

Celecoxib: más allá de su actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica

Paulina E. Morales-Hernández,⁽¹⁾ Deysi Y. Bermúdez-Ocaña,⁽²⁾ Carlos A. Tovilla-Zarata,⁽³⁾ María Elena de la O-de la O,⁽⁴⁾ Isela E. Juárez-Rojop⁽⁵⁾

iselajuarezrojop@hotmail.com

RESUMEN

Celecoxib es un inhibidor de Ciclooxigenasa-2 (COX-2), antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) que inhibe selectivamente a dicha enzima minimizando los efectos mediados por los inhibidores de COX-1 (reacciones adversas gastrointestinales). Celecoxib posee actividades antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas atribuidas a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Recientemente se ha reportado que la actividad analgésica de celecoxib puede involucrar otros mecanismos diferentes a la inhibición de la enzima COX-2. Sin embargo, el efecto antiinflamatorio de celecoxib se está evaluando como coadyuvante en el tratamiento de distintas patologías como cáncer, depresión, esquizofrenia y Alzheimer. El efecto terapéutico de celecoxib requiere ser explorado experimentalmente para entender los mecanismos moleculares y celulares que permiten dicha actividad farmacológica.

Palabras claves: *Celecoxib, cáncer, esquizofrenia, depresión, Alzheimer.*

SUMMARY

Celecoxib is an inhibitor of Cyclooxygenase-2 (COX-2), a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that selectively inhibits the enzyme by minimizing the effects mediated by COX-1 inhibitors (gastrointestinal adverse reactions). Celecoxib has antipyretic, anti-inflammatory and analgesic activities attributed to the inhibition of prostaglandin synthesis. It has recently been reported that

the analgesic activity of celecoxib may involve mechanisms other than the inhibition of the COX-2 enzyme. However, the anti-inflammatory effect of celecoxib is being evaluated as adjuvant in the treatment of different pathologies such as cancer, depression, schizophrenia and Alzheimer's. The therapeutic effect of celecoxib requires experimental exploration to understand the molecular and cellular mechanisms that allow such pharmacological activity.

Key words: *Celecoxib, cancer, schizophrenia, depression, Alzheimer.*

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) son antiinflamatorios no esteroideos que inhiben selectivamente a la enzima COX-2; fueron desarrollados con el objetivo de reducir la incidencia de efectos gastrointestinales adversos (ulceración, sangrado, perforación y obstrucción), asociados con la administración de AINEs, pues éstos inhiben también la acción citoprotectora de las prostaglandinas PGI₂ y PGE₂ en el epitelio gástrico cuya función es reducir la secreción de ácido; además, alteran la homeostasis debido a la inhibición de las plaquetas COX-2 derivadas de TXA₂. Celecoxib fue uno de los primeros inhibidores selectivos de COX-2 aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA), para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y para el alivio del dolor agudo asociado a la cirugía dental y la dismenorrea primaria.¹ Actualmente, se ha reportado el uso de celecoxib en otras patologías. El objetivo de esta revisión

⁽¹⁾ Licenciado en Químico fármaco biólogo. Centro de Investigación. División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

⁽²⁾ Doctora en Ciencias. Neurofarmacología y terapéutica experimental. División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México.

⁽³⁾ Doctor en Ciencias Genómicas. División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México.

⁽⁴⁾ Maestra en Ciencias Básicas Biomédicas. Centro de Investigación, División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México.

⁽⁵⁾ Doctora en Investigación en Medicina. Centro de Investigación, División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

es presentar las aplicaciones de celecoxib en el tratamiento de diversas patologías y los posibles mecanismos alternos a la inhibición de COX-2. En este estudio se realizó una búsqueda de la literatura que cubrió de los años 2005 a 2015. Las publicaciones relevantes fueron identificadas a través de la base de datos de Pubmed, Ebsco y Web of Science, utilizando los siguientes términos de búsqueda: celecoxib, AINEs, celecoxib y dolor/cáncer/esquizofrenia/depresión/Alzheimer.

