação microvascular, podendo haver infiltração dos tecidos circundantes e disseminação crânio-espinhal (Crocetti et al., 2012; Loius et al., 2016; Persano et al., 2013).



Esquema 1 - Classificação da OMS de tumores cerebrais gliais. Baseado em Louis et al., 2016.

1.3 Glioblastoma (GBM)

Glioblastoma é o tumor cerebral primário mais frequente em adultos e crianças, representando aproximadamente de 15-20% de todas as neoplasias intracranianas e 50% entre os astrocitomas. Sua frequência é de 5 casos por 100 000 pessoas (Crocetti et al., 2012; Dolecek et al., 2012; McCarthy, Kruchko, 2005).

O termo glioblastoma multiforme foi usado pela primeira vez em 1925 por Globus e Straus como um substituto para a categoria conhecida como multiforme spongioblastoma (Shabason, 2011).

Histologicamente, esse tipo de tumor é caracterizado por alta celularidade, atipia nuclear, polimorfismo celular, intensa atividade mitótica, presença de necrose com células em paliçadas e proliferação microvascular, sinais típicos de um câncer agressivo (Loius et al., 2016). Anatomicamente, o GBM ocorre preferencialmente na substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais. As regiões mais comumente acometidas são: lobo temporal (31%), parietal (24%), frontal (23%) e occipital (16%) podendo se expandir para o tecido cortical adjacente e para o tronco cerebral (Ewelt et al., 2011; Koul et al., 2012; Larjavaara et al 2007).

O potencial metastático do GBM é extremamente reduzido, porém quando presentes podem ser encontrados no baço, pleura, pulmões, nódulos linfáticos, fígado, ossos, pâncreas e intestino delgado. Acredita-se que o baixo potencial metastático do GBM é em grande parte resultado da barreira criada pelo cérebro e meninges (Mujic et al., 2006, Robert, Wastie, 2008; Urbańska et al., 2014).

Baseado em sua origem e características clínicas, os GBMs podem ainda ser subdivididos em primário e secundário (figura 1). Os glioblastomas primários (ou *de novo*) possuem um crescimento acelerado com curta história clínica (inferior a 3 meses) sem evidência de uma lesão pré-existente. Correspondem à maioria dos casos de GBM (cerca de 90% dos casos) e acometem, principalmente, pacientes mais idosos, com idade aproximada de 60 anos. Além disso, molecularmente, eles apresentam mutações em receptores de fator de crescimento epidermal (EGFR), perda de heterozigosidade (LOH) da região 10q, deleções nos gene *p16* ou *p14*, mutações no gene *PTEN* e no *TP53* (Ohgaki, Kleihues, 2007, 2013).

Em contrapartida, os glioblastomas secundários desenvolvem-se através da progressão de um glioma de menor grau, como o astrocitoma difuso (grau II) ou astrocitoma anaplásico (grau III), sendo mais comum em pacientes mais jovens

(aproximadamente 45 anos). Eles se caracterizam principalmente com maior frequência de mutações no TP53, LOH do cromossomo 17p e alta expressão do fator de crescimento derivado de plaquetas tipo A (PDGFA) e o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas tipo A (PDGFR α) (figura 1) (Ohgaki, Kleihues, 2007, 2013).

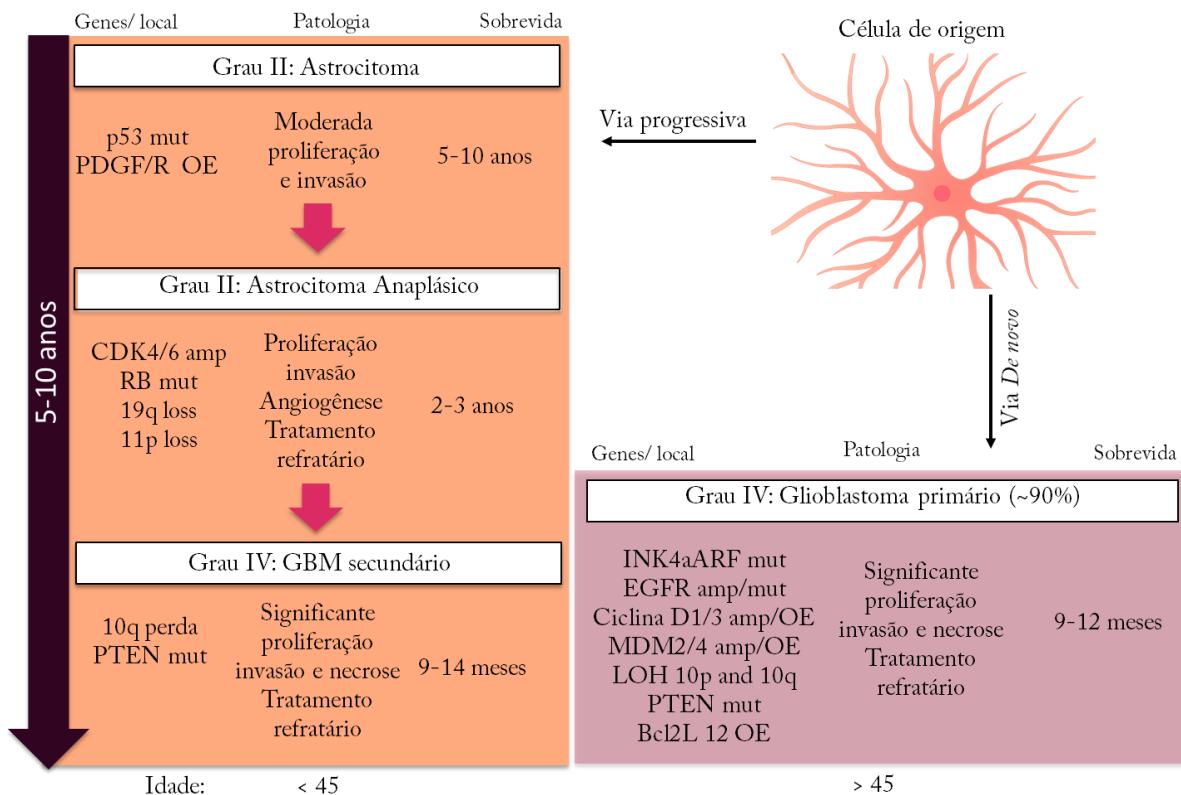


Figura 1 - Vias moleculares envolvidas na formação do glioblastoma. Adaptado de Ohgaki e Kleihues (2007).

Por causa da natureza complexa e altamente heterogênea destes tumores, recentemente inúmeros estudos utilizando os dados do TCGA (Atlas Genômico do Câncer) identificaram alterações genômicas que permitiu a subdivisão dos GBM em quatro subtipos distintos (Robertson et al., 2011; Verhaak et al., 2010). Neste sentido, de acordo com a expressão gênica de um conjunto de mutações relacionadas ao desenvolvimento deste tumor, o GBM foi caracterizado como proneural, neural, clássico e mesenquimal (Bleeker et al., 2012; Phillips et al., 2006).

Atualmente o protocolo mais indicado para o tratamento do GBM é a ressecção cirúrgica, seguida de quimioterapia e radioterapia (Lanzetta, Minniti, 2010). Entretanto, a grande capacidade de migrar e invadir das células neoplásicas de GBM, junto com a falta de delimitação anatômica torna difícil o sucesso da ressecção cirúrgica. Além do

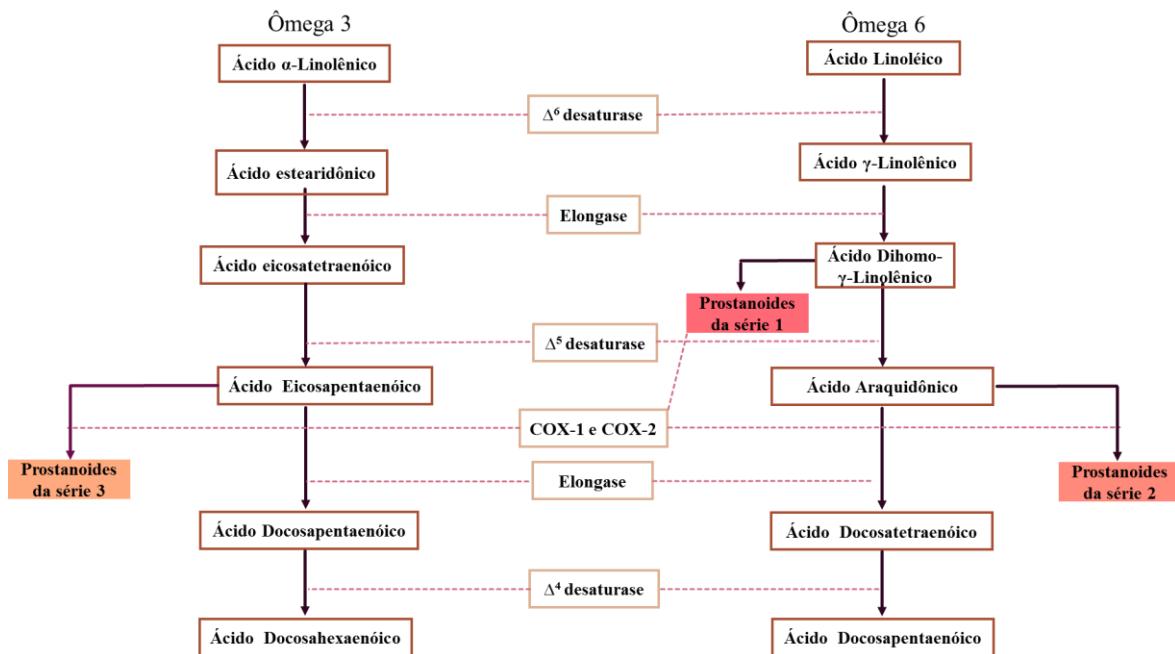
mais, a presença da barreira hematoencefálica em conjunto com a heterogeneidade celular e genética restringem a distribuição das drogas ao cérebro e limitam também a eficácia dos quimioterápicos. Por isso, a sobrevida média para um paciente com GBM a partir do diagnóstico é de aproximadamente 14,6 meses (Alifieris, Trafalis, 2015; Chang et al., 2007; Simpson et al., 1993).

Desta forma, o tratamento de GBM continua sendo um grande desafio devido à baixa eficácia da terapêutica disponível. Assim, é necessária uma busca mais efetiva de marcadores de prognóstico e de novos alvos terapêuticos que possam melhorar a sobrevida de pacientes portadores de GBM.

1.4 Prostanoides

Prostanoides é o termo usado para denominar uma família de compostos lipídicos ativos contendo 20 carbonos, que incluem as prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. Estes compostos lipídios são sintetizados a partir dos ácidos graxos poliinsaturados: ácido dihomô-gama-linolênico (DGLA; precursor dos prostanoides da série 1), ácido araquidonico (AA; precursor dos prostanoides da série 2) e ácido 5,8,11,14,17- eicosapentaenóico (EPA; precursor dos prostanoides da série 3). Entre estes precursores, o AA é o mais importante e predominante nos seres humanos (Bos et al., 2004; von Dorp et al., 1964) (esquema 2).

As prostaglandinas (PGs) foram observadas pela primeira vez por Kurzrok e Lieb, em 1930, no fluido seminal humano. Esta observação foi confirmada e desenvolvida por von Euler (1935) e vinte anos depois Bergström e Sjövall (1957), purificaram com sucesso as primeiras PGs, denominadas PGE₁ e PGF_{1α}. Na década de 70, ficou claro que as prostaglandinas tinham capacidade de desencadear uma diversidade de ações, porém os mecanismos e os locais de atuação das mesmas não eram conhecidos. Nos anos seguintes com a identificação dos receptores ficou mais fácil o entendimento de ação das prostaglandinas, tornando essa área atrativa e importante (Gryglewski, 2008; Samuelsson, 1976).



Esquema 2 – Metabolismo dos ácidos graxos essenciais.

Os prostanoides são formados pela maioria das células no corpo e atuam como mediadores lipídicos autócrinos e parácrinos. Eles não são armazenados nas células, mas são sintetizados em resposta a algum estímulo fisiológico, patológico ou farmacológico. A quantidade e o tipo de prostaglandina produzida dependem da maquinaria enzimática expressa no tipo de celular (Narumiya et al., 1999; Tootle, 2013).

A produção dos prostanoides ocorre mediante de uma complexa cascata enzimática que tem início com ativação da enzima fosfolipase A₂ (PLA₂) que por hidrolise libera o AA da membrana celular (Figura 2).

Uma vez que o AA é liberado, ele é modificado pela ação das enzimas ciclooxygenases (COX-1 e COX-2). As COXs são enzimas bifuncionais que possuem duas atividades enzimáticas que ocorrem em dois sítios catalíticos distintos.

- Atividade de ciclooxygenase: catalisa a oxidação e ciclização do AA até hidroperóxido prostaglandina G₂ (PGG₂).
- Atividade de peroxidase: catalisa a peroxidação do hidroperóxido prostaglandina G₂ (PGG₂) até hidroxiperóxido prostaglandina H₂ (PGH₂) (Simmons et al., 2004)

Sintases específicas catalisam a conversão da instável PGH₂ às distintas PGs. Para conversão da prostaglandina E₂ são conhecidas três sintases, duas isoformas

microssomais (mPGES1 e mPGES2) e uma citosólica (cPGES). Todas as sintases de PGE₂ estão associadas a ambas as COXs, entretanto apresentam maior afinidade por COX-2 (Murakami, Kudo, 2004).

