

Biología de la ciclooxigenasa en la función renal – Revisión de la literatura

Cyclooxygenase biology in renal function – literature review

Marcella Goetz Moro¹, Paula Katherine Vargas Sánchez¹, Ana Caroline Lupepsa², Emeline Maria Baller²,
Gilson César Nobre Franco^{3,*}.

¹ Departamento de Odontología, Universidad Estatal Ponta Grossa, Brasil

² Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Estatal Ponta Grossa, Brasil

³ Departamento de Biología General, Universidad Estatal Ponta Grossa, Brasil

Resumen

La ciclooxigenasa existe en dos isoformas principales: COX-1 y COX-2, estas se encuentran presentes en el sistema renal como parte de su homeostasis. Sin embargo, en algunas situaciones clínicas, las dos enzimas pueden desempeñar un papel en el mantenimiento de la integridad de este órgano, y en otras pueden estar asociadas a la evolución de daños y lesiones en los tejidos. En este sentido, el conocimiento de la verdadera función biológica de las isoformas de la COX permite una mejor comprensión de la fisiología y patología del riñón, así como una mejor comprensión de las consecuencias de su inhibición por el uso de medicamentos. El objetivo de esta revisión es estudiar la función biológica de la enzima COX en el sistema renal en diferentes situaciones clínicas.

Palabras clave: riñón, ciclooxigenasa 1, ciclooxigenasa 2, patología, antiinflamatorios, biología.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.263>

Abstract

The cyclooxygenase (COX) exists in two main isoforms, COX-1 and COX-2, which are present in the renal system to ensure its homeostasis. However, in different clinical situations, these enzymes can play a physiologic role in maintaining the integrity of this organ, and also be associated with the worsening of tissue injuries/damage. In this sense, an explanation of the true biological function of the isoforms of COX enables a better understanding of the physiology and pathology of the kidney, as well as a better understanding of the consequences of its inhibition by the use of drugs. This review aimed to study the biological role of the COX enzyme in the renal system in different clinical situations.

Key words: Kidney, cyclooxygenase 1, cyclooxygenase 2, pathology, anti-inflammatory agents, biology.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.263>



Referenciar este artículo: Goetz Moro M, Vargas Sánchez PK, Lupepsa AC, Baller EM, Nobre Franco GC. Cyclooxygenase biology in renal function – literature review. Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 27 - 37.

*Corresponding author: Gilson Cesar Nobre Franco. Universidade Estadual de Ponta Grossa – Departamento de Odontologia – Pós Graduação Stricto Sensu em Odontologia. Av. General Carlos Cavalcanti, nº 4748, Campus de Uvaranas, Ponta Grossa, PR, Brazil. ZIP code: 84030-900, e-mail: gilsoncnf@gmail.com

Received: 12-05-16 • Accepted: 12-02-16 • On line: 07-02-17

Introducción

La ciclooxigenasa (COX), principal enzima catalítica en la síntesis de prostanoïdes, tiene dos isoformas principales conocidas, COX-1 y COX-2^{1,2}. La COX-1, es responsable de las funciones fisiológicas, se expresa principalmente como isoforma constitutiva³ y, en condiciones normales y en regiones distintas del riñón, genera prostaglandinas responsables de la vasodilatación y disminución de la resistencia vascular, asegurando un flujo sanguíneo adecuado⁴. Por otro lado, la COX-2, inicialmente considerada patológica, está altamente expresada en presencia de estímulos dañinos¹. Sin embargo, esta isoforma también se sabe que aparece constitutivamente en algunos tejidos, como en el riñón, donde es responsable de asegurar la retroalimentación tubuloglomerular, contribuyendo a establecer la homeostasis⁵.

En este sentido, aunque las funciones COX han sido bien estudiadas en situaciones normales, los estudios han demostrado que, frente a diferentes situaciones clínicas, sus isoformas pueden asumir diferentes papeles. En los casos de hipovolemia e hipertensión, esta enzima puede desarrollar el papel fisiológico de mantener la integridad del riñón, así como asociarse con el agravamiento de lesión o daño tisular, como se observa en la enfermedad renal poliquística^{4, 6-10}.

Por lo tanto, la clarificación del verdadero funcionamiento biológico de las isoformas de COX permite una mejor comprensión de la fisiología y la patología renal, así como una mejor comprensión de las consecuencias de la inhibición de las isoformas por la medicación. Esta revisión pretendía estudiar el papel biológico de la enzima COX en el sistema renal en diferentes situaciones clínicas.

Ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa (COX) es la principal enzima que cataliza la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. De esta manera, origina diferentes prostanoïdes con diferentes funciones en el organismo¹. Este proceso se inicia con el ácido araquidónico, presente en la bicapa lipídica de la mem-

brana celular, desencadenando la ruta de la biosíntesis prostanoïde debido a la presencia de diferentes estímulos¹¹⁻¹⁶. El camino implica una secuencia de tres pasos principales. Inicialmente, el ácido araquidónico se libera, por hidrólisis, a través de la acción de la enzima fosfolipasa A2 (PLA2). Una vez liberada, comienza la segunda etapa, con oxigenación por la sintasa prostaglandina G/H, o ciclooxigenasa, dando como resultado el endoperóxido de prostaglandina G2 (PGG2). En secuencia, las mismas enzimas COX reducen la PGG2 en prostaglandina H2 (PGH2)¹⁵⁻¹⁷. La prostaglandina G/H sintasa tiene los sitios catalíticos de ciclooxigenasa y peroxidasa. El primero convierte el ácido araquidónico en PGG2, el cual es actuado por la enzima peroxidasa y reducido al intermedio inestable, PGH2, responsable de la formación de diferentes tipos de prostanoïdes, tales como prostaciclina (PGI2), prostaglandina D2 (PGD2), prostaglandina E2 (PGE2), la prostaglandina F2α (PGF2α) y el tromboxano A2 (TXA2), a través de su conversión por las isomerasas específicas del tejido^{13, 18-20}. Estos prostanoïdes provocan diferentes acciones en el organismo a través de receptores específicos, que dependen del tipo de células y tejidos implicados en el proceso (Figura 1)²⁰⁻²². Existen diferentes isoformas de COX, pero las más estudiadas son COX-1 y COX-2. La COX-1 se denominó inicialmente fisiológica o constitutiva para estar presente en la mayoría de los tejidos y se expresa de manera casi constante^{13, 19, 23}. Su papel principal consiste en mantener una tasa basal de biosíntesis de prostanoïdes en el cuerpo, para promover su aumento rápido y de corta duración.

Por otro lado, la COX-2 apenas se encuentra en la mayoría de los tejidos, pero su producción aumenta aproximadamente 20 veces en presencia de estímulos inflamatorios. Por esta razón, se ha denominado enzima patológica o inducida^{13, 19, 23, 24}. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que también se encuentra constitutivamente en algunos tejidos, siendo responsables de la formación de prostanoïdes que mantienen la homeostasis en diferentes órganos y sistemas del cuerpo^{1, 24-26}.

