A nem szteroid gyulladáscsökkentők és alkalmazásuk újabb lehetőségei

Műzes Györgyi

NOVEL ASPECTS OF COX-2 SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG THERAPY

Újabb kutatások szerint a ciklooxigenáz- (COX-) enzimek által mediált, a prosztaglandinok szintéziséért felelős reakcióút oki szerepet játszhat a humán daganatok kialakulásában és progressziójában.
A COX-2 számos premalignus és malignus elváltozásban túlexpresszálódik. A feltételezett procarcinogen hatásért – mint például a sejtproliferáció fokozódása, az apoptózis gátlása, a tumor neoangiogenesise és megnövekedett invazív készsége, a gazdaszervezetre gyakorolt immunszuppresszív hatás és a megváltozott xenobiotikum-metabolizmus – a képződő prosztanoidok, főleg a prosztaglandin E_2, tehetők felelőssé.
Epidemiológiai, állatkísérletes és humán vizsgálatok egyaránt igazolták a COX-1- és COX-2-gátlók (például az acetilszalicilsav és egyéb, nem szteroid gyulladácsökkentők), valamint a szelektív COX-2-gátlók (például a coxibok) előnyös, tumorellenes hatását. A lényegesen kedvezőbb mellékhatásprofilt figyelembe véve, a szelektív COX-2-gátlók hosszú távú adása alkalmassá teheti e szereket a carcinomás elfajulás megelőzésére és kezelésére egyaránt. Más vizsgálatok szerint a COX-2 a központi idegrendszer gyulladásos folyamataiban, például az Alzheimer-kórban is túltermelődik, így az enzim gátlása az Alzheimer-kór megelőzésében és kezelésében is lehetséges terápiás módozatot jelenthet.

ciklooxigenáz-enzim, carcinogenesis, Alzheimer-kór, nem szteroid gyulladáscsökkentők, szelektív COX-2-gátlók

The cyclooxygenase (COX) metabolic pathway and prostaglandin production appear to play a causal role in the promotion and progression of human cancers. Recently COX-2 has received a great deal of interest since it is frequently overexpressed in a wide spectrum of cancers and precancerous lesions. Furthermore, elevated production of prostanoids (particularly PGE2) via COX-2 is associated with several pro-carcinogenic effects including increased proliferation, apoptosis resistance, tumor neoangiogenesis and invasiveness, host immunosuppression, and altered xenobiotic metabolism. Inhibitors of COX-1 and COX-2 (aspirin and most other non-steroidal anti-inflammatory drugs) and of COX-2 alone (e.g. coxibs) have shown cancer preventive efficacy in epidemiological studies, experimental studies and in human clinical trials. Due to their improved side effect profile, COX-2 selective inhibitors appear to hold substantial promise for long-term administration in the setting of cancer prevention. Emerging data suggest that these agents may have potential in cancer treatment as well. In addition recent results indicate that COX-2 enzyme is also overexpressed in inflammatory processes of the central nervous system, e.g. in Alzheimer's disease, so its suppression could offer a possible new therapeutic strategy even in the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

cyclooxygenase enzyme, carcinogenesis, Alzheimer's disease, non-steroidal anti-inflammatory drugs, selective COX-2 inhibitors

dr. Műzes Györgyi (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Számú Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 2nd Department of Internal Medicine;
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: muzes@bel2.sote.hu

Érkezett: 2004. július 12. Elfogadva: 2004. november 12.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) világszerte a legelterjedtebben alkalmazott gyógyszerek közé tartoznak. Elsődleges indikációs területük az arthritises, arthrosisos eredetű fájdalom és gyulladás. Hatásuk alapja a prosztaglandinszintézis gátlása *(1)*. Mivel a klasszikus, a ciklooxigenáz-1 és -2 (COX-1 és -2) izoenzimet egyaránt blokkoló, nem szteroid szerek mellékhatásprofilja hosszú távon elég kedvezőtlen, az érdeklődés egyre inkább a szelektív (COX-2) gyulladásgátlás, mint terápiás lehetőség felé fordult.