DISCUSIÓN

Celecoxib y su actividad como inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2

La ciclooxigenasa es una enzima que sintetiza prostaglandinas a partir del ácido araquidónico (AA) y existe en tres isoformas principales (COX-1, COX-2 y COX-3). La síntesis de prostaglandinas inicia con la formación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana, mediante la fosfolipasa A2, finalmente COX-2 convierte al AA en prostaglandinas, tromboxano y prostaciclina.² Actualmente se considera que COX-1 es constitutiva en muchas células normales y está presente en la mayoría de los tejidos, es responsable de algunos procesos como la regulación homeostática celular y la regulación del tono vascular. COX-2 se expresa mediante la liberación de citocinas inflamatorias. Se sabe que COX-3 posee una alta sensibilidad al acetaminofén; además, recientemente se reportó que hay una mayor expresión de COX-3 en el cerebro y el corazón. Celecoxib ó 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil) pirazol-1-il] benzenosulfonamida], contiene un grupo sulfonamida en sustitución del grupo carboxilo de ácidos antiinflamatorios no esteroideos, presentes en los AINEs no selectivos. Los anillos de fenilo que contienen azufre se unen al canal catalítico de la COX-2, pero interactúan débilmente con el sitio activo de COX-1, de modo que celecoxib es un inhibidor selectivo de COX-2.³

Mecanismos farmacológicos alternos de celecoxib

Evidencias farmacológicas indican que la actividad analgésica de celecoxib no está mediada sólo por la inhibición de la enzima COX-2. Rezende y colaboradores,⁴ observaron que el efecto analgésico de celecoxib, fue revertido por un antagonista de receptores μ -opioide en el modelo de dolor inflamatorio inducido por carragenina en ratas, asimismo evaluaron si celecoxib podía inducir tolerancia en ratas, similar al tratamiento crónico con opioides. Ellos observaron que la administración repetida de celecoxib, indujo tolerancia similar a morfina. Además, las ratas tolerantes a celecoxib, no mostraron ninguna respuesta analgésica a la administración de morfina.⁵ Por otro lado, morfina, opioides endógenos y exógenos se unen preferentemente a receptores μ y su

actividad analgésica se debe a la unión con dicho receptor en el sistema nervioso central y periférico, a pesar de ello también hay evidencias que sugieren que los tres tipos de receptores opioides (μ , δ y κ) median la analgesia en ratas.⁶ Juárez-Rojop y colaboradores⁷ determinaron la participación de los receptores opioides μ , δ y κ en el efecto antinociceptivo y antialodínico de celecoxib, utilizando antagonistas selectivos de dichos receptores, y encontraron que los antagonistas de receptores opioides inhibieron la actividad antinociceptiva y antialodínica de celecoxib en ratas con neuropatía diabética. Por otro lado, también se ha reportado que la actividad analgésica de celecoxib, puede estar involucrada con receptores canabinoides; el pre-tratamiento con celecoxib, incrementó el efecto antihiperálgico de un agonista de receptores canabinoides y presentó efecto antinociceptivo en ratas diabéticas.⁸ De igual manera, evidencias sugieren que en el efecto analgésico de celecoxib participan canales de K⁺ dependientes de voltaje (K⁺v) mediante la activación de los canales Kv7/M que inhiben la conducta dolorosa en animales, mientras que la inhibición de este canal produce dolor espontáneo en condiciones fisiológicas.⁹