Captions

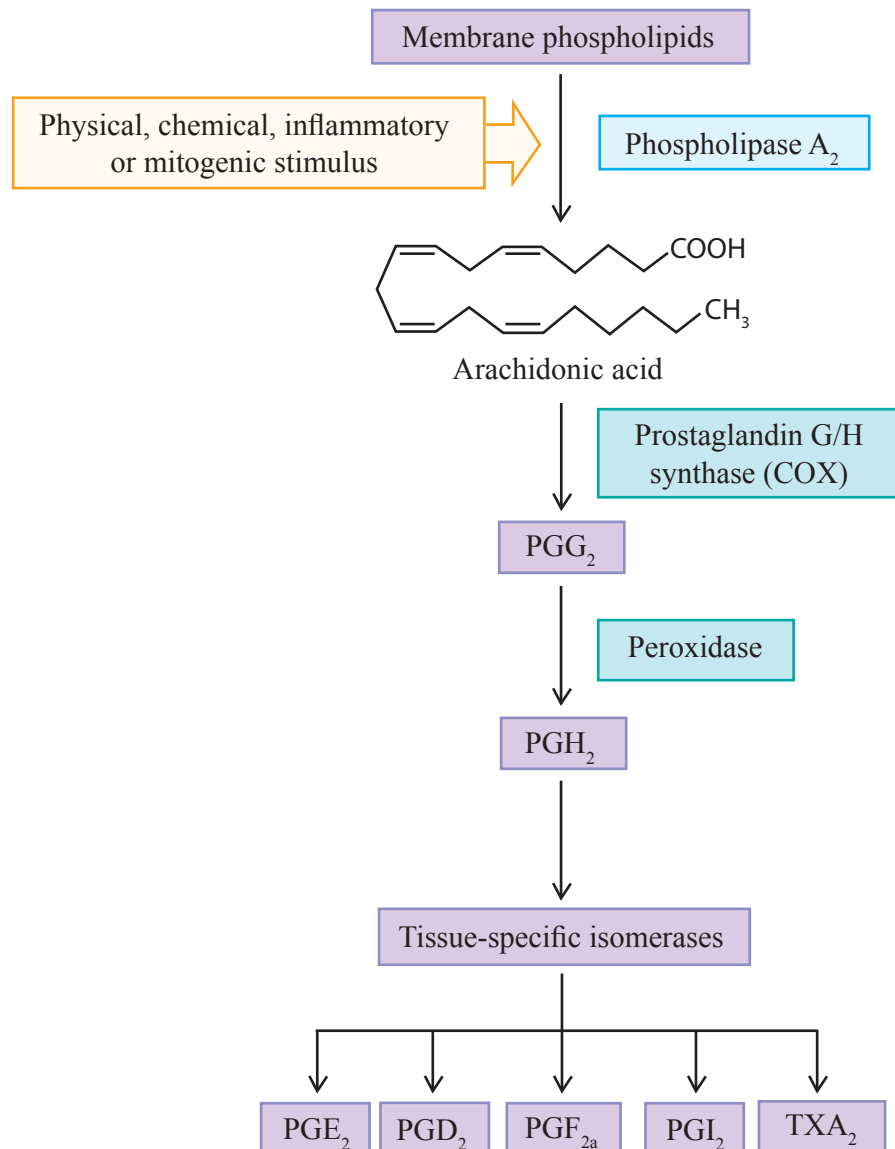


Figura 1. Prostanoid biosynthesis pathway. Source: author

Ciclooxigenasa en la función renal

Función Normal

La COX-1 se encuentra en los glomérulos, en la región medular y cortical de los conductos colectores y en las arteriolas aferentes y eferentes²⁷, asegurando el mantenimiento de las funciones fisiológicas del riñón, como la regulación hemodinámica y la tasa de filtración glomerular (GFR)^{13,28-30}. Esta isoforma produce PGE2 y PGD2, que antagonizan la acción vasoconstrictora de la angiotensina II (Ang. II) e inhiben la liberación de norepinefrina, respectivamente³¹.

De esta manera, estos prostanoides promueven la vasodilatación, aumentando la perfusión del órgano y provocando la redistribución en el flujo sanguíneo de la corteza renal a los nefrones en la región intramedular³¹. Además, la PGE2, junto a la PGF2 α , posee los efectos diuréticos y natriuréticos y la PGE2, como la PGI2, antagoniza la acción de la vasopresina³¹.

Aunque la COX-2 ha sido inicialmente considerada patológica, también se encuentra constitutivamente en los riñones^{29,32}. Los estudios en ratas knock-out COX-2 demuestran un defecto grave en la formación renal, lo que sugiere que esta isoforma desempeña una importante tarea en el desarrollo de los riñones³³.

La COX-2 está situada en regiones particularmente importantes para la función renal, concentrándose principalmente en la región medular y en la región cortical en menor medida³². Específicamente, se puede encontrar en células de músculo liso de las arteriolas aferentes y eferentes, en el endotelio (vénulas rectas y vasa recta), arteria renal, fibroblastos intersticiales y en podocitos en riñones sanos³⁴. También se expresa en la gruesa rama ascendente del bucle de Henle, además de encontrarse en la mácula densa, que es responsable de mediar la interacción entre la filtración glomerular y la reabsorción proximal, y para controlar los niveles de iones sodio y potasio en el Lumen del túbulo distal a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{7, 8, 27, 28, 35}.

Al igual que en la COX-1, las prostaglandinas (PGs) también derivan de la COX-2, siendo importantes moduladores fisiológicos del tono vascular y del equilibrio hídrico en los riñones^{13, 35}. Las PGs prominentes en el tejido renal son PGE2 y PGI2, donde PGE2 es sintetizada por el epitelio tubular y las células intersticiales, expresadas en los túbulos renales que regulan el transporte de cloruro y sodio en el bucle de Henle, además de facilitar el transporte de agua y el flujo sanguíneo. El PGI2 se localiza en la corteza renal, controlando la tasa de filtración glomerular y la secreción de renina^{7, 29}.

Hipovolemia

La hipovolemia se caracteriza por una disminución del volumen sanguíneo, debido principalmente a la pérdida excesiva de agua en el riñón o a hemorragia. Como consecuencia, la presión arterial disminuye, con posibilidad de shock hipovolémico y muerte^{13, 31}.