Atualmente foram identificadas duas sintases de PGD₂ distintas: enzima L-PGDS (lipocaina) e H-PGDS (hematopoética). Ambas possuem a capacidade de converter PGH₂ em PGD₂ (Arima, Fukuda, 2011).

PGD₂ pode ainda sofrer reacções de desidratação/isomerização para formar o ciclopentanona prostaglandina 15-desoxi-12,14-Δ PGJ₂ (15d-PGJ₂). Esta ciclopentanona difere das outras prostaglandinas por não possuir uma prostaglandina sintase específica nem um receptor. Em vez disso, 15d-PGJ₂ atua através dos receptores de PGD₂ (DP1 e DP2) e através da interação com o receptor ativado por proliferador de peroxissomo γ (PPARγ) (Scher, Pillinger, 2005).

A sintase PGF (PGFS) converte PGH₂ em PGF_{2α}. Porém, outras PGs podem servir de substrato para a síntese de PGF_{2α}. Por exemplo, a PGD₂ pode ser convertida pela AKR1B1 ao metabólito 9α,11βPGF₂ e a PGE₂ ser transformada pela enzima 9-ceto-PGE₂ redutase (9K-PGR) em PGF_{2α} (Smith et al., 2000, 2011).

No caso da PGI₂ e TXA₂ as sintases responsáveis pela conversão são: prostaciclina sintase (PGIS), e TXA sintase (TXS), respectivamente (Smith et al., 2000).

Após serem sintetizados, os prostanoïdes podem atravessar a membrana por difusão simples ou podem ser transportados para o meio extracelular através de uma família de proteínas de resistência a múltiplas drogas (MDR) (Reid et al., 2003). No meio extracelular, os prostanoïdes vão se ligar aos seus receptores específicos para ativar uma multiplicidade de vias celulares importantes (Kochel, Fulton, 2015). Existem nove diferentes tipos de receptores para os prostanoïdes, denominados: DP1 e DP2 receptores de PGD₂, EP1, EP2, EP3 e EP4 receptores de PGE₂, FP receptor de PGF_{2α}, IP receptor de e PGI₂, e TP receptor de TXA₂ (Narumiya et al., 1999; Narumiya, FitzGerald, 2001; Tsuboi et al., 2002).

De maneira bastante simples, os receptores dos prostanoïdes podem ser agrupados em três grupos, baseado no tipo de proteína G à qual são acoplados, e consequentemente em função das respostas celulares evocadas.

Na primeira categoria estão os receptores relacionados com atividade relaxante, IP, EP2, EP4 e DP, os quais geralmente estão acoplados a proteína Gs (estimulatória) e sua ativação estimula a produção de AMPc pela adenilato ciclase (AC).

A segunda categoria é representada pelos receptores com atividade constritora como o EP1, FP e TP, os quais estão acoplados a proteína Gq, mediando o aumento dos níveis intracelulares de Ca⁺².

O último grupo é representado unicamente pelo receptor EP3, que está acoplado a proteína Gi (inibitória), sua ativação inibe a AC, reduzindo os níveis de AMPc. É importante ressaltar que apesar da especificidade da maioria dos receptores derivados da via da COX, o receptor TP (do TXA₂) também pode ser estimulado pelos prostanoïdes PGE₂, PGI₂ e PGF_{2α} (Bos et al., 2004; Coleman et al., 1994).

Embora a maioria das ligações dos prostanoïdes ocorra com os receptores da superfície celular, em alguns casos, no entanto, certas prostaglandinas podem se ligar a receptores nucleares. Entre eles, destacam-se os receptores nucleares pertencentes a uma família de receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPARs), que regulam o metabolismo lipídico, a diferenciação e proliferação celular (Wang et al., 2007).

Os níveis intracelulares dos prostanoïdes, não são controlados apenas pela sua síntese, mas também pelo seu processo de degradação enzimática. A degradação tem início com o transporte dos prostanoïdes do meio extracelular para o meio intracelular pela proteína transportadora de prostaglandina (PGT), em seguida há inativação dos prostanoïdes, pela ação da 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase (15-PGDH) (Schuster, 2002; Tai, Tong, 2007).

Tabela 1 – Mecanismos de sinalização dos prostanoïdes.
Baseado Ricciotti e FitzGerald, 2011.

Prostanoide	Receptores	Mecanismos e sinalização
PGE₂	EP1	Acoplado a Gq Aumento de IP3 Aumento de Ca2+
	EP2	Acoplado a Gs Aumento de cAMP
	EP3	Acoplado a Gi Diminui AMPc Aumento de Ca2+
	EP4	Acoplado a Gs Aumento de cAMP
PGD₂	DP1	Acoplado Gs Aumento de cAMP
	DP2 (CRTH2)	Acoplado a Gi Diminui AMPc Aumento de Ca2+
PGF_{2α}	FPA	Acoplado a Gq Ativa PLC Aumenta AMPc
	FPB	Acoplado a Gq Ativa PLC Aumenta AMPc
PGI₂	IP	Acoplado a Gs Aumenta AMPc
	PPARβ/γ	Modulam indução de genes
TXA₂	TPα	Acoplado a Gq Ativa PLC Diminui AMPc Aumento de Ca2+
	TPβ	Acoplado a Gq Ativa PLC Diminui AMPc Aumento de Ca2+

Este processo dá origem aos metabólitos com atividades biológicas muito reduzidas, que são 13, 14-dihidro-15 ceto PGF_{2α}, para PGF_{2α} e 13, 14-dihidro-15 ceto PGE₂, no caso de PGE₂. PGD₂ será metabolizada em PGs da série J (PGJ₂, Delta 12 PGJ₂, 15-deoxi-delta12,14PGJ₂) ou F (9α11βPGF₂; isômero de PGF_{2α}). O TXA₂ e a PGI₂ são instáveis e são degradadas em seus metabólitos inativos TXB₂ e 6-ceto-PGF_{1α}, respectivamente. (Holla et al., 2008; Korbecki et al., 2014; Wang, DuBois, 2007).

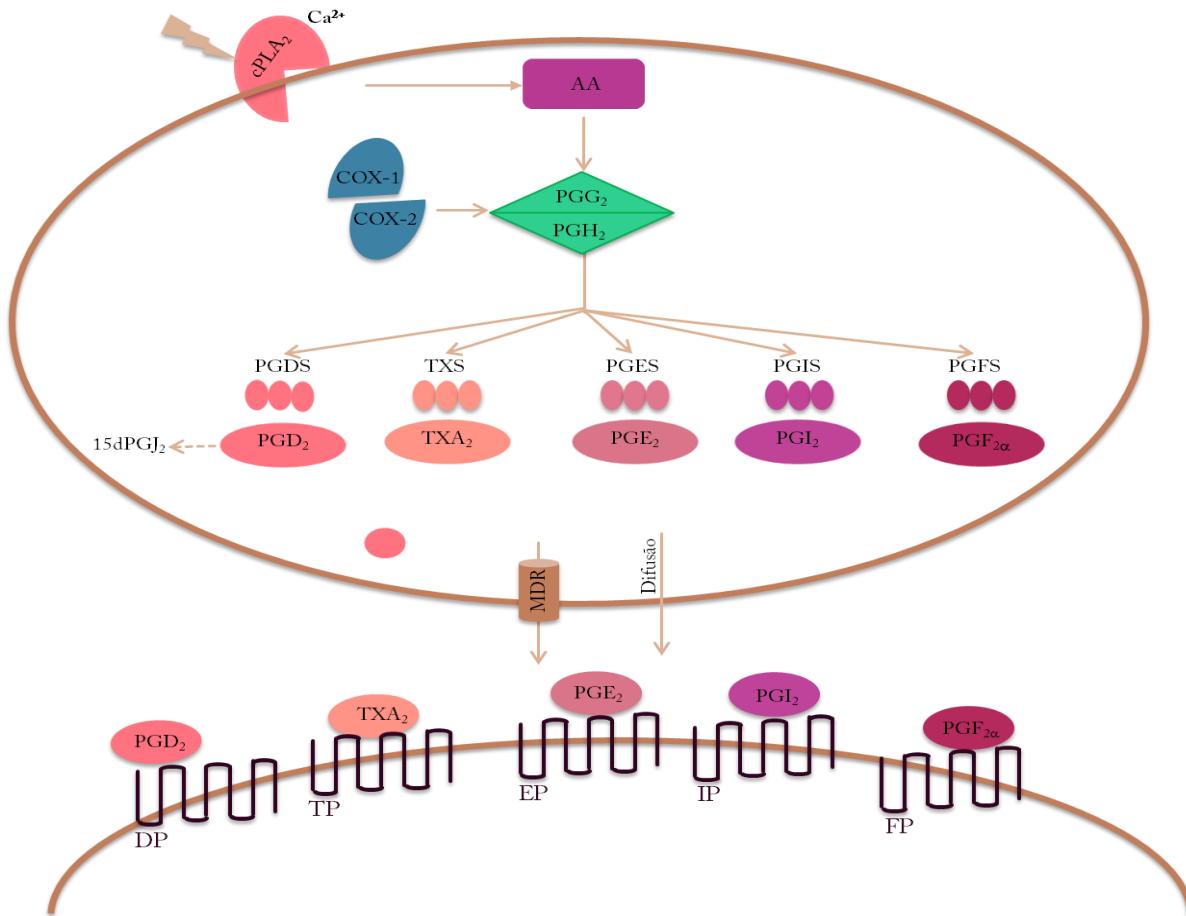


Figura 2 - Biossíntese dos prostanoïdes.

1.5 Prostaglandina E₂ (PGE₂) e o câncer

Entre os prostanoïdes, PGE₂ é a prostaglandina mais abundante do organismo, sendo produzida por várias células, como os fibroblastos, leucócitos e células renais. Este mediador lipídico é o principal membro da família das prostaglandinas, pois desempenha um importante papel em diversos sistemas fisiológicos, como o sistema gastrointestinal, renal, cardiovascular e reprodutor, além de ser o principal mediador da inflamação (Greenhough et al., 2009; Wang, Dubois, 2010).

Por outro lado, PGE₂ também está envolvido em ações patológicas, como no câncer, promovendo o crescimento e sobrevivência celular do tumor através de vários mecanismos, incluindo aumento da proliferação, inibição da apoptose, aumento da migração e invasão, angiogênese e inflamação crônica (Figura 3).(Wang, DuBois, 2006).

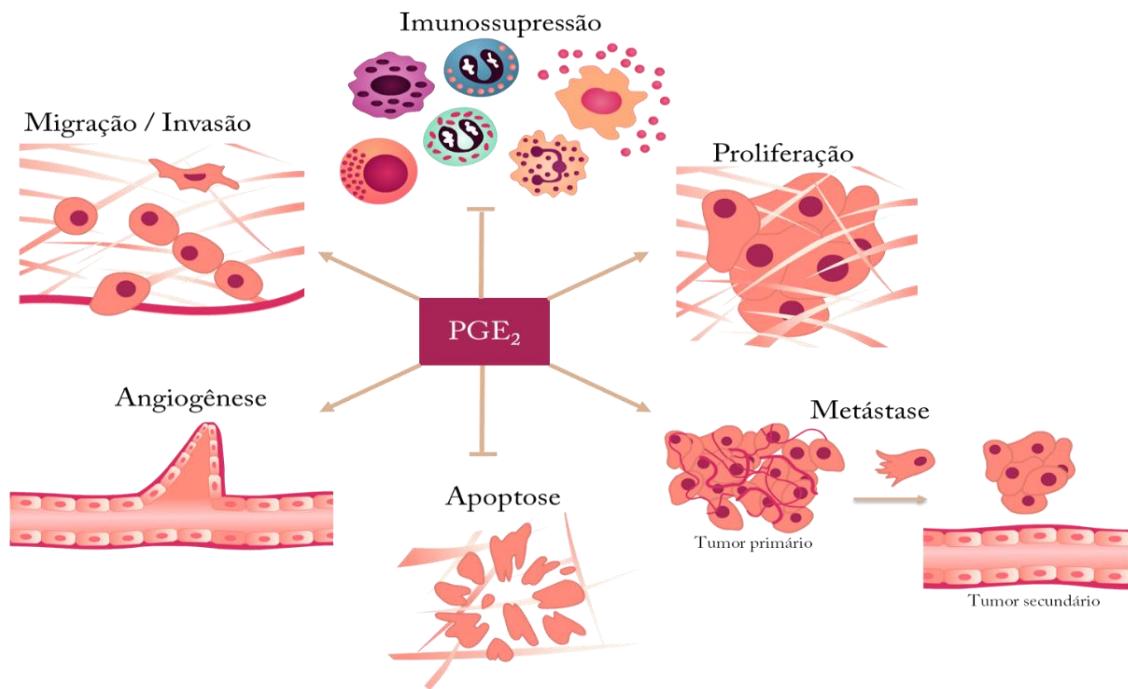


Figura 3 - Influência de PGE₂ no câncer.