Az elmúlt évtizedekben epidemiológiai, állatkísérletes és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az acetilszalicilsav és az egyéb NSAID-ok rendszeres alkalmazása során csökkent bizonyos malignus daganatok – colorectalis, nyelőcső-, tüdő- és hólyagrák – incidenciája. Az epidemiológiai vizsgálatok azt is megerősítették, hogy az NSAID tartós szedése késlelteti az Alzheimer-kór kialakulását, valamint a már kialakult betegségben lassítja annak progresszióját.

A ciklooxigenáz és a prosztaglandin bioszintézise

A COX-enzimek az arachidonsavból (AA) történő de novo prosztaglandin- (PG-) szintézist katalizálják (prosztaglandin-H-szintázként is ismertek) *(2)*. Az észterifikált arachidonsav mechanikus inger, citokinek vagy növekedési faktorok által aktivált foszfolipáz-A_2 (PLA_2) hatására, a membránfoszfolipidekből hidrolízis során képződik. A COX által katalizált oxigenázreakcióban először instabil PGG_2 jön létre, amely a következőkben – a COX peroxidáz funkciója révén – PGH_2-vé konvertálódik. Végül a PGH_2 specifikus izomerázok segítségével alakul át biológiailag aktív prosztaglandinokká (PGE_2, D_2, I_2, $F2_\alpha$) és tromboxán A_2-vé (TXA_2) *(1. ábra)*.

A COX két izoenzimje, a COX-1 és -2 számos vonatkozásban különbözik egymástól. A COX-1 a legtöbb szövetben folyamatosan képződik (konstitutív forma) és elsősorban a fiziológiás (homeosztatikus) folyamatokban szerepet játszó prosztaglandinok szintéziséért felelős *(3)*. A vesében és a gyomormucosában képződő prosztanoidok főként lokális vasodilatatorként hatnak, biztosítva a megfelelő plazmaáramlást és glomerulusfiltrációt, illetve a nyálkahártya integritását (sejtvédelem). A COX-1 hatására a thrombocytákban keletkező tromboxán kulcsszerepet játszik a thrombocytaaggregáció folyamatában. Ezzel szemben a COX-2 élettani körülmények között, nyugalmi állapotban általában nem mutatható ki a szövetekben, de mitogén, onkogén vagy egyéb gyulladásos stimulus hatására nagy mennyiségben termelődik (indukálható forma), főként a macrophagokban, az endothelsejtekben, a synovialis sejtekben. Az enzim tehát a szervezet válaszreakcióinak egyik regulátorának is tekinthető *(2)*. Általában a PGE_2 felelős – a kiserek dilatációját, valamint fokozott érpermeabilitást okozva – a gyulladás típusos tüneteinek kialakulásáért. A prosztaglandinok a perifériás idegvégződéseket és a nociceptorokat is szenzitizálják, ezáltal szerepet játszanak a fájdalominger közvetítésében az agy és a gerincvelő felé. A prosztaglandintermelődés – elsősorban a PGE_2 – fokozott a tumorszövetekben is.

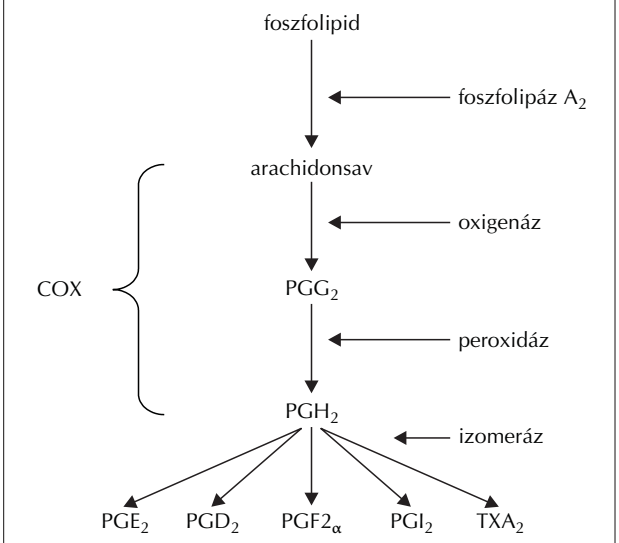
A szelektív COX-2-gátlók hosszú távú adása alkalmassá teheti e szereket a carcinomás elfajulás megelőzésére és kezelésére.