En un estado de hipovolemia con el consiguiente agotamiento de los niveles de sodio, hay un aumento de COX-2 en la región cortical, y una disminución de su expresión en la región medular, haciendo que el sistema renina-angiotensina-aldosterona sea activado. Las células yuxtaglomerulares secretan la hormona renina, que contribuye a la formación de Ang. II, responsable de la vasoconstricción de la arteriola eferente junto con la norepinefrina, garantizando el aumento de la presión hidrostática intraglomerular. La hormona también estimula la secreción de aldosterona, responsable de promover la reabsorción de sodio y, en última instancia, inducir la liberación de la hormona antidiurética (HAD), que aumenta la reabsorción de agua y de urea. Al mismo tiempo, la angiotensina estimula la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras renales (arteriola aferente), lo que garantiza la retroalimentación tubuloglomerular, restableciendo la tasa de filtración glomerular y asegurando el flujo sanguíneo normal para proteger el riñón del deterioro funcional agudo^{5,13,31,35-37}. La administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos COX-2 selectivos

o no selectivos (AINE) previene la liberación de renina y, en consecuencia, el restablecimiento de la función renal³⁸.

Hipotensión

La hipotensión conduce a una baja presión efectiva de filtración en los glomérulos, que puede convertirse en un estado de enfermedad renal crónica. En estas situaciones, se amplifica la función de las prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras compensatorias (PGE2 y PGI2), procedentes de la COX-2, en un intento por mantener una adecuada perfusión de órganos^{39, 40}.

Esta acción favorece la reabsorción de sodio y agua, que mantiene una homeostasis renal por la TFG. En concordancia, el tromboxano (TX), producido por la COX-1, provoca la vasoconstricción. Por lo tanto, los AINE pueden ser utilizados con cuidado porque pueden actuar bloqueando las enzimas COX-1 y COX-2 y, en consecuencia, este mecanismo⁴¹. En el estudio de Calistro Neto y su grupo (2015), los animales que usan Parecoxib, un inhibidor selectivo de la COX-2, tuvieron un efecto renal perjudicial por la no activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁴¹. En desacuerdo con los resultados, Tunctan y su grupo (2013) declaran que la COX-2 induce la hipotensión, debido a su capacidad vasodilatadora. Este estudio concluye que el uso de un inhibidor de la COX-2 es capaz de restaurar la presión arterial⁴².

La isquemia renal/Lesión por reperfusión

La patología de esta lesión está marcada por la presencia de una respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo⁴³. La COX-2 está altamente expresada y es capaz de agravar la inflamación. Por lo tanto, el uso de un AINE que inhibe selectivamente la COX-2, también llamado coxib, puede ser benéfico para la función renal por la prevención de la lesión oxidativa^{27, 43, 44}. Más específicamente, el uso de parecoxib, un coxib. Un estudio similar que utiliza indometacina, un AINE no selectivo y rofecoxib, un coxib, demostró que ambos fármacos estaban asociados con una función renal mejorada y una reducción de los

niveles de citoquinas proinflamatorias⁴⁵. Para terminar, el uso de nimesulida, un fármaco inhibidor selectivo de la COX-2, también evitó el daño renal⁴⁶.

Hipertensión

En contraste, en un estado de hipertensión, la expresión de COX-2 también aumentará. Sin embargo, a diferencia de la hipotensión, este aumento ocurrirá en los tejidos medulares en un intento por asegurar que se suavicen los efectos vasoconstrictores e hipertensinogénicos de Ang. II, con el objetivo de restablecer la regulación del sodio y el agua, así como el mantenimiento del flujo sanguíneo medular⁴⁷. En este sentido, el uso de cualquier AINE agrava la hipertensión y debe ser evitado. El bloqueo de PGE2 por fármacos conduce a la retención de sodio que exacerba el proceso deletéreo³⁸.

Fibrosis

Otra alteración del sistema renal es la fibrosis. Se caracteriza por el desarrollo de la esclerosis glomerular y la fibrosis intersticial, siendo una de las consecuencias de las etapas finales de varias enfermedades renales crónicas⁴⁸. La isoforma COX-2 garantiza la protección contra las fibrosis y, en virtud de ello, la elevada cantidad de PGE2 generada puede dificultar el desarrollo de la condición⁴⁸.

Enfermedad poliquística en los riñones

Además de la lesión de isquemia y reperfusión renal, la enzima COX también puede presentar efectos deletéreos en otras situaciones del sistema renal. En presencia de enfermedad renal poliquística, se presenta un trastorno renal autosómico dominante, frecuentemente hereditario y caracterizado por el crecimiento continuo de quistes, existe un aumento de la actividad de PGE2 y PGI2 (derivada de ambas isoformas de COX), responsable de estimular la proliferación celular, secreción de líquido y formación de quistes⁴⁹.