Níveis elevados de PGE₂ são encontrados em várias neoplasias humanas, incluindo cólon, pulmão, mama e câncer de cabeça e pescoço, e por muitas vezes associadas a um mau prognóstico (Wang, DuBois, 2010).

PGE₂ estimula a proliferação celular, aumenta a sobrevivência celular, e inibe a apoptose através da ativação de vias pró-sobrevivência, tais como a PI3K, Erk, EGFR, Bcl-2 e NF-κB (Wang, Dubois, 2010).

Em relação à migração e invasão, PGE₂ estimula a regulação positiva do receptor CCR7, ativação de Rap, e de EGFR (Buchanan et al., 2006; Pan et al., 2008; Sheng et al., 2001; Wu et al., 2011). PGE₂ também aumenta a adesão através da expressão elevada da integrina α3β1, além de aumentar a produção da MMP2 (Ito et al., 2004; Mitchell et al., 2010). Quanto à angiogênese, PGE₂ induz a expressão de Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Chang et al., 2004; Sonoshita et al., 2001). Além disso, PGE₂ é um mediador chave no *crosstalk* entre as células tumorais e as células estromais no microambiente tumoral. PGE₂ também contribui para a criação de um tumor promovendo a inflamação do microambiente e suprimindo a ativação do sistema imunitário (Wang, Dubois, 2010).

A relevância biológica do aumento da produção de PGE₂ nos tumores ainda não foi totalmente estabelecida. Em relação aos tumores cerebrais poucos trabalhos foram publicados sobre o papel de PGE₂. De acordo com Anagnostopoulos-Schleep et al.,

(1988) PGE₂ é sintetizado e liberado em vários tumores cerebrais, incluindo GBM. Em outro estudo, também foi observado que os tumores cerebrais malignos continham uma alta concentração de PGE₂ e que a remoção cirúrgica reduziu a produção de PGE₂ (Loh et al., 2002).

Recentemente no trabalho Brocard et al., (2015) foi demonstrado que a adição de PGE₂ exógena em culturas primárias de GBM, aumentou a sobrevivência e proliferação das células analisadas.

Chiu et al., (2010) observou que a ativação de PKC por PGE₂ na linhagem U-87MG aumentou a invasão/migração em GBM. Em outro estudo a adição exógena de PGE₂ na linhagem de glioma humano T98G causou significante aumento na proliferação e na migração celular, além de uma diminuição na apoptose (Gomes, Colquhoun, 2012).

Tomados em conjunto, podemos sugerir que PGE₂ desempenha um papel importante no desenvolvimento de GBM.

1.5.1 Ciclooxygenases (COX)

A COX, também conhecida como prostaglandina-endoperóxido sintase (PGHS), é uma enzima chave na conversão de AA em PGs e outros eicosanoides. Atualmente, são conhecidas três isoformas da COX, denominadas como ciclooxigenase-1 (COX-1), ciclooxigenase -2 (COX-2) e ciclooxigenase -3 (COX-3), sendo as duas primeiras as mais estudadas, enquanto que a terceira foi recentemente descoberta (Rouzer, Marnett, 2009; Smith et al., 1996; Zidar et al., 2009).

A COX-1, isolada por Hemler e Lands (1976), é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos normais, sendo necessária nas funções fisiológicas de preservação do fluxo sanguíneo renal, agregação plaquetária, hemostasia, e citoproteção da mucosa gastrointestinal (Appleby et al., 1994).

No SNC, a COX-1 está presente de forma constitutiva em neurônios, astrócitos, células da micróglia e participa da síntese dos prostanoïdes envolvidos com a homeostase (Yagami et al., 2015).

Ao contrário da COX-1, a COX-2 pode ser expressa constitutivamente ou ser induzida em vários tipos celulares desempenhando um importante papel fisiológico e fisiopatológico. A expressão constitutiva dessa isoforma é restrita aos rins, sistema gástrico, áreas do sistema nervoso central bem como tecidos envolvidos na reprodução.

Na maioria dos tecidos normais a expressão da COX-2 é induzida de forma transitória por estímulos pró-inflamatória, fatores de crescimento, citocinas e promotores tumorais (Appleby et al., 1994).

Apesar de serem proteínas semelhantes com aproximadamente 60% de homologia e peso molecular de cerca de 70 kD, a COX-1 e a COX-2 são codificadas por genes distintos localizados nos cromossomos 9 e 1, respectivamente. (Smith et al., 1996). Ambas as enzimas estão localizadas na superfície interna do retículo endoplasmático e nas faces interna e externa da membrana nuclear; COX-2, no entanto, está relativamente mais concentrada no envoltório nuclear (Merlie, 1988; Needleman, Isakson, 1997; Vane et al., 1998).

Tabela 2 – Diferenças entre COX-1 e COX-2. Fonte: Baseado em Simmons et al., (2004).

Características	COX-1	COX-2
Peso Molecular	71	71
Número de aminoácidos	576	587
Localização	Membrana plasmática	Membrana plasmática Membrana do retículo endoplasmático Membrana nuclear
Substrato	Ácido araquidônico Dihomo- γ -linoleato	Ácido araquidônico Dihomo- γ -linoleato Ácido eicosapentanóico Ácido linolênico

Recentemente foi sugerida a existência de outra isoforma, que recebeu a designação de COX-3 (Chandrasekharan et al., 2002). Muitos autores acreditam que a COX-3 é uma variante da COX-1 (pois é derivada do mesmo gene), por isso consideram que a denominação mais apropriada seria COX-1b (Dinchuk et al., 2003). Em humanos, ratos e camundongos a expressão desta enzima encontra-se distribuída principalmente no córtex cerebral, medula espinhal e coração (Chandrasekharan et al., 2002). Um papel funcional para COX-3 na fisiologia humana e fisiopatologia ainda não foi estabelecida (Shaftel et al., 2003).

Apesar do papel de destaque dado à COX-2, cada vez mais estudos demonstraram que COX-1 também participa no desenvolvimento dos tumores. A expressão aumentada de COX-1 foi demonstrada em câncer de colo do útero, mama, ovário e da vesícula biliar (Allaj et al., 2013; Fürstenberger et al., 2006; Gupta et al., 2003).

Ferrández et al., (2012) usando modelos de animais e amostras de adenomas colorretais humanos constataram que a expressão da COX-2 só estava presente em pólipos com mais de 1 mm, enquanto que a expressão da COX-1 foi observada em pólipos de todos os tamanhos. Esses resultados sugerem que a COX-1 pode desempenhar um papel importante nos estados mais iniciais do câncer, enquanto a COX-2 parece ser essencial no desenvolvimento mais tardio do mesmo.

Os dados publicados a partir de um estudo realizado por Daikoku et al., (2005) em cultura primária de câncer de ovário, mostraram que o uso do inibidor seletivo da COX-1 (SC-560) reduziu a proliferação celular e aumentou a apoptose. Em contraste, o uso do inibidor seletivo da COX-2 (celecoxib), teve pouco efeito sobre o crescimento do tumor. Estudos similares de Li et al., (2009) com o inibidor SC-560, também reduziu a proliferação celular em 21% na linhagem SKOV3 (carcinoma de ovário).

Lee et al., (1995) observaram que os níveis séricos da COX-1 diminuiu em 50% dos pacientes após a cirurgia para remoção do câncer de ovário. Além disso, foi visto que a deficiência de COX-1 em modelo de rato para de câncer pele reduziu em 75% a tumorigênese dos animais. Em animais nocautes para COX-1 a redução da tumorigênese intestinal também foi observada quando comparados com os animais controles (Chulada et al., 2000; Tiano et al., 2002).

Recentemente Wilson et al., (2015) mostraram uma expressão mais elevada da COX-1 em relação a COX-2 em câncer do ovário seroso de alto grau (HGSOC) e outros 10 tipos de tumores.

A expressão elevada das COXs, principalmente COX-2, é frequentemente observada em diferentes tipos de câncer, como pulmão, gástrico, mama, próstata, ovário, esôfago, pâncreas e cabeça e pescoço (Allaj et al., 2013; Cao, Prescott, 2002; Davis et al., 2005; de Groot et al., 2007; Dong et al., 2010; Vaish, Sanyal, 2012). A desregulação da expressão de COX-2 conduz a um aumento na biossíntese PGE₂ e a indução da inibição da apoptose (Yamanaka et al., 2006), aumento do potencial metastático (Kang et al., 2011; Singh et al., 2007), promoção de angiogénesse (Gately, Li, 2004), evasão imune e resistência à imunoterapia do câncer (Liu et al., 2015).

No trabalho realizado por Bing et al., (2015) o uso do inibidor seletivo da COX-2 (Celecoxib) reduziu significativamente o tamanho e o número de adenomas em polipose adenomatosa familiar (FAP).

No estudo realizado por Glover et al., (2011) foi visto por munohistoquímica que a expressão da COX-2, estava aumentada em aproximadamente 42% dos cânceres

de mama analisados. No tumor de NSCLC (carcinoma de pulmão de células não pequenas) a taxa de expressão da proteína COX-2 foi 90% mais elevada do que no tecido normal (Li et al., 2011).

No cérebro, a situação da COX-2 parece ser particularmente complexa uma vez que é constitutivamente expressa sob condições normais e significativamente elevado durante doenças neurodegenerativas e tumorigênese (Castellone et al., 2005; Gupta, DuBois, 2001; Shono et al., 2001; Williams et al, 2000).

Em tumores cerebrais, a correlação entre a expressão aumentada da COX-2 versus o grau de malignidade do tumor tem sido observada (Shono et al, 2001; Hara, Okayasu, 2004). Em um estudo realizado com 60 amostras de GBM, foi visto uma expressão aumentada e homogênea da COX-2 em todas as amostras analisadas (Lalier et al., 2007).

Recentemente no estudo realizado por Oksuz et al., (2016) com a inoculação da linhagem C6 em ratos Wistar demonstraram a presença do mRNA das COX-1, COX-2 e COX-3 no tecido tumoral e nos tecidos normais do cérebro. No tecido tumoral a expressão da COX-3 foi显著mente mais elevada em relação ao tecido cerebral normal, enquanto que a COX-1 e COX-2 não mostraram diferenças entre os dois tecidos.

Devido a estas evidências, tem-se sugerido que a inibição da expressão das COXs provoque um efeito anticancerígeno, suprimindo o desenvolvimento e invasão das neoplasias (Jia-Jun et al., 2012).

1.5.2 Sintases (*mPGES1*, *mPGES2* e *cPGES*)

Nos últimos anos, um esforço significativo tem sido dirigido para o desenvolvimento de outros alvos enzimáticos dentro da via do AA, incluindo as prostaglandinas sintases.

A síntese de PGE₂ ocorre através de três sintases distintas que incluem duas isoformas microssomais, a prostaglandina E sintase-1 microssomal (*mPGES1*) e a prostaglandina E sintase-2 microssomal (*mPGES2*), e uma isoforma citosólica, prostaglandina E sintase citosólica (*cPGES*) (Jakobsson et al., 1999).

A *mPGES1* é uma forma induzível que está acoplada principalmente a COX-2. Tipicamente a expressão de *mPGES1* é mantida em níveis baixos na maioria dos tecidos

normais. Porém, num número limitado de órgãos, tais como pulmão, rim e órgãos reprodutores a expressão da mPGES1 é abundante e constitutiva (Jakobsson et al., 1999; Murakami, Kudo, 2006).

A mPGES2 é uma proteína de membrana associada ao Golgi, expressa constitutivamente em vários tecidos humanos. Ao contrário da mPGES1, a mPGES2 não é induzida por sinais pró-inflamatórios e liga-se a COX-1 e COX-2 para produzir PGE₂ (Murakami et al., 2003).

Já a cPGES é uma proteína citosólica expressa constitutivamente no citosol em vários tecidos e células. Esta sintase participa da produção de PGE₂ ligando-se especificamente com a COX-1 (Tanioka et al., 2000).

Como no caso das COXs, quantidades elevadas das PGES, principalmente da mPGES1, tem sido encontradas em tumores de diferentes tipos, sendo relacionadas com vários processos importantes na tumorigênese (Rådmark, Samuelsson, 2010).

Em GBM a expressão elevada das três sintases foi encontrada em 94 amostras de pacientes, enquanto que na linhagem U87-MG a expressão constitutiva da mPGES1 está associada com o aumento da produção de PGE₂ e com o estímulo de crescimento da linhagem, em comparação com astrócitos primários humanos (Mattila et al., 2009; Payner et al., 2006). A inibição da expressão e da atividade de mPGES1 na mesma linhagem, bloqueou a produção de PGE₂ e diminuiu a sua proliferação. Em outro estudo, a sensibilidade de culturas primárias de GBM a apoptose foi aumentada pela expressão aumentada de mPGES1, ao passo que o nocaute da sua expressão (por shRNA), diminuiu a sensibilidade apoptótica *in vitro* além de estimular o crescimento do tumor *in vivo* (Lalier et al., 2007).

1.5.3 Receptores de PGE₂

PGE₂ pode interagir com qualquer um dos seus quatro subtipos de receptores especificados como EP1, EP2, EP3 e EP4 para ativar várias vias de sinalização intracelulares diferentes (figura 4) (Sugimoto, Narumiya, 2007). A interação entre PGE₂ e seus receptores têm sido estudada extensivamente, devido à sua associação com o desenvolvimento do câncer.