Celecoxib en el manejo del cáncer

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo con 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de fallecimientos en el mundo en 2012. A la fecha no existe una cura para esta enfermedad dado que implica diferentes factores.¹⁰ Se sabe que COX-2 es sobre expresado en diversos tipos de tumor; así los fármacos que inhiben a dicha enzima, como celecoxib, pueden producir una apoptosis celular del tumor de manera dependiente de la dosis.¹¹ Las prostaglandinas (PGs) sintetizadas por COX-2 pueden estimular la proliferación celular, promover la angiogénesis, incrementar la invasión, adhesión a la matriz extracelular, inhibir la inmunovigilancia antitumoral y la apoptosis. COX-2 es inducida por oncogenes, factores de crecimiento y citosinas, afectando diversos procesos implicados en las etapas de la carcinogénesis.¹² Estudios pre-clínicos han reportado que la inhibición de COX-2 durante la quimioterapia, incrementa el control del tumor y tiene un efecto promotor de la apoptosis en muchos tipos de cáncer. Kim y colaboradores¹³ reportaron que celecoxib puede tener actividad anti-tumoral relacionada con la inhibición de la vía Akt en cultivos de células gástricas. Además, COX-2 juega un papel importante en la invasión, metástasis y en la transición epitelial-mesenquimal (TEP) en los tumores epiteliales como los formados en los ovarios.¹⁴ Por otro lado, celecoxib ha mostrado propiedades quimiopreventivas en el cáncer de colon dado que revierte la inflamación del colon activando los reguladores del ciclo celular como p21, p53 y Rb, suprimiendo la proliferación e induciendo la apoptosis mediante la regulación del índice de Bcl-2/Bax y activando la vía apoptótica.¹⁵

Depresión y la relación con celecoxib

Los trastornos del estado de ánimo son alteraciones del afecto caracterizados por la presencia de cambios del humor, síntomas afectivos, cognitivos, psicomotores y neurovegetativos.¹⁶ La depresión mayor es una de las enfermedades psiquiátricas más importantes por su magnitud sintomática. La terapia con antidepresivos logra una remisión de la enfermedad en el 30% de los pacientes.¹⁷ Numerosos estudios sugieren que la actividad inflamatoria está vinculada a la depresión, estas evidencias pueden dividirse: 1) Las citosinas proinflamatorias (interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL- β) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)), están elevados en pacientes con depresión; 2) enfermedades con inflamación periférica como la artritis reumatoide y la enfermedad coronaria han sido asociadas con la depresión; 3) la severidad de la depresión puede estar asociada con el nivel de marcadores inflamatorios. Se sabe que las respuestas inflamatorias periféricas pueden manifestarse en el sistema nervioso central en un proceso conocido como neuroinflamación; por ejemplo, citosinas proinflamatorias pueden cruzar la barrera hematoencefálica a través de muchos mecanismos y de este modo iniciar la neuroinflamación.¹⁸ Por otro lado, las citosinas afectan los niveles de serotonina, la pituitaria hipotalámica adrenal (HPA), la activación microglial y la estructura del cerebro. Las citosinas inflamatorias actúan en múltiples escalas afectando los niveles de serotonina, disminuyendo su producción e incrementando su degradación. Una vez establecida la asociación entre la inflamación y la depresión, el uso de fármacos antiinflamatorios podría ser una novedosa opción terapéutica. Jian-You y colaboradores¹⁹ reportaron que la administración crónica de celecoxib revirtió las alteraciones conductuales inducidas por el estrés de manera dosis dependiente en un modelo de estrés crónico impredecible, se sabe que este modelo produce en el cerebro de la rata un aumento en la concentración de COX-2 y PGE2. Asimismo, en un modelo de estrés crónico suave, celecoxib mostró efecto antidepresivo disminuyendo el comportamiento de anhedonia en ratas e incrementó los niveles de 5-HIAA.²⁰ Por otro lado, en un estudio doble ciego en pacientes que padecían depresión mayor; se formaron dos grupos, un grupo fue tratado con celecoxib 200 mg dos veces al día; el otro grupo fue tratado con placebo del mismo modo durante 6 semanas. Todos los participantes tomaron 100 mg/día de sertralina durante la primera semana y posteriormente 200 mg/día de sertralina. Al finalizar las 6 semanas los pacientes tratados con celecoxib y sertralina redujeron los síntomas de la depresión mayor, además de mostrar una disminución en los niveles de IL-6 comparados con aquellos que tomaron el placebo y la sertralina.²¹