En un estudio en humanos, mediante la recolección de sangre, se encontró que los pacientes con enfermedad renal policística autosómica (APKD) tienen altos niveles de COX en comparación con el

grupo saludable⁹. De acuerdo con estos autores, por cultivo de células epiteliales de quistes de pacientes con APKD, Xu et al. (2012)⁵⁰ concluyeron que el uso de un inhibidor de COX-2 es capaz de reducir la proliferación epitelial, promoviendo la apoptosis de éstos, y disminuir la síntesis de PGE2⁵⁰.

De este modo, la inhibición de COX-1 o COX-2 por los AINEs puede reducir la progresión de la enfermedad¹⁰.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que conduce a daño renal. En este contexto, se ha encontrado que la inducción de COX-2 en los túbulos proximales puede conducir a un aumento en la producción de PGE2 y en la excreción de proteínas en ratones diabéticos⁵¹. Aun así, los estudios muestran que la producción de COX-2 y PGE2 aumentó en pacientes con diabetes mellitus, lo que condujo al uso de una inhibición de COX-2 que puede atenuar diferentes enfermedades renales⁵².

De acuerdo con estos hallazgos, un estudio realizado en modelos animales ha determinado que, al administrar rofecoxib, un inhibidor selectivo de COX-2, los niveles de proteinuria en ratas Zucker se normalizaron⁵³. Por el contrario, hay informes en la literatura que en ratones Zucker (obesos) y ratones db/db (resistentes a la insulina), la COX-2 renal ha sido regulada positivamente^{54, 55}.

Los pacientes diabéticos tienen una poliuria excesiva y concentración urinaria de PGE2. Por lo tanto, el uso de un AINE debe ser utilizado para controlar los niveles de PGE2 y la concentración de orina adecuada²⁷. En el estudio de Liu y su grupo (2016), se administró ibuprofeno en ratas con insuficiencia renal y diabetes tipo 1. El uso de ibuprofeno fue capaz de disminuir la excreción urinaria de proteínas, el nitrógeno de la urea en sangre, el engrosamiento de la membrana basal glomerular, la fibrosis renal, la COX-2 y la interleucina 1 β (IL-1 β), lo que sugiere que este fármaco puede prevenir el desarrollo de daño renal en el grupo diabético⁵⁶.

Inflamación Renal

La expresión de la enzima COX-2 aumenta considerablemente en respuesta a la inflamación del tejido renal⁵⁷. Cuando se activa en procesos patológicos, existe la formación de citoquinas pro-inflamatorias (interleucina-1 y TNF- α) y especies reactivas de oxígeno (ROS por su sigla en inglés), que juegan un papel crítico en la fisiopatología renal^{40, 58}. También hay una retroalimentación positiva a través de las vías de señalización que promueven el desarrollo y la progresión de la enfermedad^{40, 58, 59}.

Los autores afirman que la inflamación es el factor causal que colabora con la lesión renal, especialmente con PGE2 que, aunque en condiciones fisiológicas contribuye al mantenimiento de la homeostasis renal^{40, 60, 61}, en situaciones patológicas podría ser responsable de desencadenar un proceso deletéreo⁴⁰.

Esta diferencia en la acción de la PGE2 en diversas situaciones clínicas se debe a su unión a cuatro receptores, EP1, EP2, EP3 y EP4^{40, 62}. EP1 es responsable de la natriuresis y la diuresis y la regulación de la presión sanguínea. Se ha informado que los receptores EP2 y EP4 activan la producción de adenilato ciclasa y aumentan (cAMP) y aumentan la reabsorción de agua, por otro lado, EP3 tiene efectos opuestos^{27, 61, 63, 64}.

Un estudio realizado en ratas sometidas a nefrectomía ha encontrado que, después de 4 semanas, los animales presentaron niveles incrementados de urea y creatinina, reducción de la depuración de creatinina y trastornos en el metabolismo del calcio y fósforo, destacando insuficiencia renal significativa⁴⁰. Sin embargo, en ratas donde se suprimió la producción de PGE2, hubo una notable y estable mejoría en todas estas alteraciones, lo que sugiere que la inflamación inducida por PGE2 puede estar implicada en la progresión de la lesión renal⁴⁰.