O tratamento de células de melanoma (A375 e Hs294T) com agonista específico de EP2 ou de EP4 estimulou a capacidade de migração dessas células (Vaid et al., 2015). Por outro lado, em um estudo realizado com linhagens de tumores mamários

murinos e MCF-7, o silenciamento do receptor EP2 por siRNA e a inibição pelo antagonista (AH6809), diminuíram significativamente a proliferação celular e o número de metástases, concomitante com a redução da expressão de MMP-2 e MMP-9 em câncer de mama (Cheuk et al., 2015; Max et al., 2006).

Em carcinoma de pulmão, estudos usando camundongos nocaute para EP3 ($EP3^{-/-}$), mostraram que a sinalização de EP3 é necessária para metástase e invasão do tumor (Amano et al., 2009).

Em outro estudo feito em câncer de cólon, com ratos nocautes para os receptores EP1 e EP4 revelaram uma diminuição no número e o tamanho dos pólipos (Mutoh et al., 2002; Wang, Dubois, 2006).

Além disso, a alta expressão de EP4 também foi correlacionada com pior sobrevida dos pacientes com gliomas de graus III e IV e nas linhagens U-87MG e LN198 (Ochs et al., 2015).

É importante realçar que apesar dos diversos estudos que apontam para o papel dos receptores EPs no câncer, ainda não se conhece detalhadamente como isso ocorre.

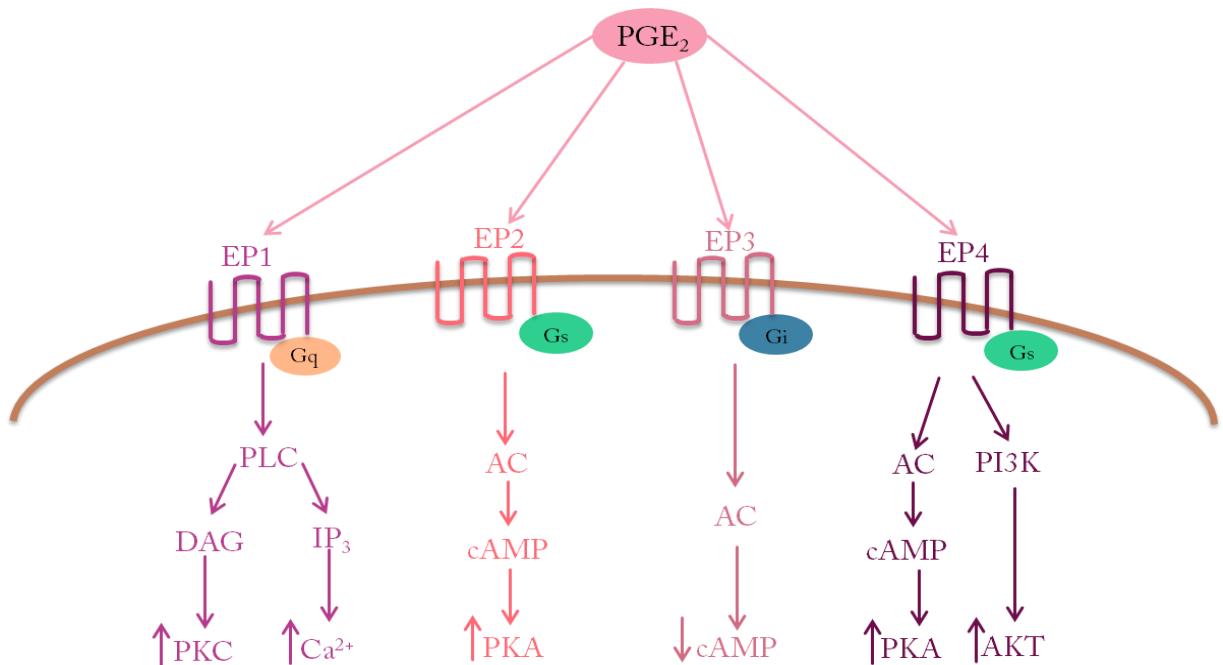


Figura 4 - Mecanismos de transdução de sinal dos receptores EPs de PGE₂.

1.5.4 PGT e 15-PGDH

Os níveis de PGE₂ no organismo não são controlados apenas pela taxa de sua produção, mas também pela sua velocidade de degradação. A degradação dessa prostaglandina ocorre em um processo dividido em dois passos (figura 5) (Nomura et al., 2004).

O primeiro passo é mediado pela PGT, que transporta PGE₂ do meio extracelular para o meio intracelular. Este transportador pertence ao grupo de transportadores de ânions orgânicos (OATP), classificadas dentro da superfamília dos carreadores orgânicos solúveis (SLC), membro 2A1 (SLCO2A1). O grupo OATP, em humanos, consiste de 11 membros, incluindo 10 OATPs e a PGT, classificada como OATP2A1. O décimo primeiro domínio transmembranar é, possivelmente, a região da PGT que confere especificidade no transporte somente de prostaglandinas (Bao et al., 2002; Schuster, 2002).

O segundo passo para a inativação de PGE₂ ocorre no citoplasma, onde a enzima 15-PGDH catalisa a formação de 15-ceto-PG. A 15-ceto-PGE₂ posue atividade biológica reduzida (Ensor, Tai, 1995).

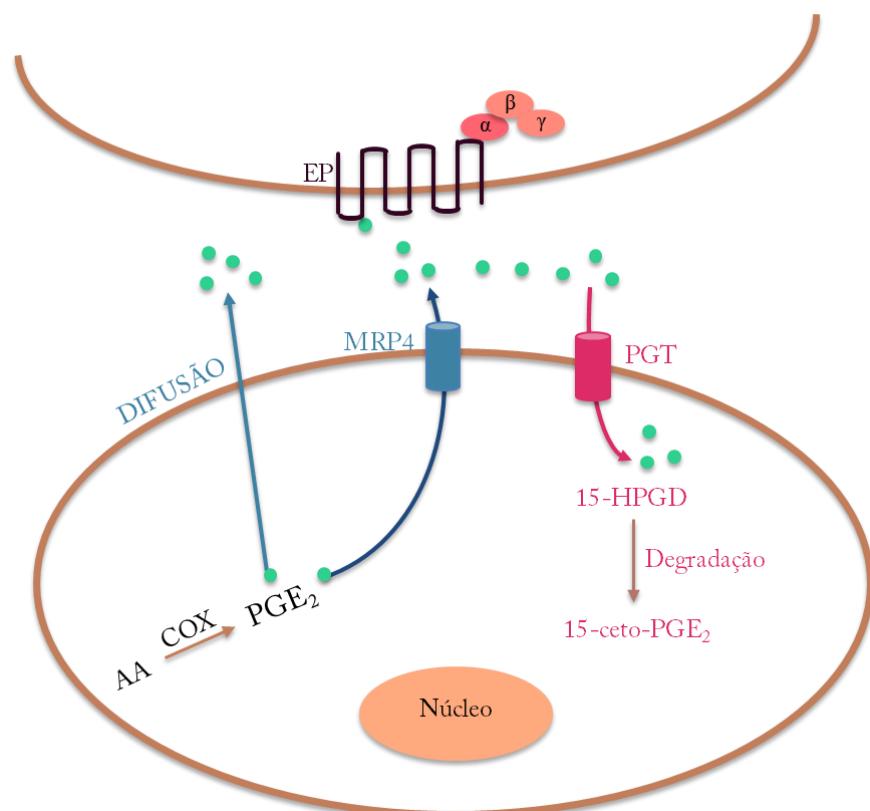


Figura 5 - Via de degradação de PGE₂.

Estudos mostraram que a diminuição nos níveis de expressão de PGT ou 15-PGDH é uma forma muito eficaz para o aumento nos níveis endógenos de PGE₂ (Kochel, Fulton, 2015). Em tumores, a diminuição nos níveis de expressão de PGT e 15-PGDH também estão relacionadas com o aumento de PGE₂ no microambiente extracelular, o que contribui para o desenvolvimento do tumor (Smartt et al., 2012).

Estudos demonstraram que a expressão de PGT está desregulada em câncer de estômago, ovário, renal e de pulmão. Na linhagem celular de câncer colorretal humano HCA-7, a expressão aumentada de PGT reduziu os níveis de PGE₂ no meio extracelular e aumentou os níveis intracelulares de 15-ceto-PGE₂ (Backlund et al., 2005). No entanto, pouco se sabe sobre o papel de PGT no câncer, acredita-se que PGT possa colaborar funcionalmente com 15-PGDH para inativar PGE₂ (Kochel, Fulton, 2015).

A 15-PGDH, atualmente, vem sendo considerada como um possível supressor de tumor antagonizando com a ação de COX-2, uma vez que a diminuição da expressão da 15-PGDH está associada com o aumento da tumorigênese no câncer de mama, cólon, pulmão (Ding et al., 2005)

Em GBM, a 15-PGDH está sendo relacionada com o processo de crescimento celular. Em um estudo realizado com a linhagem celular T98G, foi visto que, quando a enzima COX-2 foi inibida, ocorreu uma expressão aumentada de 15-PGDH e consequentemente uma redução no crescimento celular. Em contrapartida, quando a 15-PGDH foi inibida, o crescimento celular da T98G foi restaurado (Wakimoto et al., 2008).

Em geral, os genes envolvidos na síntese de PGE₂ são vistos como sendo crucial em muitos eventos associados com o desenvolvimento do câncer. Entender e caracterizar as consequências patológicas de cada um desses genes poderia ser de importância vital para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas futuras.

1.6 Migração Celular

A migração celular é um processo em que as células se movem em resposta a estímulos no ambiente celular. Este processo desempenha um papel fundamental em muitos processos fisiológicos diferentes, tais como a embriogênese, formação e manutenção de novos tecidos, trâfico das células do sistema imune, cicatrização de feridas e inflamação (Lauffenburger, Horwitz, 1996).

O processo de migração celular é altamente coordenado entre proteínas do citoesqueleto, moléculas de adesão celular e da matriz extracelular, a fim de mover a célula a partir de uma posição para outra. Este processo pode ser dividido nas seguintes etapas: formação de lamelipódios na parte dianteira do corpo celular, formação de novas adesões focais aos componentes da MEC, degradação local da MEC por meio das MMPs e finalmente o deslocamento do corpo celular e retração da parte traseira da célula (Friedl, Wolf, 2003).

Cada uma destas etapas envolvem interações complexas e coordenadas entre proteínas do citoesqueleto, moléculas de adesão celular, matriz extracelular e vias de sinalização externas e internas extremamente coordenadas (Le Clainche, Carlier, 2008). Qualquer alteração na regulação de um desses mecanismos pode resultar em patologias, tais como defeitos de nascença, doenças autoimunes, inflamação crônica e câncer (Friedl, Wolf, 2010).

A migração das células tumorais tem um papel fundamental na invasão e na progressão do tumor, uma vez que está intimamente ligada à capacidade do tumor metastizar. Estudos têm mostrado que 90% das mortes relacionadas com o câncer é devido a metástases (Bacac, Stamenkovic, 2008; Guan, 2015).

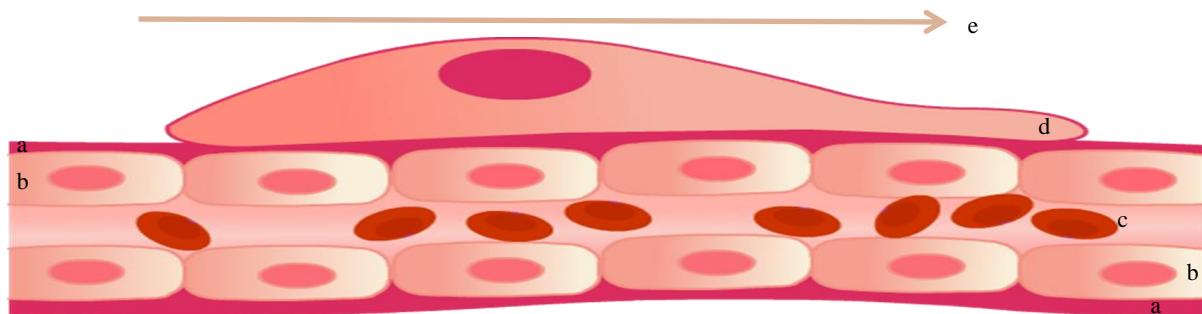


Figura 6 - Representação esquemática de uma célula de GBM migrando. a: membrana basal, b: endotélio, c: hemácias, d: célula de GBM e e: direção da migração.

A biologia tumoral do glioma é bem diferente dos tumores não cerebrais, pois o tumor glial encontra-se confinado num espaço delimitado pela caixa craniana onde cresce somente nos espaços ventriculares preenchidos por fluido cefalorraquidiano ou destruindo e se infiltrando no parênquima cerebral sadio. Sua disseminação deve-se, portanto, à sua capacidade de migração celular ativa através do tecido cerebral (Claes et al., 2007).

