

El poder antimetastásico de un viejo conocido: **ASPIRINA**

José Manuel De La Cruz Saldívar¹ & Sonia Duarte Jiménez²
 Estudiantes de Médico Cirujano, FacMed UNAM^{1,2}

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances actuales en el tratamiento del cáncer, muchos pacientes desarrollarán un evento metastásico meses o años después. La **metástasis** es la diseminación de células cancerosas a sitios diferentes del origen del tumor primario y es considerada la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

El **ácido acetilsalicílico** (aspirina) es un inhibidor irreversible de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX). La COX-1 se expresa de forma constitutiva en la mayoría de los tejidos, incluidas las **plaquetas**, donde es necesaria para la producción de **tromboxano A2 (TXA2)**; mientras que la COX-2 se induce predominantemente durante la inflamación.

Metaanálisis de grandes ensayos controlados aleatorizados han demostrado que el uso de aspirina se asocia con la protección contra la recurrencia metastásica en múltiples localizaciones tras el diagnóstico de cáncer primario en humanos.

OBJETIVO

Conocer el efecto antimetastásico del ácido acetilsalicílico al inhibir la activación plaquetaria y la secreción de PGE₂; y su relación con la inmunomodulación, proporcionando una base importante para el desarrollo de terapias antimetastásicas más eficaces.

DESARROLLO DEL TEMA

A. Mecanismo dependiente de COX de la aspirina en el cáncer

COX-1

La enzima COX-1, que se expresa en las plaquetas, utiliza como sustrato el ácido araquidónico para la producción de **tromboxano A2 (TXA2)**, que favorece la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, pero también actúa como una **molécula inmunorreguladora** al incidir sobre las células T para desencadenar una vía inmunosupresora dependiente del factor de intercambio de guanina **ARHGEF1**.

ARHGEF1 (expresado sobre todo en linfocitos) permite la activación de **RhoA**, una proteína GTPasa pequeña de tipo G, la cual a través de su efector ROCK, activa la proteína **PTEN**, una fosfatasa que remueve los grupos fosfato del fosfatidilinositol, regulando negativamente la vía de señalización **PI3K-AKT**, evitando así la activación, diferenciación y producción de citocinas de las células T y generando un mecanismo de evasión inmunitaria de las células cancerosas.

La **aspirina** a dosis bajas (**75-300 mg**) al inhibir irreversiblemente la COX-1, mejora la inmunidad en el contexto de la metástasis al liberar a las células T de la supresión por el TXA₂, además de evitar la activación plaquetaria y la secreción de factores proangiogénicos, de crecimiento y citocinas que participan en la supervivencia de células tumorales.

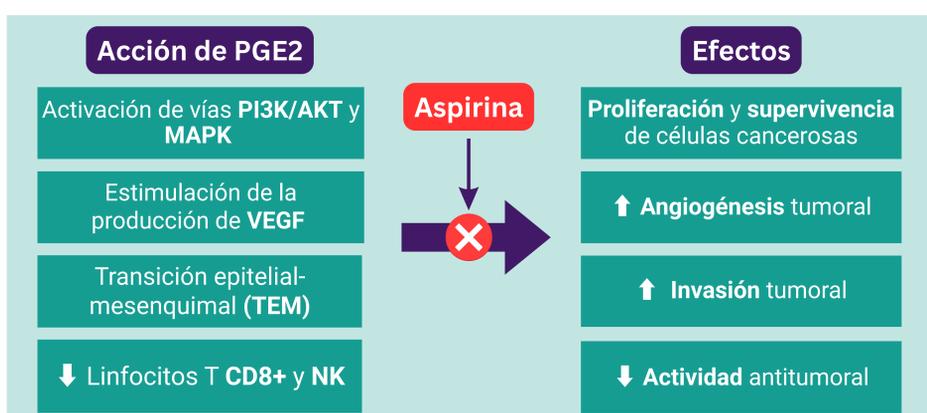


Figura 1. Mecanismos que promueven la progresión de una metástasis.

COX-2

Al inhibir la **COX-2**, disminuyen los niveles de **PGE2**, un mediador proinflamatorio que promueve la progresión del cáncer por diversos mecanismos (**figura 1**).