A COX-1 és -2 izoenzimek, és mint ilyenek, genetikailag független fehérjék: az őket kódoló gének más-más kromoszómán helyezkednek el (a COX-1 génje a 9., a COX-2-é az 1. kromoszómán) és tulajdonságaikban is lényegesen különböznek *(4)*. A gének mérete is eltérő: a COX-1 génje 22 kB és 11 exont tartalmaz, a COX-2 génje relatíve kisebb, 8,3 kB és 10 exonból áll. Ez a kisebb génméret jellemző az úgynevezett azonnali választ közvetítő géntípusokra. Mindkét izoenzim intracellulárisan, membránhoz kötött formában van jelen, és az endoplazmás retikulumban, valamint a nukleáris envelopban helyezkednek el.

Az NSAID-ok általában nem szelektív COX-gátlók (tehát a COX-1 és -2 enzimet egyaránt blokkolják), ezért tartós alkalmazásuknak – mivel az élettani funkciókat biztosító prosztaglandinok szintézisét is blokkolják – korlátot szabnak az olyan kedvezőtlen mellékhatások, mint a gastrointestinalis fekélyképződés, a thrombocytaaggregáció-gátlás, a vesekárosítás, a bronchoconstrictio *(5)*. A tudományos érdeklődés tehát egyre inkább a szelektív COX-2-gátlás, mint terápiás lehetőség felé fordult *(6)*. A két enzim izoform szekvenciahomológiája körülbelül 60%-os. A két molekula aktív centruma lényegében azonos, de az NSAID-kötő hely egyetlen aminosavának cseréje a COX-2 esetében (Ileu/Val 523. pozícióban) olyan strukturális változást

1. ÁBRA

A prosztaglandinok bioszintézise



eredményez – kialakul egy járulékos hidrofil katalikus centrum –, amely lehetővé teszi a szelektív blokkolást *(7)*.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők

A több mint 100 éves múltra visszatekintő acetilszalicilsav mellett a klasszikus nem szteroid szerek fenac- (diclofenac, indomethacin, sulindac), profen- (ketoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen) és oxicam- (piroxicam, tenoxicam) származékok lehetnek, de idetartozik a más struktúrájú tolmetin és ketorolac is. Az egyes gyulladáscsökkentő szereket a COX-enzimproteinnel történő interakciójuk alapján a következő csoportokba osztjuk:

– irreverzíbilis COX-1- és COX-2-gátlók (például az acetilszalicilsav),

– reverzíbilis, kompetitív COX-1 és COX-2-gátlók (például az ibuprofen, piroxicam),

– reverzíbilis, lassú időfüggő COX-1- és COX-2-gátlók (például az indomethacin, flurbiprofen),

– irreverzíbilis, lassú időfüggő COX-2-gátlók (mint a coxibok, amelyek relatíve gyenge COX-1-inhibitornak számítanak).

A szelektív COX-2-gátlók főbb reprezentánsai az úgynevezett diaril-, aril- és heteroaril-éterek (szulfonanilid-inhibitorok, mint a nimesulid, flosulid) és a diaril-heterociklikus vegyületek (például a celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, etoricoxib) *(5)*.