Este comportamento migratório junto com a sua capacidade de invadir o tecido normal é um dos aspectos importantes no desenvolvimento e na evolução dos gliomas, além de estar relacionado com fenótipo maligno. O comportamento migratório do glioma foi caracterizado no início da década de 40, quando foi mostrado que as células neoplásicas de glioma tinham uma grande capacidade de migrar para o parênquima cerebral e também o hemisfério contralateral (Scherer, 1940).

Células individuais de GBM são capazes de se infiltrar em direção ao tecido normal de 4 a 7 cm a partir da massa tumoral (Silbergeld, Chicoine, 1997). O caminho de migração das células de GBM não é aleatório, muitas vezes as células invadem o tecido sadio através da membrana basal dos vasos sanguíneos, o espaço subependimal (glia limitante externa) e através da substância branca (figura 6) (Bellail et al., 2004).

Esta natureza invasiva e migratória tem sido uma das principais limitações para uma ressecção cirúrgica bem sucedida, além de ser a principal causa de reincidente do tumor. Dos pacientes que passam por ressecção cirúrgica, 90% dos casos desenvolveram novas lesões cerca de 2-3 cm do local original ou em locais distantes no cérebro. Além disso, as células que migram podem apresentar uma alteração nos genes pró apoptóticos e de proliferação, diminuindo assim a sua susceptibilidade a agentes citotóxicos (Cuddapah et al., 2014; Demuth, Berens, 2004; Joy et al, 2003; Mariani et al., 2001).

Portanto, compreender os mecanismos de migração/invasão dos tumores cerebrais e suas interações com o tecido circundante é um tema de grande importância.

Devido ao fato de que os mecanismos moleculares da migração celular GBM e invasão são altamente complexos, posterior identificação de novas moléculas candidatas que participam nestes processos é crucial para o desenvolvimento de terapia-alvo para GBM.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão nossos resultados mostraram que de uma forma geral os prostanoïdes possuem um papel importante no processo de migração das células U-251MG e U-87MG.

Entre esses prostanoïdes destacamos PGE₂, que em partes influenciou a migração das células GBM através da ativação dos receptores EP2 e EP4.

As principais conclusões desse estudo foram:

- A. Observamos por qRT-PCR a expressão das proteínas envolvidas na biossíntese de PGE₂ (COX-1, COX-2, cPGES, mPGES1, mPGES2, EP2, EP4, PGT e 15-HPGD) nas linhagens de GBM U-251MG e U-87MG.
- B. Observamos por imunofluorescência a expressão proteica de COX-1, COX-2, mPGES1, mPGES2, EP2, EP4 e 15-HPGD na linhagem U-251MG e COX-1, COX-2, cPGES, mPGES1, mPGES2, EP2, EP4, PGT e 15-HPGD na linhagem U-87MG.
- C. Demostramos um perfil de produção diferente entre as linhagens U-251MG, U-87MG, T98G, A-172 e U-138MG em relação aos produtos da via das ciclooxygenases: 6kPGF_{1 α} , TXB₃, TXB₂, PGE₃, PGF_{1 α} , PGF_{2 α} , PGD₃, PGE₂, PGE₁, 13,14dhPGF_{2 α} , PGD₁, PGD₂, 15kPGE₂, 13,14dh15kPGF_{2 α} , 13,14dh15kPGF_{1 α} , 13,14dh15kPGE₂, 13,14dh15kPGE₁, PGJ₂, delta12PGJ₂, 15dPGJ₂.
- D. Nas linhagens U-251MG e U-87MG demostramos um aumento no processo de migração após o tratamento com PGE₁, PGE₂, PGD₁, PGD₂ e PGF_{2 α} exógeno.
- E. Observamos que os tratamentos realizados nas linhagens U-251MG e U-87MG com os antagonistas dos receptores EP2 (AH6809) ou EP4 (L-161982) inibiram a migração celular.
- F. Observamos que o tratamento realizado com PGE₂ exógeno e os antagonistas dos receptores EP2 (AH6809) e EP4 (L-161982) em conjunto, não foram suficientes para inibir completamente a migração das linhagens U-251MG e U-87MG.

REFERÊNCIAS*

Adamson DC, Rasheed BA, McLendon RE, Bigner DD. Central nervous system. Cancer Biomark. 2010; 9(1-6):193-210.

Aithal MG, Rajeswari N. Validation of housekeeping genes for gene expression analysis in glioblastoma using quantitative real-time polymerase chain reaction. Brain Tumor Res Treat. 2015 Apr;3(1):24-9.

Alifieris C, Trafalis DT . Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. Pharmacol Ther. 2015 Aug;152:63-82.

Allaj V, Guo C, Nie D. Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer. Cell Biosci. 2013 Feb 6;3(1):8.

Amano H, Hayashi I, Emoto H, et al. Host prostaglandin E2-EP3 signaling regulates tumor-associated angiogenesis and tumor growth. J Exp Med 2003;197:221 – 32.

Amano H, Ito Y, Suzuki T, Kato S, Matsui Y, Ogawa F, Murata T, Sugimoto Y, Senior R, Kitasato H, Hayashi I, Satoh Y, Narumiya S, Majima M. Roles of a prostaglandin E-type receptor, EP₃, in upregulation of matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor during enhancement of tumor metastasis. Cancer Sci. 2009 Dec;100(12):2318-24..¹

Anagnostopoulos-Schleep J, Fahrendorf G, Krähling KH, König HJ, Herter T. Tumors of the crani spinal transition: a rare and often misdiagnosed disease. Med Klin (Munich). 1989 Sep 15;84(9):450-8.

Appleby SB, Ristimäki A, Neilson K, Narko K, Hla T. Structure of the human cyclooxygenase-2 gene. Biochem J. 1994 Sep 15;302 (Pt 3):723-7.

Arima M, Fukuda T. Prostaglandin D₂ and T(H)2 inflammation in the pathogenesis of bronchial asthma. Korean J Intern Med. 2011 Mar;26(1):8-18.

Bacac, M. and I. Stamenkovic, Metastatic cancer cell. Annu Rev Pathol, 2008. 3: p. 221-47.

* De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. [Internet].Uniform requirements for manuscripts submitted to Beomedical Journal: samplr references. [Updated 2011 jul15]. Available from: <http://www.icmje.org> [2007 May 22].

Backlund MG, Mann JR, Holla VR, et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase is down-regulated in colorectal cancer. *J Biol Chem* 2005; 280:3217–23

Bao Y, Pucci ML, Chan BS, Lu R, Ito S, Schuster VL. Prostaglandin transporter PGT is expressed in cell types that synthesize and release prostanoids. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F1103–10.

Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, Tan C, Van Meir EG. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Jun;36(6):1046-69.

Bergström S, Duner H, von Euler R, Pernow B, Sjövall J. Observations on the effects of infusion of prostaglandin E in man. *Acta Physiol Scand*. 1959 Mar 31;45:145-51.

Bidwell P, Joh K, Leaver HA, Rizzo MT. Prostaglandin E₂ activates cAMP response element-binding protein in glioma cells via a signaling pathway involving PKA-dependent inhibition of ERK. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2010 Feb;91(1-2):18-29.

Bing Liu, Liyan Qu, and Shigui Yan Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int*. 2015; 15: 106.

Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol* 2012; 108:11-27.

Bos CL' Richel DJ, Ritsema T, Peppelenbosch MP, Versteeg HH. Prostanoids and prostanoid receptors in signal transduction. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Jul;36(7):1187-205.

Brenna JT, Diau GY. The influence of dietary docosahexaenoic acid and arachidonic acid on central nervous system polyunsaturated fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007 Nov-Dec; 77(5-6):247-50.

Brocard E, Oizel K, Lalier L, Pecqueur C, Paris F, Vallette FM, Oliver L. Radiation-induced PGE2 sustains human glioma cells growth and survival through EGF signaling. *Oncotarget*. 2015 Mar 30;6(9):6840-9.

Buchanan FG, Gorden DL, Matta P, Shi Q, Matrisian LM, DuBois RN. Role of beta-arrestin 1 in the metastatic progression of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan 31;103(5):1492-7.

Buchanan FG, Wang D, Bargiacchi F, DuBois RN. Prostaglandin E2 regulates cell migration via the intracellular activation of the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem.* 2003 Sep 12;278(37):35451-7.

Buckman SY, Gresham A, Hale P, Hruza G, Anast J, Masferrer J, Pentland AP. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis.* 1998 May;19(5):723-9.

Camacho M, León X, Fernández-Figueras MT, Quer M, Vila L. Prostaglandin E(2) pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2008 Sep;30(9):1175-81

Cao Y, Prescott SM. Many Actions of Cyclooxygenase-2 in Cellular Dynamics and in Cancer. *Journal of Cellular Physiology.* 2002;190:279-86.

Castelli MG, Chiabrando C, Fanelli R, Martelli L, Butti G, Gaetani P, Paoletti P. Prostaglandin and thromboxane synthesis by human intracranial tumors. *Cancer Res.* 49:1505–1508, 1989 21.

Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. *Science.* 2005 Dec 2;310(5753):1504-10.

Chan BS, Endo S, Kanai N, Schuster VL. Identification of lactate as a driving force for prostanoid transport by prostaglandin transporter PGT. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002 Jun;282(6):F1097-102.

Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13926-31.

Chang JE, Khuntia D, Robins HI, Mehta MP. Radiotherapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5:894–902.

Chang SH, Liu CH, Conway R, Han DK, Nithipatikom K, Trifan OC, Lane TF, Hla T.. Role of prostaglandin E₂-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jan 13;101(2):591-6

Charo C, Holla V, Arumugam T, Hwang R, Yang P, Dubois RN, Menter DG, Logsdon CD, Ramachandran V. Prostaglandin E2 regulates pancreatic stellate cell activity via the EP4 receptor. *Pancreas*. 2013 Apr;42(3):467-74.

Chen C, Bazan NG. Lipid signaling: sleep, synaptic plasticity, and neuroprotection. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2005 Sep;77(1-4):65-76.

Cheng SY, Zhang H, Zhang M, Xia SK, Bai XM, Zhang L, Ma J, Rong R, Wang YP, Du MZ, Wang J, Chen M, Shi F, Yang QY, Leng J. Prostaglandin E₂ receptor EP2 mediates Snail expression in hepatocellular carcinoma cells. *Oncol Rep*. 2014 May;31(5):2099-106.

Chen YX, Zhong XY, Qin YF, Bing W, He LZ. 15d-PGJ2 inhibits cell growth and induces apoptosis of MCG-803 human gastric cancer cell line. *World J Gastroenterol*. 2003 Oct;9(10):2149-53.

Cheuk IW, Shin VY, Siu MT, Tsang JY, Ho JC, Chen J, Tse GM, Wang X, Kwong A. Association of EP2 receptor and SLC19A3 in regulating breast cancer metastasis. *Am J Cancer Res*. 2015 Oct 15;5(11):3389-99.

Chiu WT, Shen SC, Chow JM, Lin CW, Shia LT, Chen YC. Contribution of reactive oxygen species to migration/invasion of human glioblastoma cells U87 via ERK-dependent COX-2/PGE(2) activation. *Neurobiol Dis*. 2010 Jan;37(1):118-29.

Cho WH, Choi CH, Park JY, Kang SK, Kim YK. 15-deoxy-(Delta12,14)-prostaglandin J2 (15d-PGJ2) induces cell death through caspase-independent mechanism in A172 human glioma cells. *Neurochem Res*. 2006 Oct;31(10):1247-54.

Chulada PC, Thompson MB, Mahler JF, Doyle CM, Gaul BW, Lee C, Tiano HF, Morham SG, Smithies O, Langenbach R. Genetic disruption of PTGS-1, as well as PTGS-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res*. 2000 Sep 1;60(17):4705-8.

Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol*. 2007 Nov; 114(5):443-58.

Clay CE, Monjazeb A, Thorburn J, Chilton FH, High KP. 15-Deoxy-delta12,14-prostaglandin J2-induced apoptosis does not require PPARgamma in breast cancer cells. *J Lipid Res*. 2002 Nov;43(11):1818-28.

Cockbain AJ, Toogood GJ, Hull MA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment and prevention of colorectal cancer. Gut. 2012;61:135–49.

Colquhoun A, Schumacher RI. gamma-Linolenic acid and eicosapentaenoic acid induce modifications in mitochondrial metabolism, reactive oxygen species generation, lipid peroxidation and apoptosis in Walker 256 rat carcinosarcoma cells. Biochim Biophys Acta. 2001 Oct 31;1533(3):207-19.

Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. Pharmacol Rev. 1994 Jun;46(2):205-29.

Conde B, Tejedor M, Sinues E, Alcala A. Modulation of cell growth and differentiation induced by prostaglandin D2 in the glioma cell line C6. Anticancer Res. 1991 Jan-Feb;11(1):289-95.

Cooper C, Jones HG, Weller RO, Walker V: Production of prostaglandins and thromboxane by isolated cells from intracranial tumors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47: 579–584, 1984.

Crawford MA, Casperd NM, Sinclair AJ. The long chain metabolites of linoleic acid and linolenic acids in liver and brain in herbivores and carnivores. Comp Biochem Physiol B. 1976; 54(3):395-401.

Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, Weber DC, Ricardi U, Slowinski J, Brandes A. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. Eur J Cancer. 2012;48(10):1532-42.

Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion. Nat Rev Neurosci. 2014 Jul;15(7):455-65.