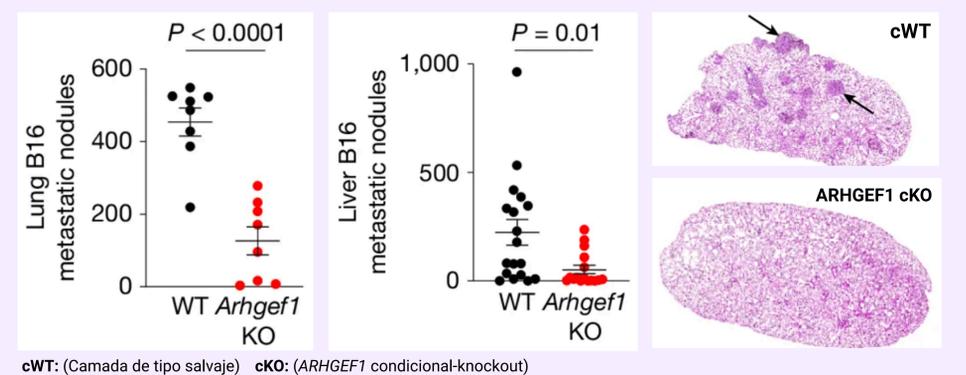
B. Mecanismo independiente de COX de la aspirina en el cáncer

La aspirina influye en el comportamiento de las siguientes vías:

- **NF-κB**: Activa a las proteínas **RIPK** y **TAK1/TAB** que induce la degradación de IκB permitiendo que NF-κB entre al núcleo, induciendo la expresión de genes proapoptóticos.
- **Wnt**: Estabiliza a la **β-catenina** que suprime a Wnt, activando la apoptosis.
- **STAT3**: Evita su translocación al núcleo y disminuye la expresión de **Mcl-1**, promoviendo la apoptosis y evitando el crecimiento tumoral.
- **mTOR**: Activa a AMPc que ayuda a inhibir a **mTOR1**, disminuyendo la síntesis proteica y estimulando la autofagia.
- **Metilación de histonas**: Afecta a los genes implicados en la inflamación y progresión del cáncer; a través de ROS reduce la expresión de **VEGF**.

En un estudio realizado por el Departamento de Patología de la Universidad de Cambridge se inyectaron de forma intravenosa células de melanoma B16 singénicas en un grupo de ratones en estudio comparado con un grupo de ratones salvajes de camada. Se encontró un **número reducido de metástasis en los pulmones** de ratones **deficientes en ARHGEF1** (por inducción de alelo murino que permitió la delección del gen) en comparación con los controles de tipo salvaje. No solo se limitó a pulmón, también se observó una disminución en la aparición de metástasis hepáticas tras una inducción intraesplénica de las mismas células.

Se evidenció una mayor expresión de genes asociados con la activación inmunitaria y la función **citotóxica**, como **CCL4**, **NKG7**, **GZMA**, **GZMB**, **CXCL5** y **KLRG1** en las células metastásicas de pulmón.



cWT: (Camada de tipo salvaje) cKO: (ARHGEF1 condicional-knockout)

CONCLUSIONES

La administración con aspirina a dosis bajas **mejora la inmunidad antimetastásica** al liberar a las células T de la supresión mediada por TXA₂ - **ARHGEF1**. Aunque proporciona una oportunidad potencialmente atractiva debido su bajo costo y buenos resultados, todavía queda mucho por investigar acerca de sus beneficios y riesgos posibles, pero queda una base para su uso más específico y objetivos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la prevención de la enfermedad metastásica.

REFERENCIAS CONSULTADAS

- Yang, J., et.al. Aspirin prevents metastasis by limiting platelet TXA₂ suppression of T cell immunity. Nature. 2025; 640: 1052-1061. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08626-7>
- Umm, L. Zi, Z., Huai, L. y Zhi-Xiang, X. Aspirin in cancer therapy: pharmacology and nanotechnology advances. Inter J Nan. 2025; 20: 2327-2365. <https://doi.org/10.2147/IJN.S505636>
- Tao, D., Tassi, S., Williams, C. y McCarty, O. Aspirin and antiplatelet treatments in cancer. Blood. 2021; 137 (23): 3201-3211. DOI: 10.1182/blood.2019003977