La tabla 1 presenta un resumen de los roles del sistema COX (COX-1 y COX-2) en las diferentes situaciones clínicas mencionadas.

Conclusión

Ambas isoformas de COX juegan un papel importante en la regulación de la homeostasis renal. Sin embargo, en diferentes situaciones clínicas, sus funciones podrían ser alteradas. Por lo tanto, el pa-

pel exacto de COX-1 y COX-2 y su inhibición por el uso de AINE sigue siendo controversial. Por lo tanto, es importante que el profesional de la salud sea consciente de estas posibles alteraciones con el fin de proporcionar el mejor curso de acción clínica.

Tabla 1.

Funciones biológicas de la enzima COX en diferentes situaciones clínicas

Situación Clínica Biológica	Funciones COX	
	COX-1	COX-2
Función normal	TFG y regulación hemodinámica; Redistribución del flujo sanguíneo; Diurético y natriurético.	Balance hídrico y modulación del tono vascular; la secreción de renina y de control de la TFG
Hipovolemia	-	La activación del sistema de retroalimentación túbulo glomerular; restablecimiento-TFG renina-angiotensina-aldosterona
Hipotensión	Vasoconstrictor TX	↑ Función de vasoconstrictor compensatorio y vasodilatador PGs - mantener la perfusión adecuada de órganos
Isquemia renal/Lesión por reperfusión		↑ Respuesta inflamatoria y estrés oxidativo
Hipertensión	-	Disminuye los efectos vasoconstrictores e hipertensinógenos y restablece la regulación del sodio y del agua.
Fibrosis	-	Desarrollo de la condición de protección-parada
Enfermedad Poliquística Renal	Estimula la proliferación celular, la secreción de líquidos y la formación de quistes.	
Diabetes mellitus	-	↑ Excreción de proteínas
Inflamación del riñón	-	Formación de citoquinas pro-inflamatorias y ROS-desarrollo y progresión de la enfermedad

Divulgaciones éticas

Protección de los seres humanos y animales

Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos o animales para este estudio.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que no aparecen datos de pacientes en este artículo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que no aparecen datos de pacientes en este artículo.

Financiamiento

Los autores declaran expresamente que no hay conflicto de intereses.

Referencias

1. Akyazi I, Eraslan E, Gulcubuk A, et al. Long-term aspirin pretreatment in the prevention of cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *World journal of gastroenterology : WJG* 2013;19:2894-2903.
2. Chikazu D, Tomizuka K, Ogasawara T, et al. Cyclooxygenase-2 activity is essential for the osseointegration of dental implants. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2007;36:441-446.
3. Troxler M, Dickinson K, Homer-Vanniasinkam S. Platelet function and antiplatelet therapy. *The British journal of surgery* 2007;94:674-682.
4. Sanchez PL, Salgado LM, Ferreri NR, Escalante B. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function after renal ablation. *Hypertension* 1999;34:848-853.
5. Lomas AL, Grauer GF. The renal effects of NSAIDs in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2015;51:197-203.
6. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *Journal of lipid research* 2009;50 Suppl:S29-34.
7. Hao S, Hernandez A, Quiroz-Munoz M, Cespedes C, Vio CP, Ferreri NR. PGE(2) EP(3) receptor downregulates COX-2 expression in the medullary thick ascending limb induced by hypertonic NaCl. *American journal of physiology Renal physiology* 2014;307:F736-746.
8. Kaminska K, Szczyluk C, Lian F, Czarnecka AM. The role of prostaglandin E2 in renal cell cancer development: future implications for prognosis and therapy. *Future oncology (London, England)* 2014;10:2177-2187.
9. Klawitter J, Klawitter J, McFann K, et al. Bioactive lipid mediators in polycystic kidney disease. *Journal of lipid research* 2014;55:1139-1149.
10. Liu Y, Rajagopal M, Lee K, et al. Prostaglandin E(2) mediates proliferation and chloride secretion in ADPKD cystic renal epithelia. *American journal of physiology Renal physiology* 2012;303:F1425-1434.
11. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature: New biology* 1971;231:232-235.
12. Marnett LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, Kalgutkar AS, Lanzo CA. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. *The Journal of biological chemistry* 1999;274:22903-22906.
13. Kummer CL, Coelho TC. [Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: current issues.]. *Revista brasileira de anestesiologia* 2002;52:498-512.
14. Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2006;36:37-49.
15. Patrono C, Rocca B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: past, present and future. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 2009;59:285-289.
16. Smith JW, Al-Khamees O, Costall B, Naylor RJ, Smythe JW. Chronic aspirin ingestion improves spatial learning in adult and aged rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2002;71:233-238.
17. Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Bioassay of prostaglandins and biologically active substances derived from arachidonic acid. *Advances in prostaglandin and thromboxane research* 1978;5:211-236.
18. Rimón G, Sidhu RS, Lauver DA, et al. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107:28-33.