Celecoxib como una alternativa en el tratamiento de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un desorden neuropsiquiátrico con presencia de disrupción del pensamiento, síntomas de la percepción, estado de ánimo, y emociones con comportamiento aberrante de los pacientes. Es una enfermedad psicótica grave y no curable que tiende al deterioro de las funciones mentales superiores, con aplanamiento del ánimo y la voluntad, nulificando al yo, lo cual conlleva a la fragmentación de la personalidad, por lo que es un padecimiento incapacitante en integración social, y actividades de responsabilidad personal. Evidencias recientes sugieren que la esquizofrenia está relacionada con marcadores inflamatorios en el nivel central y periférico.²² Se sabe que las citosinas están elevadas en sangre periférica de personas con esquizofrenia; en un estudio se reportó que los niveles de IL-6 se elevaron en el plasma durante el primer episodio y en pacientes con recaídas, mientras que estos niveles disminuyeron después del tratamiento. Cabe señalar que ratones IL-6 knockout mostraron un aumento en el aprendizaje en la prueba del laberinto radial, mientras que ratones con una sobre expresión de IL-6 mostraron déficits de aprendizaje, lo cual está asociado con la pérdida de neuronas en el hipocampo, así como un incremento en la activación microglial; estos efectos bajo la observación de valoraciones neuropsicológicas, con la potenciación a largo plazo, la memoria/aprendizaje espacial y el rechazo al aprendizaje son relevantes en la evolución de la esquizofrenia, dado que se piensa que son importantes en los déficits cognitivos durante el proceso de deterioro de la enfermedad. Aunque no se ha probado que los antiinflamatorios puedan inducir que la microglia u otras células puedan reasumir su función neurotrópica, muchos antiinflamatorios pueden reducir la producción de factores proinflamatorios tóxicos, además, muchos medicamentos de uso en los desórdenes psiquiátricos como los antipsicóticos, litio, ácido valproico e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, también poseen algunos efectos antiinflamatorios.²³ El uso de celecoxib en modelos experimentales de esquizofrenia ha tenido resultados controversiales. En un estudio realizado por Mizuno,²⁴ celecoxib mejoró el déficit de comportamiento y concomitantemente normalizó la pérdida de dopamina en ratas a las que se administró factor de crecimiento epidérmico (EGF) en el cuerpo estriado. Por otro lado está reportado que celecoxib revirtió la hiperlocomoción en ratas inducida por MK801, un antagonista de receptores NMDA, en un modelo de esquizofrenia subsecuente a la activación inmune materna. Sin embargo, también se ha reportado que celecoxib no mostró ningún efecto terapéutico positivo en ninguna evaluación de síntomas psicopatológicos, funcionales o extrapiramidales en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, al ser tomado con risperidona u olanzapina en un estudio doble ciego.²⁵ Celecoxib en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer El Alzheimer es una enfermedad progresiva degenerativa con un severo impacto en el aprendizaje y la memoria.