A ciklooxigenáz-2-expresszió szabályozása

A proteinkináz C (PKC) vagy RAS által közvetített reakcióutak során számos onkogén (mint a HER-2/neu protein), növekedési faktor (például az epidermális növekedési faktor: EGF), tumorpromoter (mint az epesavak, a forbolészterek), citokin [az interleukin-1β (IL-1β), a tumornekrózisfaktor-α (TNF-α), transzformáló növekedési faktor-β (TGF-β)], valamint maguk a kemoterápiás szerek is (például a taxánok) fokozzák a mitogén aktiválta proteinkináz [MAPK: c-Jun N-terminális kináz (JNK), extracelluláris szignál regulálta kináz (ERK)] aktivitását, ezáltal stimulálják a COX-2-transzkripciót. Az adott stimulus és sejttípus függvényében különböző speciális faktorok [például az AP_1, az aktivált T-sejt nukleáris transzkripciós faktora (NFAT), a NF-IL6 (nukleáris faktor-IL6), NF-κB (nukleáris faktor κB)] is képesek fokozni a transzkripciót, hiszen a COX-2 génjének promoter régiójában megtalálhatók a megfelelő molekulák kötőhelyei *(8)*. Az enzim indukálhatósága tehát részben génjének 5' régiójában, az úgynevezett cis-kötő elemek jelenlétének a következménye. Maga a PGE_2 is – az EGF-receptor közvetítésével, pozitív visszacsatolási mechanizmussal – COX-2-indukciót eredményez. A fokozott COX-2-expressziót a megnövekedett mRNS-stabilitás is elősegíti, ez a tulajdonság az mRNS 3'-UTR (nem transzlálódó szakasz) AU-gazdag elemeihez kötődő, speciális RNS-kötő fehérjének tudható be *(8)*. Ugyan a transzkripciót gátló faktorokról ma még kevesebbet tudunk, de az úgynevezett vad típusú p53-ról ismert, hogy jelentős mértékben képes visszaszorítani a COX-2 transzkripcióját. Végső soron a COX-2-expresszió mértéke az onkogén aktivációja és a tumorszuppresszor gén inaktivációja közötti (labilis) egyensúly következménye. A fenti reakcióutakat a *2. ábrán* szemléltetjük.

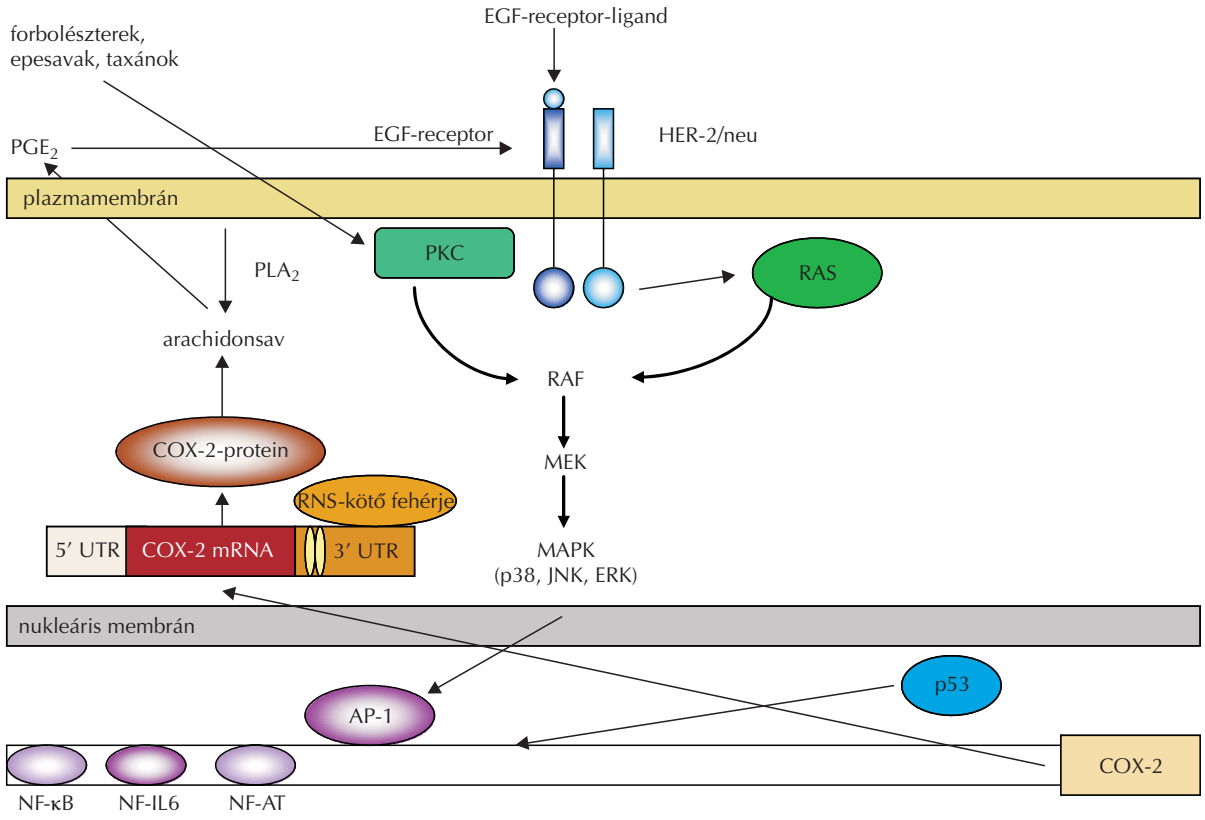
A ciklooxigenáz-2 és a carcinogenesis; procarcinogen hatás