Daikoku T, Wang D, Tranguch S, Morrow JD, Orsulic S, DuBois RN, Dey SK. Cyclooxygenase is a potential target for prevention and treatment of ovarian epithelial cancer. Cancer Res. 2005 May 1;65(9):3735-44.

Das UN: Essentials Fatty Acids – a review. Curr Pharm Biotechnol 2006, 7, 467–482

Das UN, Madhavi N. Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro. Lipids Health Dis. 2011 Sep 14;10:159.

Davis JN, McCabe MT, Hayward SW, Park JM, Day ML. Disruption of Rb/E2F pathway results in increased cyclooxygenase-2 expression and activity in prostate epithelial cells. Cancer Res. 2005 May 1;65(9):3633-42. Med Oncol. 2009;26(2):170-7.

de Groot DJ, de Vries EG, Groen HJ, de Jong S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Jan;61(1):52-69.

de Jong E, Winkel P, Poelstra K, Prakash J. Anticancer effects of 15d-prostaglandin-J2 in wild-type and doxorubicin resistant ovarian cancer cells: novel actions on SIRT1 and HDAC. PLoS One. 2011;6(9):e25192.

D'Eliseo D, Manzi L, Merendino N, Velotti F. Docosahexaenoic acid inhibits invasion of human RT112 urinary bladder and PT45 pancreatic carcinoma cells via down-modulation of granzyme B expression. J Nutr Biochem. 2012;23:452-7.

Demuth T, Berens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. J Neurooncol. 2004 Nov;70(2):217-28.

Diers AR, Dranka BP, Ricart KC, Oh JY, Johnson MS, Zhou F, et al. Modulation of mammary cancer cell migration by 15-deoxy-delta(12,14) -prostaglandin J(2): implications for anti-metastatic therapy. Biochemical Journal. 2010; 430:69-78. [PubMed: 20536428.]

Dinchuk JE, Liu RQ, Trzaskos JM. COX-3: in the wrong frame in mind. Immunol Lett. 2003 Mar 3;86(1):121.

Ding Y, Tong M, Liu S, Moscow JA, Tai HH. NAD+-linked 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) behaves as a tumor suppressor in lung cancer. Carcinogenesis 2005; 26:65-72. 20.

Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol. 2012;14 Suppl 5:v1-49.

Dommels YE, Haring MM, Keestra NG, Alink GM, van Bladeren PJ, van Ommen B. The role of cyclooxygenase in n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acid mediated effects on cell proliferation, PGE2 synthesis and cytotoxicity in human colorectal carcinoma cell lines. Carcinogenesis. 2003; 24:385-92).

Dong J, Dai J, Zhang M, Hu Z, Shen H. Potentially functional COX-2-1195G>A polymorphism increases the risk of digestive system cancers: a meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Jun;25(6):1042-50.

Du M, Shi F, Zhang H, Xia S, Zhang M, Ma J, Bai X, Zhang L, Wang Y, Cheng S, Yang Q, Leng J. Prostaglandin E2 promotes human cholangiocarcinoma cell proliferation, migration and invasion through the upregulation of β -catenin expression via EP3-4 receptor. *Oncol Rep.* 2015 Aug;34(2):715-26.

Ensor CM, Tai HH. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1995; 12:313.

Ewelt C, Goeppert M, Rapp M, Steiger HJ, Stummer W, Sabel M. Glioblastoma multiforme of the elderly: the prognostic effect of resection on survival. *J Neurooncol.* 2011.

Feitoza F. Estudo in vitro do efeito da prostaglandina E₂ na migração das células U87MG e U251MG, evidenciando a matriz extracelular e as moléculas de adesão. [(mestrado em biologia celular e tecidual)] São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2013.

Ferrández A, Piazuelo E, Castells A. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 26 (2012) 185–195.

Ferreira MT. Analysis of how the production and activity of PGD2 affects glioma cells. [(mestrado em biologia celular e tecidual)] São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2014.

Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007 Nov;25(4):867-90, vii

Freedman RS, Wang E, Voiculescu S, Patenia R, Bassett RL Jr, Deavers M, Marincola FM, Yang P, Newman RA. Comparative analysis of peritoneum and tumor eicosanoids and pathways in advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Oct 1;13(19):5736-44.

Fiebich BL, Schleicher S, Spleiss O, Czygan M, Hüll M. Mechanisms of prostaglandin E2-induced interleukin-6 release in astrocytes: possible involvement of EP4-like receptors, p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase C. *J Neurochem.* 2001 Dec;79(5):950-8.

Friedl P, Wolf K. Plasticity of cell migration: a multiscale tuning model. *J Cell Biol.* 2010 Jan 11;188(1):11-9.

Fricke A, McClelland L, Scott G. The PGF (2alpha) receptor FP is lost in nevi and melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2010 Feb;23(1):141-3.

Fujimoto A, Shingai Y, Oyama TB, Kawanai T, Hashimoto E, Koizumi K, Kimura K, Masuda T, Oyama Y: Apoptosis-inducing action of two products from oxidation of sesamol, an antioxidative constituent of sesame oil: a possible cytotoxicity of oxidized antioxidant. Toxicol In Vitro. 2010 24: 1720-1726.

Fukushima M, Kato T, Ota K, Arai Y, Narumiya S, Hayaishi O. 9-deoxy-delta 9-prostaglandin D₂, a prostaglandin D2 derivative with potent antineoplastic and weak smooth muscle-contracting activities. Biochem Biophys Res Commun. 1982 Dec 15;109(3):626-33.

Fulton AM, Ma X and Kundu N. Targeting prostaglandin E EP receptors to inhibit metastasis. Cancer Res 2006; 66: 9794-9797.

Fürstenberger G, Krieg P, Müller-Decker K, Habenicht AJR: What are cyclooxygenases and lipoxygenases doing in the driver's seat of carcinogenesis? Int J Cancer 2006, 119:2247–2254.

Gately S, Li WW. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. Semin Oncol. 2004 Apr;31(2 Suppl 7):2-11.

Giese A, Hagel C, Kim EL, Zapf S, Djawaheri J, Berens ME, Westphal M. Thromboxane synthase regulates the migratory phenotype of human glioma cells. Neuro Oncol. 1999 Jan;1(1):3-13.

Gladson CL, Prayson RA, Liu WM. The pathobiology of glioma tumors. Annu Rev Pathol. 2010. 5:p. 33-50.

Glover JA, Hughes CM, Cantwell MM, Murray LJ. A systematic review to establish the frequency of cyclooxygenase-2 expression in normal breast epithelium, ductal carcinoma in situ, microinvasive carcinoma of the breast and invasive breast cancer. Br J Cancer. 2011 Jun 28; 105(1):13-7.

Gomes RN, Colquhoun A. E series prostaglandins alter the proliferative, apoptotic and migratory properties of T98G human glioma cells in vitro. Lipids Health Dis. 2012 Dec 11;11:171.

Greenhough A, Smartt HJ, Moore AE, Roberts HR, Williams AC, Paraskeva C, Kaidi A: The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. Carcinogenesis 2009, 30(3):377-386.

Gudis K, Tatsuguchi A, Wada K, Hiratsuka T, Futagami S, Fukuda Y, Kiyama T, Tajiri T, Miyake K, Sakamoto C. Clinical significance of prostaglandin E synthase expression in gastric cancer tissue. *Hum Pathol.* 2007 Dec;38(12):1826-35.

Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer.* 2001 Oct;1(1):11-21.

Gupta RA, Tejada LV, Tong BJ, Das SK, Morrow JD, Dey SK, DuBois RN. Cyclooxygenase-1 is overexpressed and promotes angiogenic growth factor production in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2003 Mar 1;63(5):906-11.

Gryglewski RJ. Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacol Rep.* 2008 Jan-Feb;60(1):3-11.

Hanaka H, Pawelzik SC, Johnsen JI, Rakonjac M, Terawaki K, Rasmuson A, Sveinbjörnsson B, Schumacher MC, Hamberg M, Samuelsson B, Jakobsson PJ, Kogner P, Rådmark O. Microsomal prostaglandin E synthase 1 determines tumor growth in vivo of prostate and lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Nov 3; 106(44):18757-62.

Hara A, Okayasu I. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in human astrocytic gliomas: correlation with angiogenesis and prognostic significance. *Acta Neuropathol.* 2004 Jul;108(1):43-8.

Hemler M, Lands WE. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem.* 1976 Sep 25;251(18):5575-9.

Holla VR, Backlund MG, Yang P, Newman RA, DuBois RN. Regulation of prostaglandin transporters in colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008 Jul;1(2):93-9.

Houseknecht KL, Cole BM, Steele PJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and its ligands: a review. *Domest Anim Endocrinol.* 2002 Mar;22(1):1-23.

Huang HF, Shu P, Murphy TF, Aisner S, Fitzhugh VA and Jordan ML. Significance of divergent expression of prostaglandin EP4 and EP3 receptors in human prostate cancer. *Mol Cancer Res* 2013; 11: 427-439.

Huttner A. Overview of primary brain tumors: pathologic classification, epidemiology, molecular biology, and prognostic markers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Aug;26(4):715-32.

Hwang D, Scollard D, Byrne J, Levine E. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Mar 18;90(6):455-60.

Ichikawa A, Sugimoto Y, Negishi M. Molecular aspects of the structures and functions of the prostaglandin E receptors. *J Lipid Mediat Cell Signal.* 1996;14:83-87.

Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Estimativas de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014.
Disponível em:
http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf.

Ito H, Duxbury M, Benoit E, Clancy TE, Zinner MJ, Ashley SW, Whang EE. Prostaglandin E₂ enhances pancreatic cancer invasiveness through an ets-1-dependent induction of matrix metalloproteinase-2. *Cancer Res.* 2004 Oct 15;64(20):7439-46.

Jakobsson PJ, Thoren S, Morgenstern R, Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Jun 22;96(13):7220-5.

Jia-Jun T, Su-Mei L, Liang Y, Ju-Ke M, Ya-Kui M, Hai-Bo W, Wei X. Nimesulide inhibited the growth of hypopharyngeal carcinoma cells via suppressing Survivin expression. *Head Neck Oncol.* 2012 Mar 27;4:7.

Joki T, Heese O, Nikas DC, Bello L, Zhang J, Kraeft SK, Seyfried NT, Abe T, Chen LB, Carroll RS, Black PM. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Res.* 2000 Sep 1;60(17):4926-31.

Joy AM, Beaudry CE, Tran NL, Ponce FA, Holz DR, Demuth T, Berens ME. Migrating glioma cells activate the PI3-K pathway and display decreased susceptibility to apoptosis. *J Cell Sci.* 2003 Nov 1;116(Pt 21):4409-17.

Kamei D, Murakami M, Nakatani Y, Ishikawa Y, Ishii T, Kudo I. Potential role of microsomal prostaglandin E synthase-1 in tumorigenesis. *J Biol Chem.* 2003 May 23;278(21):19396-405.

Kamei D, Murakami M, Sasaki Y, Nakatani Y, Majima M, Ishikawa Y, Ishii T, Uematsu S, Akira S, Hara S, Kudo I. Microsomal prostaglandin E synthase-1 in both cancer cells and hosts contributes to tumour growth, invasion and metastasis. *Biochem J.* 2009 Dec 23; 425(2):361-71.

Kang JH, Song KH, Jeong KC, Kim S, Choi C, Lee CH, Oh SH. Involvement of Cox-2 in the metastatic potential of chemotherapy-resistant breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2011 Aug 4;11:334.

Klapan I, Katić V, Culo F, Cuk V.
Prognostic significance of plasma prostaglandin E concentration in patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992;118(4):308-13.

Kochel TJ, Fulton AM. Multiple drug resistance associated protein 4 (MRP4), prostaglandin transporter (PGT), and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) as determinants of PGE2 levels in cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015 Jan-Mar;116-117:99-103.

Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sasatomi K, Harada M, Kusaba T, Tanaka M, Kimura R, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M, Kurohiji T, Sata M. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology.* 1999 Mar;29(3):688-96.

Kökoğlu E, Tüter Y, Sandıkçı KS, Yazıcı Z, Ulakoğlu EZ, Sönmez H, Ozyurt E. Prostaglandin E2 levels in human brain tumor tissues and arachidonic acid levels in the plasma membrane of human brain tumors. *Cancer Lett.* 1998 Oct 23;132(1-2):17-21.

Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol.* 2014 Oct; 61(4):639-49.

Koul R, Dubey A, Torri V, Kakumanu A, Goyal K. Glioblastoma multiforme in elderly population. *J Neurosurg.*
Kürzel F, Hagel Ch, Zapf S, Meissner H, Westphal M, Giese A. Cyclo-oxygenase inhibitors and thromboxane synthase inhibitors differentially regulate migration arrest, growth inhibition and apoptosis in human glioma cells. *Acta Neurochir (Wien).* 2002 Jan;144(1):71-87.

Lalier L, Cartron PF, Pedelaborde F, Olivier C, Loussouarn D, Martin SA, Meflah K, Menanteau J, Vallette FM. Increase in PGE2 biosynthesis induces a Bax dependent apoptosis correlated to patients' survival in glioblastoma multiforme. *Oncogene*. 2007 Jul 26;26(34):4999-5009.