Esta enfermedad es histopatológicamente caracterizada por lesiones ultra estructurales y la formación de placas seniles, compuestas por depósitos de péptido β -amiloide y nudos neurofibrilares formados por la hiperfosforilación de filamentos de proteína-tau.²⁶ El mecanismo exacto de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer aún no es claro, sin embargo, hay una considerable cantidad de evidencias que sugieren que mecanismos inflamatorios secundarios a la deposición de péptido β -amiloide juegan un papel importante en el proceso neurodestrutivo, además, la enfermedad de Alzheimer podría estar asociada con la pérdida del control de la inflamación en el cerebro. La hipótesis de la inflamación propone que mecanismos inflamatorios específicos incluyendo la respuesta de fase aguda dirigida por citosina, la activación del complemento, la activación microglial y por consiguiente el incremento en la expresión de citosinas proinflamatorias como IL-6, IL- β y TNF- α producen inflamación local, causando destrucción neuronal.²⁷ Mientras tanto, se ha demostrado que pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen un incremento en la expresión de COX-2, particularmente en neuronas con nudos neurofibrilares. La rápida estimulación de la expresión de COX-2 por citosinas inflamatorias también se observa en el córtex cerebral en modelos animales de Alzheimer²⁶. Estudios moleculares y epidemiológicos sugieren que los AINEs pueden proteger contra el declive cognitivo y la discapacidad en etapa temprana. En este sentido, celecoxib puede proteger contra la patología neuronal evitando la pérdida de N-acetilaspártato (NAA) en ratones expuestos a un modelo de Alzheimer,²⁸ así mismo, en un estudio realizado en Estados Unidos, llamado ADAPT, se eligieron individuos con una edad mayor a los 70 años y al menos un familiar de primer grado con demencia relacionada con el Alzheimer. Celecoxib mejoró la tasa de declive neuronal en pacientes con declive neuronal rápido, además de disminuir los niveles neuronales de COX-2, comparado con aquellos pacientes que recibieron placebo o naproxeno.²⁹ Sin embargo, datos proporcionados por el mismo equipo de trabajo, sugieren que naproxeno y celecoxib no protegen contra la discapacidad cognitiva al inicio de la enfermedad, administrados por unos días.³⁰

CONCLUSIÓN

Celecoxib posee actividades antipiréticas, antiinflamatorias y analgésicas; aunque su acción farmacológica se atribuye a la inhibición de COX-2, también se está evaluando la posible participación de otros marcadores moleculares independientes de la actividad inhibitoria de COX-2. Recientemente, el efecto antiinflamatorio de celecoxib ha mostrado ejercer un efecto protector y terapéutico en enfermedades como el cáncer, la depresión y la esquizofrenia, sin embargo, existen resultados controversiales acerca del

beneficio de utilizarlo en enfermedades como el Alzheimer. Con la finalidad de establecer el mecanismo terapéutico de celecoxib en el tratamiento de estas patologías es necesario realizar más investigaciones farmacológicas y bioquímicas *in vitro* e *in vivo*.

REFERENCIAS

1. Sciulli MG, Capone ML, Tacconelli S, Patrignani P. The future of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment of inflammation and pain. *Pharmacological reports* : PR. 2005;57 Suppl:66-85.
2. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological reports* : PR. 2007;59(3):247-58.
3. Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006;57 Suppl 5:113-24.
4. Rezende RM, Dos Reis WG, Duarte ID, Lima PP, Bakhle YS, de Francischi JN. The analgesic actions of centrally administered celecoxib are mediated by endogenous opioids. *Pain*. 2009;142(1-2):94-100.
5. Rezende RM, Paiva-Lima P, Dos Reis WG, Camelo VM, Bakhle YS, de Francischi JN. Celecoxib induces tolerance in a model of peripheral inflammatory pain in rats. *Neuropharmacology*. 2010;59(6):551-7.
6. Levran O, Yuferov V, Kreek MJ. The genetics of the opioid system and specific drug addictions. *Human genetics*. 2012;131(6):823-42.
7. Juarez-Rojop IE, Morales-Hernandez PE, Tovilla-Zarate CA, Bermudez-Ocana DY, Torres-Lopez JE, Ble-Castillo JL, et al. Celecoxib reduces hyperalgesia and tactile allodynia in diabetic rats. *Pharmacological reports* : PR. 2015;67(3):545-52.
8. Bujalska-Zadrozny M, de Corde A, Pawlik K. Influence of nitric oxide synthase or cyclooxygenase inhibitors on cannabinoids activity in streptozotocin-induced neuropathy. *Pharmacological reports* : PR. 2015;67(2):209-16.
9. Mi Y, Zhang X, Zhang F, Qi J, Gao H, Huang D, et al. The role of potassium channel activation in celecoxib-induced analgesic action. *PloS one*. 2013;8(1):e54797.
10. Knowlton S, Onal S, Yu CH, Zhao JJ, Tasoglu S. Bioprinting for cancer research. *Trends in biotechnology*. 2015;33(9):504-13.
11. Booth L, Roberts JL, Cruickshanks N, Tavallai S, Webb T, Samuel P, et al. PDE5 inhibitors enhance celecoxib killing in multiple tumor types. *Journal of cellular physiology*. 2015;230(5):1115-27.
12. Konturek PC, Kania J, Burnat G, Hahn EG, Konturek SJ. Prostaglandins as mediators of COX-2 derived carcinogenesis in gastrointestinal tract. *Journal of physiology and*

pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society. 2005;56 Suppl 5:57-73.