Számos premalignus és malignus humán szövetben fokozott COX-2-képződés mutatható ki *(1. táblázat) (9)*. Kísérletes eredményekkel igazolták azt a feltételezést, hogy az enzim és a tumorképződés között okokozati összefüggés van. Például COX-2-transzgén egerekben bizonyos malignus (emlő-, epidermális) daganatok emelkedett számban fordultak elő, míg a knock out állatmodellek tumormentesek maradtak *(10)*. Egy másik tanulmányban, az úgynevezett Apc-egérmodellben a COX-2-gén egyidejű – részleges vagy teljes – kiiktatásakor az intestinalis polipok mérete és száma is jelentékeny mértékben (géndependensen) csökkent *(11)*. A genetikai vizsgálatokon túlmenően experimentális farmakológiai állatkísérletekkel is igazolták, hogy COX-2-gátlókkal történő kezelés csökkentette a spontán (intestinalis, emlő-, bőr-, tüdő-, hólyag-) tumorok kialakulását, valamint a kísérletes, indukált (fej-nyaki, colorectalis, gyomor-, tüdő-, emlő-, prostata-) daganatok növekedését és metasztatizálóképességét *(12, 13)*. Humán vonatkozásban végzett epidemiológia és klinikai vizsgálatok egyaránt arra utaltak, hogy az NSAID rendszeres szedése mérsékli a colorectalis, a nyelőcső-, gyomor-, tüdő-, emlő- és hólyagrákok incidenciáját *(14)*.

A COX-2 (döntően a képződő PGE_2 révén) a multifaktoriális carcinogenesis folyamatát számos helyen befolyásolhatja, elsősorban a tumorinváziót megelőző fázisban. Az apoptózis regulációja sejtspecifikus, és döntően a pro- és antiapoptotikus faktorok arányának a függvénye. Premalignus és malignus szöveti elfajulás esetében az apoptózis mértéke csökken, és ez pozitív korrelációt mutat a COX-2-expresszióval. Az apoptózis visszaszorítása általában a bcl-2-gén up-, illetve a bax-, bcl-xl-gének downregulációja, a MAPK-rendszer aktiválása, és a kaszpáz-3 blokkolása révén valósul meg *(15)*. Másrészről a COX-2 stimulálja a tumorsejt-proliferációt. A szolid tumorok növekedése és metasztatizálóképessége részben az érújdonképződés függvénye. A COX-2 fokozott képződése a vascularis növekedési faktorok [VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor)] stimulálásával elősegítheti az angiogenesist *(16)*. A tumorok inváziókészségét is megnövelheti, főként a mátrix metalloproteinázok (MMP) aktiválása útján