Lanzetta G, Minniti G. Treatment of glioblastoma in elderly patients: an overview of current treatments and future perspective. *Tumori*. 2010 Sep-Oct; 96(5):650-8.

Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, Auvinen A.. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol*. 2007 Jul; 9(3): 319-325.

Larsson K, Kock A, Idborg H, Arsenian Henriksson M, Martinsson T, Johnsen JI, Korotkova M, Kogner P, Jakobsson PJ. COX/mPGES-1/PGE2 pathway depicts an inflammatory-dependent high-risk neuroblastoma subset. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jun 30;112(26):8070-5.

Lauffenburger DA, Horwitz AF. Cell migration: a physically integrated molecular process. *Cell* 1996;84:359-69.

Le Clainche C, Carlier MF. Regulation of actin assembly associated with protrusion and adhesion in cell migration. *Physiol Rev*. 2008 Apr;88(2):489-513.

Lee G, Ng HT. Clinical evaluations of a new ovarian cancer marker, COX-1. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995 Jul;49 Suppl:S27-32.

Leslie CC. Regulation of the specific release of arachidonic acid by cytosolic phospholipase A2. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70:373-376.
 Li W, Xu RJ, Lin ZY, Zhuo GC, Zhang HH. Effects of a cyclooxygenase-1-selective inhibitor in a mouse model of ovarian cancer, administered alone or in combination with ibuprofen, a nonselective cyclooxygenase inhibitor. *Med Oncol*. 2009;26(2):170-7.

Li F, Liu Y, Chen H, Liao D, Shen Y, Xu F, Wang J. EGFR and COX-2 protein expression in non-small cell lung cancer and the correlation with clinical features. *J Exp Clin Cancer Res*. 2011 Mar 7;30:27.

Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int.* 2015 Nov 5;15:106.
 Loh JK, Hwang SL, Lieu AS, et al. The alteration of prostaglandin E₂ levels in patients with brain tumors before and after tumor removal. *J Neurooncol* 2002;57:147–50.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20.

Ma X, Kundu N, Rifat S, Walser T, Fulton AM. Prostaglandin E receptor EP4 antagonism inhibits breast cancer metastasis. *Cancer Res.* 2006 Mar 15;66(6):2923-7.

McDonough W, Tran N, Giese A, Norman SA, Berens ME. Altered gene expression in human astrocytoma cells selected for migration: I. Thromboxane synthase. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 1998;57(5):449–455.

Mariani L, Beaudry C, McDonough WS, Hoelzinger DB, Demuth T, Ross KR, Berens T, Coons SW, Watts G, Trent JM, Wei JS, Giese A, Berens ME. Glioma cell motility is associated with reduced transcription of proapoptotic and proliferation genes: a cDNA microarray analysis. *J Neurooncol.* 2001 Jun;53(2):161-76.

Marshall OJ. PerlPrimer: cross-platform, graphical primer design for standard, bisulphite and real-time PCR. *Bioinformatics* 2004 20(15):2471-2472

Mattila S, Tuominen H, Koivukangas J, Stenback F. The terminal prostaglandin synthases mPGES-1, mPGES-2, and cPGES are all overexpressed in human gliomas. *Neuropathology.* 2009;29:156–165.

Merlie JP, Fagan D, Mudd J, Needleman P. Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). *J Biol Chem.* 1988 Mar 15;263(8):3550-3.

McCarthy BJ, Kruchko C; Central Brain Tumor Registry of the United States. Consensus conference on cancer registration of brain and central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2005 Apr;7(2):196-201.

Mitchell K, Svenson KB, Longmate WM, Gkirtzmanaki K, Sadej R, Wang X, Zhao J, Eliopoulos AG, Berditchevski F, Dipersio CM. Suppression of integrin alpha3beta1 in breast cancer cells reduces cyclooxygenase-2 gene expression and inhibits tumorigenesis, invasion, and cross-talk to endothelial cells. *Cancer Res.* 2010 Aug 1;70(15):6359-67.

Mujic A, Hunn A, Taylor AB, Lowenthal RM. Extracranial metástases of a glioblastoma multiforme to the pleura, small bowel and pancreas. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 677-81.

Murakami M, Naraba H, Tanioka T, Semmyo N, Nakatani Y, Kojima F, Ikeda T, Fueki M, Ueno A, Oh S, Kudo I. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J Biol Chem.* 2000 Oct 20; 275(42):32783-92.

Murakami M, Nakashima K, Kamei D, Masuda S, Ishikawa Y, Ishii T, Ohmiya Y, Watanabe K, Kudo I. Cellular prostaglandin E2 production by membrane-bound prostaglandin E synthase-2 via both cyclooxygenase-1 and -2. *J Biol Chem* 2003; 278: 37937-37947.

Murata T, Lin MI, Aritake K, Matsumoto S, Narumiya S, Ozaki H, Urade Y, Hori M, Sessa WC. Role of prostaglandin D2 receptor DP as a suppressor of tumor hyperpermeability and angiogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Dec 16;105(50):20009-14.

Murakami M, Kudo I. Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E2-biosynthetic pathway. *Prog Lipid Res.* 2004 Jan;43(1):3-35.

Murakami M, Kudo I. Prostaglandin E synthase: a novel drug target for inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 943-954.

Mutoh M, Takahashi M, Wakabayashi K. Roles of prostanoids in colon carcinogenesis and their potential targeting for cancer chemoprevention. *Curr Pharm Des.* 2006;12(19):2375-82.

Mutoh M, Watanabe K, Kitamura T, Shoji Y, Takahashi M, Kawamori T, Tani K, Kobayashi M, Maruyama T, Kobayashi K, Ohuchida S, Sugimoto Y, Narumiya S, Sugimura T, Wakabayashi K. Involvement of prostaglandin E receptor subtype EP(4) in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 2002 Jan 1;62(1):28-32.

Narumiya S, Fitzgerald GA. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest.* 2001 Jul;108(1):25-30.

Narumiya S, Ohno K, Fukushima M, Fujiwara M. Site and mechanism of growth inhibition by prostaglandins. III. Distribution and binding of prostaglandin A2 and delta 12-prostaglandin J2 in nuclei. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987 Jul;242(1):306-11.

Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 1999 Oct;79(4):1193-226.

Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol Suppl.* 1997 Jul;49:6-8.

Nomura T, Lu R, Pucci ML, Schuster VL. The two-step model of prostaglandin signal termination: in vitro reconstitution with the prostaglandin transporter and prostaglandin 15 dehydrogenase. *Mol Pharmacol* 2004; 65:973–8.

Ochs K, Ott M, Rauschenbach KJ, Deumelandt K, Sahm F, Opitz CA, von Deimling A, Wick W, Platten M. Tryptophan-2,3-dioxygenase is regulated by prostaglandin E₂ in malignant glioma via a positive signaling loop involving prostaglandin E receptor-4. *J Neurochem.* 2015 Dec 27.

Ohgaki, H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007 May;170(5):1445-53.

Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013 Feb 15;19(4):764-72.

Oksuz E, Atalar F, Tanrıverdi G, Bilir A, Shahzadi A, Yazıcı Z. Therapeutic potential of cyclooxygenase-3 inhibitors in the management of glioblastoma. *J Neurooncol.* 2016 Jan;126(2):271-8.

Osman WM, Youssef NS. Combined use of COX-1 and VEGF immunohistochemistry refines the histopathologic prognosis of renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jul 1;8(7):8165-77.

Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol.* 2014 Jul;16(7):896-913.

Panagopoulos, AT. Avaliação da função dos eicosanoides no desenvolvimento e na progressão das neoplasias cerebrais. [(Doutorado em Pesquisa em Cirurgia)] São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2013.

Pan MR, Hou MF, Chang HC, Hung WC. Cyclooxygenase-2 up-regulates CCR7 via EP2/EP4 receptor signaling pathways to enhance lymphatic invasion of breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2008 Apr 25;283(17):11155-63.

Pan Y, Jiang Y, Tan L, Ravoori MK, Gagea M, Kundra V, Fischer SM, Yang P. Deletion of cyclooxygenase-2 inhibits K-ras induced lung carcinogenesis. *Oncotarget.* 2015 Nov 17;6(36):38816-26.

Paulitschke V, Gruber S, Hofstätter E, Haudek-Prinz V, Klepeisz P, Schicher N, Jonak C, Petzelbauer P, Pehamberger H, Gerner C, Kunstfeld R. *PLoS One.* 2012;7(9):e46103. Proteome analysis identified the PPAR γ ligand 15d-PGJ2 as a novel drug inhibiting melanoma progression and interfering with tumor-stroma interaction.

Park JM, Kanaoka Y, Eguchi N, Aritake K, Grujic S, Materi AM, Buslon VS, Tippin BL, Kwong AM, Salido E, French SW, Urade Y, Lin HJ. Hematopoietic prostaglandin D synthase suppresses intestinal adenomas in *Apc*^{Min/+} mice. *Cancer Res* 2007;67:881–889.

Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E₂ synthesis and secretion: the role of PGE₂ synthases. *Clin Immunol.* 2006. 119(3): p. 229-40.

Payne CA, Maleki S, Messina M, O'Sullivan MG, Stone G, Hall NR, Parkinson JF, Wheeler HR, Cook RJ, Biggs MT, Little NS, Teo C, Robinson BG, McDonald KL. Loss of prostaglandin D2 synthase: a key molecular event in the transition of a low-grade astrocytoma to an anaplastic astrocytoma. *Mol Cancer Ther.* 2008 Oct;7(10):3420-8.

Payner T, Leaver HA, Knapp B, Whittle IR, Trifan OC, Miller S, Rizzo MT. Microsomal prostaglandin E synthase-1 regulates human glioma cell growth via prostaglandin E(2)-dependent activation of type II protein kinase A. *Mol Cancer Ther.* 2006 Jul;5(7):1817-26.

Persano L, Rampazzo E, Basso G, Viola G. Glioblastoma cancer stem cells: role of the microenvironment and therapeutic targeting. *Biochem Pharmacol.* 2013 Mar 1;85(5):612-22.

Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res.* 2001 May 1;29(9):e45.

Pham H, Chen M, Li A, King J, Angst E, Dawson DW, Park J, Reber HA, Hines OJ, Eibl G.

Loss of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase increases prostaglandin E2 in pancreatic tumors. *Pancreas.* 2010 Apr;39(3):332-9.

Phillips HS, Kharbanda S, Chen R et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 2006; 9; 157–173.

Piva R, Gianferretti P, Ciucci A, Taulli R, Belardo G, Santoro MG. 15-Deoxy-delta 12,14-prostaglandin Blood. 2005 Feb 15;105(4):1750-8.

Prayson RA, Castilla EA, Vogelbaum MA, Barnett GH. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by immunohistochemistry in glioblastoma multiforme. *Ann Diagn Pathol.* 2002 Jun;6(3):148-53.

Rådmark O, Samuelsson B. Microsomal prostaglandin E synthase-1 and 5-lipoxygenase: potential drug targets in cancer. *J Intern Med.* 2010 Jul;268(1):5-14.

Ramos KL, Colquhoun A. Protective role of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in the metabolic response of C6 rat glioma cells to polyunsaturated fatty acid exposure. *Glia.* 2003 Aug;43(2):149-66.

Rasmussen, R. Rapid Cycle Real-time PCR, Methods and Applications Springer Press, Heidelberg; 2001. page 21-34.

Raza SM1, Fuller GN, Rhee CH, Huang S, Hess K, Zhang W, Sawaya R. Identification of necrosis-associated genes in glioblastoma by cDNA microarray analysis. *Clin Cancer Res.* 2004 Jan 1;10(1 Pt 1):212-21.

Reader J, Holt D, Fulton A. Prostaglandin E2 EP receptors as therapeutic targets in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec;30(3-4):449-63.

Reid G, Wielinga P, Zelcer N, van der Heijden I, Kuil A, de Haas M, Wijnholds J, Borst P.

The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Aug 5;100(16):9244-9.

Robert M, Wastie M. Glioblastoma multiforme: a rare manifestation of extensive liver and bone metastases. *Biomed Imaging Interv J* 2008; 4: e3.

Robertson T, Koszyca B, Gonzales M. Overview and recent advances in neuropathology. Part 1: Central nervous system tumours. *Pathology*, v. 43, p. 88-92, 2011.

Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl:S29-34.

Sales KJ, Boddy SC, Jabbour HN, F-prostanoid receptor alters adhesion, morphology and migration of endometrial adenocarcinoma cells. *Oncogene*. 2008 Apr 10;27(17):2466-77. Epub 2007 Oct 29.

Samuelsson B: New trends in prostaglandin research. In Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research, Vol 1, (Ed.) Samuelsson B, Paoletti R, Raven Press, New York, 1976, 1–6.

Samuelsson B, Morgenstern R, Jakobsson PJ. Membrane prostaglandin E synthase-1: A novel therapeutic target. *Pharmacol Rev.* 2007; 59:207–224.

Sasaki Y, Nakatani Y, Hara S. Role of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) -derived prostaglandin E2 in colon carcinogenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015 Sep;121(Pt A):42-5.