19. Kirkby NS, Chan MV, Lundberg MH, et al. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 predicts cyclooxygenase-2 in the lungs of LPS-treated mice but not in the circulation: implications for a clinical test. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2013;27:3938-3946.
20. Patrignani P, Patrono C. Cyclooxygenase inhibitors: From pharmacology to clinical read-outs. *Biochimica et biophysica acta* 2015;1851:422-432.
21. Aldrovandi M, Hammond VJ, Podmore H, et al. Human platelets generate phospholipid-esterified prostaglandins via cyclooxygenase-1 that are inhibited by low dose aspirin supplementation. *Journal of lipid research* 2013;54:3085-3097.
22. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y. Prostaglandin E-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et biophysica acta* 2015;1851:414-421.
23. Hilario MO, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *Jornal de pediatria* 2006;82:S206-212.
24. Barudzic N, Turjacanin-Pantelic D, Zivkovic V, et al. The effects of cyclooxygenase and nitric oxide synthase inhibition on oxidative stress in isolated rat heart. *Molecular and cellular biochemistry* 2013;381:301-311.
25. Cairns JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risks. *The Canadian journal of cardiology* 2007;23:125-131.
26. Murtaza G, Karim S, Najam-ul-Haq M, et al. Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. *Acta poloniae pharmaceutica* 2014;71:139-143.
27. Norregaard R, Kwon TH, Frokiaer J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney research and clinical practice* 2015;34:194-200.
28. Nantel F, Meadows E, Denis D, Connolly B, Metters KM, Giaid A. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS letters* 1999;457:475-477.
29. DeMaria AN, Weir MR. Coxibs--beyond the GI tract: renal and cardiovascular issues. *Journal of pain and symptom management* 2003;25:S41-49.
30. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and clinical risk management* 2015;11:1061-1075.
31. Batlouni M. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects]. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2010;94:556-563.
32. Ahmetaj-Shala B, Kirkby NS, Knowles R, et al. Evidence that links loss of cyclooxygenase-2 with increased asymmetric dimethylarginine: novel explanation of cardiovascular side effects associated with anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2015;131:633-642.
33. Zhang MZ, Wang JL, Cheng HF, Harris RC, McKanna JA. Cyclooxygenase-2 in rat nephron development. *The American journal of physiology* 1997;273:F994-1002.
34. Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicologic pathology* 1998;26:612-620.
35. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1998;12:1063-1073.
36. Lipsky PE. Defining COX-2 inhibitors. *The Journal of rheumatology Supplement* 2000;60:13-16.
37. Curiel RV, Katz JD. Mitigating the cardiovascular and renal effects of NSAIDs. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2013;14 Suppl 1:S23-28.