2. ÁBRA

A COX-2-expresszió szabályozása



EGF: epidermális növekedési faktor; ERK: extracelluláris szignál regulálta kináz; JNK: c-Jun N-terminális kináz; MAPK: mitogén aktiválta proteinkináz; NF-AT: aktivált T-sejtek nukleáris transzkripciós faktora; RAF: RAS aktivációs faktor; RAS: onkogén GTP-kötő fehérje; PKC: proteinkináz C; PLA: foszfolipáz; UTR: nem transzlálódó szakasz (untranslated region)

(17). A daganatok növekedése a gazdaszervezet részéről (részleges) immunszuppressziót feltételez. A fokozott COX-2-expresszió – döntően a PGE_2-termelés által – gátol bizonyos immunfunkciókat, így a T- és B-lymphocyták proliferációját, a Th1 citokin, -IFNγ, IL-2 szekrécióját, az NK-sejtek akvititását (valamennyi a tumor progressziója ellen hat), míg a humorális és Th2 immunfunkciókat, az IL-10 termelését inkább stimulálja *(18)*. Maga az idült gyulladás is elősegítheti a carcinogenesist, főként az epithelsejtek vonatkozásában. Ennek alapja szintén a proinflammatorikus citokin mediálta COX-2-túlképződés. A COX kettős funkciójú enzim: nem elhanyagolható, hogy peroxidázaktivitása révén bizonyos procarcinogen – carcinogen, illetve xenobiotikum – mutagén konverziót is katalizálhat: mindkét átalakulás a carcinogenesist segíti elő *(9)*. A tumorképződés komplex folyamatában egyéb mechanizmusok is lényegesek lehetnek: így a fokozott COX-2-expresszió – a megnövekedett PGE_2-szint révén – némely sejttípusban (például az emlőszövet) specifikus hatásként fokozza a CYP19-képződést, vagyis az aromatáz enzim aktivitását, tehát indirekt úton, az ösztrogénszintézis stimulálása révén serkentheti a daganatsejtek proliferációját *(19)*. Az MDR-1 (P-glikoprotein), az ABCB1 gén terméke, bizonyos kemoterápiás szerek esetében hatékony effluxpumpa, és ezáltal hozzájárulhat a multidrug-rezisztencia kialakulásához *(20)*. Humán emlőkarcinóma eseteiben – a fokozott COX-2-expresszió mellett – az MDR-1 mennyiségét is emelkedettnek találták.

A szelektív ciklooxigenáz-2-gátlás onkológiai vonatkozásai

A ritka familiaris adenomatosus polyposis (FAP) a colorectalis rákok közel 1%-áért felelős. Az érintett betegekben az 5. kromoszómán mutáns tumorszuppresszor APC-gén található, amely a colonmucosában jelentősen fokozott COX-2-expressziót eredményez *(21)*. Számos tanulmányban észlelték, hogy NSAID szedése során a polipok száma mérséklődött *(22)*. Az első, 2000-ben befejeződött humán vizsgálatban azt észlelték, hogy a szelektív COX-2-inhibitor celecoxib, napi 2×400 mg-os adagolása mellett a colorectalis polipok száma szignifikánsan csökkent *(23)*. Duodenalis polyposisban és a sporadikus polyposisos betegeknél alkalmazott COX-2-gátló terápia szintén kedvező hatásúnak bizonyult *(24)*. Mindezek alapján a celecoxib indikációi között az Egyesült Államokban, az FDA ajánl-