13. Kim N, Kim CH, Ahn DW, Lee KS, Cho SJ, Park JH, et al. Anti-gastric cancer effects of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, through inhibition of Akt signaling. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(3):480-7.
14. Jang TJ, Jeon KH, Jung KH. Cyclooxygenase-2 expression is related to the epithelial-to-mesenchymal transition in human colon cancers. *Yonsei medical journal*. 2009;50(6):818-24.
15. Setia S, Nehru B, Sanyal SN. Celecoxib prevents colitis associated colon carcinogenesis: an upregulation of apoptosis. *Pharmacological reports : PR*. 2014;66(6):1083-91.
16. Santiago RM, Barbiero J, Martynhak BJ, Boschen SL, da Silva LM, Werner MF, et al. Antidepressant-like effect of celecoxib piroxicam in rat models of depression. *Journal of neural transmission*. 2014;121(6):671-82.
17. Chen CY, Tzeng NS, Chen YC. Maintenance therapy of celecoxib for major depression with mimicking neuropsychological dysfunction. *General hospital psychiatry*. 2010;32(6):647 e7-9.
18. Banks WA. The blood-brain barrier in psychoneuroimmunology. *Neurologic clinics*. 2006;24(3):413-9.
19. Guo JY, Li CY, Ruan YP, Sun M, Qi XL, Zhao BS, et al. Chronic treatment with celecoxib reverses chronic unpredictable stress-induced depressive-like behavior via reducing cyclooxygenase-2 expression in rat brain. *European journal of pharmacology*. 2009;612(1-3):54-60.
20. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2014;53:23-34.
21. Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study. *Journal of affective disorders*. 2012;141(2-3):308-14.
22. Zavitsanou K, Lim CK, Purves-Tyson T, Karl T, Kassiou M, Banister SD, et al. Effect of maternal immune activation on the kynurenine pathway in preadolescent rat offspring and on MK801-induced hyperlocomotion in adulthood: amelioration by COX-2 inhibition. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;41:173-81.
23. Ximenes JC, de Oliveira Goncalves D, Siqueira RM, Neves KR, Santos Cerqueira G, Correia AO, et al. Valproic acid: an anticonvulsant drug with potent antinociceptive and anti-inflammatory properties. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2013;386(7):575-87.
24. Mizuno M, Sotoyama H, Narita E, Kawamura H, Namba H, Zheng Y, et al. A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(38):10116-27.
25. Caetano AL, Dong-Creste KE, Amaral FA, Monteiro-Silva KC, Pesquero JB, Araujo MS, et al. Kinin B2 receptor can play a neuroprotective role in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015;53:51-62.
26. Choi JK, Jenkins BG, Carreras I, Kaymakcalan S, Cormier K, Kowall NW, et al. Anti-inflammatory treatment in AD mice protects against neuronal pathology. *Experimental neurology*. 2010;223(2):377-84.
27. Leoutsakos JM, Muthen BO, Breitner JC, Lyketsos CG, Team AR. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug treatments on cognitive decline vary by phase of pre-clinical Alzheimer disease: findings from the randomized controlled Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial. *International journal of geriatric psychiatry*. 2012;27(4):364-74.
28. Soininen H, West C, Robbins J, Niculescu L. Long-term efficacy and safety of celecoxib in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;23(1):8-21.
29. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:CD006378.
30. Group A-FR. Follow-up evaluation of cognitive function in the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial and its Follow-up Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2015;11(2):216-25 e1.