38. Harris RC. Physiologic and pathophysiologic roles of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2013;124:139-151.
39. Wang C, Luo Z, Kohan D, et al. Thromboxane prostanoid receptors enhance contractions, endothelin-1, and oxidative stress in microvessels from mice with chronic kidney disease. *Hypertension* 2015;65:1055-1063.
40. Jia Z, Zhang Y, Ding G, Heiney KM, Huang S, Zhang A. Role of COX-2/mPGES-1/prostaglandin E2 cascade in kidney injury. *Mediators of inflammation* 2015;2015:147894.
41. Calistro Neto JP, Torres Rda C, Goncalves GM, et al. Parecoxib reduces renal injury in an ischemia/reperfusion model in rats. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 2015;30:270-276.
42. Tunctan B, Korkmaz B, Sari AN, et al. Contribution of iNOS/sGC/PKG pathway, COX-2, CYP4A1, and gp91(phox) to the protective effect of 5,14-HEDGE, a 20-HETE mimetic, against vasodilation, hypotension, tachycardia, and inflammation in a rat model of septic shock. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society* 2013;33:18-41.
43. Liu HB, Meng QH, Huang C, Wang JB, Liu XW. Nephroprotective Effects of Polydatin against Ischemia/Reperfusion Injury: A Role for the PI3K/Akt Signal Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015;2015:362158.
44. Wang ZS, Liu XH, Wang M, et al. Metformin attenuated the inflammation after renal ischemia/reperfusion and suppressed apoptosis of renal tubular epithelial cell in rats. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 2015;30:617-623.
45. Feitoza CQ, Goncalves GM, Semedo P, et al. Inhibition of COX 1 and 2 prior to renal ischemia/reperfusion injury decreases the development of fibrosis. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)* 2008;14:724-730.
46. Suleyman Z, Sener E, Kurt N, Comez M, Yapanoglu T. The effect of nimesulide on oxidative damage inflicted by ischemia-reperfusion on the rat renal tissue. *Renal failure* 2015;37:323-331.
47. Gonzalez AA, Green T, Luffman C, Bourgeois CR, Gabriel Navar L, Prieto MC. Renal medullary cyclooxygenase-2 and (pro)renin receptor expression during angiotensin II-dependent hypertension. *American journal of physiology Renal physiology* 2014;307:F962-970.
48. Kamata M, Hosono K, Fujita T, Kamata K, Majima M. Role of cyclooxygenase-2 in the development of interstitial fibrosis in kidneys following unilateral ureteral obstruction in mice. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2015;70:174-180.
49. Ibrahim NH, Gregoire M, Devassy JG, et al. Cyclooxygenase product inhibition with acetylsalicylic acid slows disease progression in the Han:SPRD-Cy rat model of polycystic kidney disease. *Prostaglandins & other lipid mediators* 2015;116-117:19-25.
50. Xu T, Wang NS, Fu LL, Ye CY, Yu SQ, Mei CL. Celecoxib inhibits growth of human autosomal dominant polycystic kidney cyst-lining epithelial cells through the VEGF/Raf/MAPK/ERK signaling pathway. *Molecular biology reports* 2012;39:7743-7753.
51. Mohamed R, Jayakumar C, Ranganathan PV, Ganapathy V, Ramesh G. Kidney proximal tubular epithelial-specific overexpression of netrin-1 suppresses inflammation and albuminuria through suppression of COX-2-mediated PGE2 production in streptozotocin-induced diabetic mice. *The American journal of pathology* 2012;181:1991-2002.
52. Jia Z, Sun Y, Liu S, Liu Y, Yang T. COX-2 but not mPGES-1 contributes to renal PGE2 induction and diabetic proteinuria in mice with type-1 diabetes. *PloS one* 2014;9:e93182.

53. Dey A, Williams RS, Pollock DM, et al. Altered kidney CYP2C and cyclooxygenase-2 levels are associated with obesity-related albuminuria. *Obesity research* 2004;12:1278-1289.
54. Sun Y, Jia Z, Liu G, et al. PPARgamma Agonist Rosiglitazone Suppresses Renal mPGES-1/PGE2 Pathway in db/db Mice. *PPAR research* 2013;2013:612971.
55. Komers R, Zdychova J, Cahova M, Kazdova L, Lindsley JN, Anderson S. Renal cyclooxygenase-2 in obese Zucker (fatty) rats. *Kidney international* 2005;67:2151-2158.
56. Liu YW, Zhu X, Cheng YQ, et al. Ibuprofen attenuates nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular medicine reports* 2016;13:5326-5334.
57. Song KI, Park JY, Lee S, et al. Protective effect of tetrahydrocurcumin against cisplatin-induced renal damage: in vitro and in vivo studies. *Planta medica* 2015;81:286-291.
58. Feng L, Xia Y, Garcia GE, Hwang D, Wilson CB. Involvement of reactive oxygen intermediates in cyclooxygenase-2 expression induced by interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and lipopolysaccharide. *The Journal of clinical investigation* 1995;95:1669-1675.
59. Fujihara CK, Antunes GR, Mattar AL, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition limits abnormal COX-2 expression and progressive injury in the remnant kidney. *Kidney international* 2003;64:2172-2181.
60. Kinsey GR, Sharma R, Okusa MD. Regulatory T cells in AKI. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2013;24:1720-1726.
61. Hao CM, Breyer MD. Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *Kidney international* 2007;71:1105-1115.
62. Nasrallah R, Hassouneh R, Hebert RL. Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E2 receptors. *American journal of physiology Renal physiology* 2014;307:F243-250.
63. Zhang Y, Guan Y, Schneider A, Brandon S, Breyer RM, Breyer MD. Characterization of murine vasopressor and vasodepressor prostaglandin E(2) receptors. *Hypertension* 2000;35:1129-1134.
64. Breyer MD, Breyer RM. Prostaglandin E receptors and the kidney. *American journal of physiology Renal physiology* 2000;279:F12-23.