Serini S, Piccioni E, Merendino N, Calviello G. Dietary polyunsaturated fatty acids as inducers of apoptosis: implications for cancer. *Apoptosis*. 2009 Feb;14(2):135-52.
Seo T, Tatsuguchi A, Shinji S, Yonezawa M, Mitsui K, Tanaka S, Fujimori S, Gudis K, Fukuda Y, Sakamoto C. Microsomal prostaglandin E synthase protein levels correlate with prognosis in colorectal cancer patients. *Virchows Arch.* 2009 Jun; 454(6):667-76.

Schauff AK, Kim EL, Leppert J, Nadrowitz R, Wuestenberg R, Brockmann MA, et al. Inhibition of invasion-associated thromboxane synthase sensitizes experimental gliomas to gamma-radiation. *Journal of Neuro-Oncology*. 2009;91(3):241–249.

Scherer, H.J. A Critical Review: The Pathology of Cerebral Gliomas. *J Neurol Psychiatry*, 1940. 3(2): p. 147-77.

Scher JU, Pillinger MH. 15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin? *Clin Immunol.* 2005 Feb;114(2):100-9.

Schneider C, Pozzi A. Cyclooxygenases and lipoxygenases in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec;30(3-4):277-94.

Scott G, Jacobs S, Leopardi S, Anthony FA, Learn D, Malaviya R, Pentland A, et al. Effects of PGF(2alpha) on human melanocytes and regulation of the FP receptor by ultraviolet radiation. *Exp Cell Res.* 2005; 304:407–416.

Schuster VL. Prostaglandin transport. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002 Aug;68-69:633-47.

Shabason JE, Tofilon PJ, Camphausen K. Grand rounds at the National Institutes of Health: HDAC inhibitors as radiation modifiers, from bench to clinic. *J Cell Mol Med.* 2011 Dec; 15(12).

Shaftel SS, Olschowka JA, Hurley SD, Moore AH, O'Banion MK. COX-3: a splice variant of cyclooxygenase-1 in mouse neural tissue and cells. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003 Nov 26;119(2):213-5.

Shang S, Liao X, Shen Z, Qiu J, Shao S, Ding L, Wang D, Yang G, Zhang Y. Expression of prostaglandin transporter in colorectal cancer tissues and its relationship with clinicopathological features. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2015 Mar;18(3):277-81.

Sharma V, Dixit D, Ghosh S, Sen E. COX-2 regulates the proliferation of glioma stem like cells. *Neurochem Int.* 2011 Oct;59(5):567-71.

Sheng H, Shao J, Washington MK, DuBois RN. Prostaglandin E₂ increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem.* 2001 May 25;276(21):18075-81.

Shin SW, Seo CY, Han H, Han JY, Jeong JS, Kwak JY, Park JI. 15d-PGJ2 induces apoptosis by reactive oxygen species-mediated inactivation of Akt in leukemia and colorectal cancer cells and shows in vivo antitumor activity. *Clin Cancer Res.* 2009 Sep 1;15(17):5414-25.

Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolabi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res.* 2001 Jun 1;61(11):4375-81.

Silbergeld DL, Chicoine MR. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg.* 1997 Mar;86(3):525-31.

Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004 Sep;56(3):387-437.

Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:239–44.

Singh B, Berry JA, Shoher A, Ayers GD, Wei C, Lucci A. COX-2 involvement in breast cancer metastasis to bone. *Oncogene.* 2007 May 31;26(26):3789-96. Epub 2007 Jan 8.

Smartt HJ, Greenhough A, Ordóñez-Morán P, Al-Kharusi M, Collard TJ, Mariadason JM, Huelsken J, Williams AC, Paraskeva C. β -catenin negatively regulates expression of the prostaglandin transporter PGT in the normal intestinal epithelium and colorectal tumour cells: a role in the chemopreventive efficacy of aspirin? *Br J Cancer.* 2012 Oct 23;107(9):1514-7.

Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthase (Cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem.* 1996 Dec 27;271(52):33157-60.
Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem.* 2000; 69:145-82.

Smith WL, Urade Y, Jakobsson PJ. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev.* 2011 Oct 12;111(10):5821-65.

Sonoshita M, Takaku K, Sasaki N, Sugimoto Y, Ushikubi F, Narumiya S, Oshima M, Taketo MM. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in *apc(delta 716)* knockout mice. *Nat Med.* 2001 Sep;7(9):1048-51.

Stringfellow DA, Fitzpatrick FA. Prostaglandin D2 controls pulmonary metastasis of malignant melanoma cells. *Nature* 1979; 282: 76–8.

Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. The prostaglandin transporter regulates adipogenesis and aromatase transcription. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Feb;4(2):194-206.

Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem.* 2007;282(16):11613–11617.

Surh YJ, Na HK, Park JM, Lee HN, Kim W, Yoon IS, Kim DD. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, an electrophilic lipid mediator of anti-inflammatory and pro-resolving signaling. *Biochem Pharmacol.* 2011 Nov 15;82(10):1335-51.

Tai HH. Prostaglandin catabolic enzymes as tumor suppressors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec;30(3-4):409-17

Tai HH, Tong M, Ding Y. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) and lung cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007 May;83(3):203-8.

Tanioka T, Nakatani Y, Semmyo N, Murakami M, Kudo I. Molecular identification of cytosolic prostaglandin E₂ synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E₂ biosynthesis. *J Biol Chem* 2000; 275: 32775–32782.

Thiel A, Ganesan A, Mrena J, Junnila S, Nykänen A, Hemmes A, Tai HH, Monni O, Kokkola A, Haglund C, Petrova TV, Ristimäki A. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase is down-regulated in gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2009 Jul 15;15(14):4572-80.

Tiano HF, Loftin CD, Akunda J, Lee CA, Spalding J, Sessoms A, Dunson DB, Rogan EG, Morham SG, Smart RC, Langenbach R. Deficiency of either cyclooxygenase (COX)-1 or COX-2 alters epidermal differentiation and reduces mouse skin tumorigenesis. *Cancer Res.* 2002 Jun 15;62(12):3395-401.

Timoshenko AV, Xu G, Chakrabarti S, Lala PK, Chakraborty C. Role of prostaglandin E2 receptors in migration of murine and human breast cancer cells. *Exp Cell Res.* 2003 Oct 1;289(2):265-74.

Trindade-da-Silva CA, Reis CF, Vecchi L, Napimoga MH, Sperandio M⁴, Matias Colombo BF, Alves PT, Ward LS, Ueira-Vieira C, Goulart LR. 15-Deoxy-Δ(12,14)-prostaglandin J₂ Induces Apoptosis and Upregulates SOCS3 in Human Thyroid Cancer Cells. *PPAR Res.* 2016;2016:4106297.

Tsuboi K, Sugimoto Y, Ichikawa A. Prostanoid receptor subtypes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002 Aug;68-69:535-56.

Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H, Shinomiya N. Expression of cyclooxygenase-2 protein in gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 1998 Nov;69(3):168-72.

Urbańska K, Sokołowska J, Szmidt M, Sysa P. Glioblastoma multiforme - an overview. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014;18(5):307-12.

Vaid M, Singh T, Prasad R, Kappes JC, Katiyar SK. Therapeutic intervention of proanthocyanidins on the migration capacity of melanoma cells is mediated through PGE₂ receptors and β-catenin signaling molecules. *Am J Cancer Res.* 2015 Oct 15;5(11):3325-38.

Vaid M, Singh T, Prasad R, Kappes JC, Katiyar SK. Therapeutic intervention of proanthocyanidins on the migration capacity of melanoma cells is mediated through PGE2 receptors and β-catenin signaling molecules. *Am J Cancer Res.* 2015 Oct 15;5(11):3325-38.

Vaish V, Sanyal SN. Role of Sulindac and Celecoxib in the regulation of angiogenesis during the early neoplasm of colon: Exploring PI3-K/PTEN/Akt pathway to the canonical Wnt/b-catenin signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 66 (2012) 354–367.

Valente V, Teixeira SA, Neder L, Okamoto OK, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Scrideli CA, Paçó-Larson ML, Carlotti CG Jr. Selection of suitable housekeeping genes for expression analysis in glioblastoma using quantitative RT-PCR. *BMC Mol Biol.* 2009 Mar 3;10:17.

Van Dorpd, Beerthuis RK, Nugteren DH, Vonkeman H. Enzymatic conversion of all-cis-polyunsaturated fatty acids into prostaglandins. *Nature.* 1964 Aug 22;203:839-41.

Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:97-120.

Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010; 17:98-110.

von Euler U. S. On specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J Physiol.* 1936 Nov 6;88(2):213-34..

von Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts. *J Physiol.* 1931 Jun 6;72(1):74-87.

Wang D, Dubois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut.* 2006 Jan;55(1):115-22.

Wang D, DuBois RN. Measurement of eicosanoids in cancer tissues. *Methods Enzymol.* 2007;433:27-50.

Wang D, DuBois RN. Inflammatory mediators and nuclear receptor signaling in colorectal cancer. *Cell Cycle.* 2007 Mar 15;6(6):682-5. Epub 2007 Mar 21.

Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010 Mar; 10(3): 181–193.

Wang D, DuBois RN. Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptors in chronic inflammation and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):697-707.

Wang X, Lin H, Gu Y. Multiple roles of dihomo- γ -linolenic acid against proliferation diseases. *Lipids Health Dis.* 2012 Feb 14;11:25.

Wakimoto N, Wolf I, Yin D, O'Kelly J, Akagi T, Abramovitz L, Black KL, Tai HH, Koeffler HP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress glioma via 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Cancer Res.* 2008 Sep 1;68(17):6978-86.

Wilson AJ, Fadare O, Beeghly-Fadiel A, Son DS, Liu Q, Zhao S, Saskowski J, Uddin MJ, Daniel C, Crews B, Lehmann BD, Pietenpol JA, Crispens MA, Marnett LJ, Khabele D. Aberrant over-expression of COX-1 intersects multiple protumorigenic pathways in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 2015 Aug 28;6(25):21353-68.

Wolf I, O'Kelly J, Rubinek T, Tong M, Nguyen A, Lin BT, Tai HH, Karlan BY, Koeffler HP. Prostaglandin catabolic enzymes as tumor suppressors, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase is a tumor suppressor of human breast cancer. *Cancer Research.* 2006; 66(15):7818–7823.

Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimäki A. Cancer Res. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. 1998 Nov 15;58(22):4997-5001.

Wu J, Zhang Y, Frilot N, Kim JI, Kim WJ, Daaka Y. Prostaglandin E₂ regulates renal cell carcinoma invasion through the ep4 receptor-rap gtpase signal transduction pathway. *J Biol Chem.* 2011 Sep 30;286(39):33954-62.

Xu Y, Qian SY. Anti-cancer activities of ω -6 polyunsaturated fatty acids. *Biomed J.* 2014 May-Jun;37(3):112-9.

Xu K, Wang L, Shu HK. COX-2 overexpression increases malignant potential of human glioma cells through Id1. *Oncotarget.* 2014 Mar 15; 5(5):1241-52.

Xu S, Zhang Z, Ogawa O, Yoshikawa T, Sakamoto H, Shibasaki N, Goto T, Wang L, Terada N. An EP4 antagonist ONO-AE3-208 suppresses cell invasion, migration, and metastasis of prostate cancer. *Cell Biochem Biophys.* 2014 Sep;70(1):521-7.

Yagami T, Koma H, Yamamoto Y. Pathophysiological Roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System. *Mol Neurobiol.* 2015 Sep 2.

Yan M, Rerko RM, Platzer P, et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase, a COX-2 oncogene antagonist, is a TGF- β -induced suppressor of human gastrointestinal cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101: 17468-73

Yang P, Jiang Y, Fischer SM. Prostaglandin E3 metabolism and cancer. *Cancer Lett.* 2014 Jun 28;348(1-2):1-11.

Yamanaka Y, Shiraki K, Inoue T, Miyashita K, Fuke H, Yamaguchi Y, Yamamoto N, Ito K, Sugimoto K, Nakano T. COX-2 inhibitors sensitize human hepatocellular carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Int J Mol Med.* 2006 Jul;18(1):41-7.

Yoshimura R, Sano H, Masuda C, Kawamura M, Tsubouchi Y, Chargui J, Yoshimura N, Hla T, Wada S. Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. *Cancer.* 2000 Aug 1;89(3):589-96.

Yoshimoto A, Kasahara K, Kawashima A, Fujimura M, Nakao S. Characterization of the prostaglandin biosynthetic pathway in non-small cell lung cancer: a comparison with small cell lung cancer and correlation with angiogenesis, angiogenic factors and metastases. *Oncol Rep.* 2005 Jun;13(6):1049-57.

Yoshizato K, Zapf S, Westphal M, Berens ME, Giese A. Thromboxane synthase inhibitors induce apoptosis in migration-arrested glioma cells. *Neurosurgery.* 2002 Feb;50(2):343-54.

Zander T, Kraus JA, Grommes C, Schlegel U, Feinstein D, Klockgether T, Landreth G, Koenigsknecht J, Heneka MT. Induction of apoptosis in human and rat glioma by agonists of the nuclear receptor PPARgamma. *J Neurochem.* 2002 Jun;81(5):1052-60.

Zidar N, Odar K, Glavac D, Jerse M, Zupanc T, Stajer D. Cyclooxygenase in normal human tissues--is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *J Cell Mol Med.* 2009 Sep;13(9B):3753-63.