1. TÁBLÁZAT

A COX-2 számos premalignus és malignus elváltozásban túlexpresszálódik

Az elváltozás helye	Premalignus elváltozás	Malignus elváltozás
Vastagbél	adenoma	adenocarcinoma
Gyomor	intestinalis metaplasia	adenocarcinoma
Nyelőcső	Barrett-oesophagus	adenocarcinoma, laphámrák
Máj	krónikus hepatitis	hepatocellularis carcinoma
Eperendszer	epeúti hyperplasia	cholangiocarcinoma
Hasnyálmirigy	intraepithelialis neoplasia	adenocarcinoma
Fej-nyak régió	leukoplakia	laphámrák
Tüdő	atípusos adenomatosus hyperplasia	adenocarcinoma, laphámrák
Emlő	in situ ductalis carcinoma	adenocarcinoma
Hólyag	dysplasia	tranzicionális, sejtes carcinoma, laphámrák
Uterus	cervicalis intraepithelialis neoplasia	cervixlaphámrák vagy adenocarcinoma, endometriumcarcinoma
Prostata	intraepithelialis neoplasia	adenocarcinoma
Bőr	keratosis actinosa	laphámrák

lására – a rheumatoid arthritis, az osteoarthrosis és az akut fájdalom mellett – napjainkban is szerepel a FAP. A COX-2-gátlás mint prevenció alkalmazása más betegségek esetében is megfontolandó; ilyenek a premalignus szájnyálkahártya-elváltozások (leukoplakia), a Barrett-dysplasia, az intestinalis metaplasia, a krónikus hepatitis, az epeúti dysplasia, a bronchusmetaplasia, az in situ ductalis carcinoma, a hólyag- és cervixdysplasia vagy a bazálsejtes naevusok *(8, 9, 14, 25, 26)*.

Tekintettel a COX-2 enzim, az előzőekben részletezett procarcinogen hatására, egyre inkább előtérbe kerül, hogy a hagyományos onkoterápiás protokollokat COX-2-gátló adásával egészítsék ki. Az egyes COX-2-gátlók, antiangiogén hatásuk révén, az adjuváns terápiában is szóba jöhetnek. Colorectalis carcinomás betegcsoportokban olyan II-III. fázisú, összehasonlító vizsgálatokat végeztek, ahol a hagyományos daganatellenes kezelést – irradiáció, 5-fluorouracil (5-FU) leucovorin; irinotecan, 5-FU, leucovorin; illetve irinotecan – celecoxibbal kombinálták vagy a nélkül alkalmazták *(8, 14, 27)*. Nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetében a paclitaxel, carboplatin, sugárkezelés; a docetaxel, carboplatin; és a docetaxel adását, illetve a sugárkezelést egészítették ki a COX-2-gátló celecoxib adásával, és hasonlították össze azoknak a betegeknek az eredményeivel, akik nem kapták a celecoxibot *(14, 28, 29)*. Mammacarcinomás (HER2/neu-pozitív) betegekben a II-III. fázisú vizsgálatokban az examestan-, illetve a transtuzumabkezelés hatását vizsgálták celecoxib adásával vagy a nélkül *(14)*. Természetesen egyéb – pancreas-, prostata-, cervix-, hólyag-, fej-nyak tájéki, bőr- – daganatok esetében is történtek és történnek vizsgálatok annak igazolására, hogy a megfelelő kemoterápiás kezelések kiegészítése COX-2-blokkolóval javítja-e a betegek állapotát *(25)*.

Összefoglalva megállapítható, hogy a COX-2-expresszióhoz köthető, onkogenezist elősegítő hatások coxibszármazékkal történő célzott blokkolása mint terápiás lehetőség a daganatos megbetegedések standard és adjuváns kezelésének és megelőzésének új, specifikusabb megközelítését jelentheti.

A ciklooxigenáz-2 és az Alzheimer-kór

Az utóbbi évek kutatási eredményei alapján úgy találták, hogy a COX-2 enzim – a gyulladás mediálásában és a carcinogenesisben betöltött komplex szerepe mellett – a központi idegrendszerben is lényeges hatást fejt ki. Epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők tartós szedése késlelteti az Alzheimer-kór kialakulását, illetőleg a már manifeszt kórformában lassítja a betegség progresszióját *(30)*. Az agy bizonyos neuronjaiban a COX-2 folyamatosan, konstitutív módon expresszálódik. Alzheimer-kórban a hippocampuson és a cortexen belüli kognitív centrumok microglia-állományában upregulált COX-2-expresszió bizonyítható. A fokozott COX-2-aktivitás vélhetően elősegíti, hogy a degeneratív neuronplakkokba β-amiloid-depozitumok rakódjanak le. A prosztanoidokban gazdag, aktivált microglia – a gyulladásos kaszkád részjelenségeként – oki tényező lehet a β-amiloid és -peptid prekurzorainak szintézisében. A COX-2 enzim szelektív gátlása tehát az Alzheimer-kór prevenciójában és kezelésében is ígéretes, új perspektívát nyithat.

A COX-2 enzim szelektív gátlása az Alzheimer-kór prevenciójában és kezelésében is ígéretes, új perspektívát nyithat.

Összegzés

A világszerte elterjedten alkalmazott nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek elsődleges indikációs területe az arthritis, arthrosis eredetű fájdalom és gyulladás. Hatásuk alapja a prosztaglandinszintézis gátlása. Mivel a klasszikus – a COX-1 és -2 izoenzimet egyaránt blokkoló – nem szteroid szerek mellékhatásprofilja általában elég kedvezőtlen, az érdeklődés egyre inkább a szelektív (COX-2) gyulladásgátlás, mint terápiás lehetőség felé fordult. A közelmúlt epidemiológiai, állatkísérletes és klinikai vizsgálatai igazolták, hogy az NSAID-ok rendszeres alkalmazása során csökkent bizonyos malignus daganatok incidenciája. A COX izoenzimek által mediált, a prosztaglandinok szintéziséért felelős reakcióút oki szerepet játszhat a humán daganatok kialakulásában és progressziójában, mivel a COX-2 számos premalignus és malignus elváltozásban túlexpresszálódik. Epidemiológiai, kísérletes és humán tanulmányok igazolták a COX-1 és COX-2-gátlók, valamint a szelektív COX-2-gátlók (például a coxibok) kedvező, tumorellenes hatását. A szelektív COX-2-gátlók alkalmazása, a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt, szerephez juthat a carcinomás elfajulás prevenciójában és kezelésében egyaránt. A COX-2 szerepe fontos lehet a központi idegrendszer működésében, bizonyos kórállapotokban is, hiszen Alzheimer-kórban az agy bizonyos neuronjaiban az enzim folyamatosan, konstitutív módon expresszálódik. Megfigyelések szerint a nem szteroid gyulladáscsökkentők tartós szedése késlelteti az Alzheimer-kór kialakulását, illetve a már manifeszt kórformában lassítja a betegség progresszióját, vagyis a COX-2 szelektív gátlása az Alzheimer-kór prevenciójában és kezelésében is ígéretes perspektívát jelenthet.

IRODALOM

1. *Vane JR.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol 1971;231:232-5.*
2. *Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM.* Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. *Annu Rev Biochem 2000;69:145-82.*
3. *Vane JR, Bakhle YS, Botting RM.* Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:97-120.*
4. *Dempke W, Rie C, Grothey A, et al.* Cycloxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127:411-7.*
5. *Dannhardt G, Kiefer W.* Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects. *Eur J Med Chem 2001;36:109-26.*
6. *Fosslien E.* Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasias. *Ann Clin Lab Sci 2000;30:3-21.*
7. *Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, et al.* Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature 1996;384:644-8.*
8. *Subbramaiah K, Dannenberg AJ.* Cyclooxygenase-2: a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends Pharmacol Sci 2003;24:96-102.*
9. *Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, et al.* Cyclooxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol 2001;2:544-51.*
10. *Liu CH, Chang SH, Narko K, et al.* Over-expression of cyclooxygenase (COX)-2 is sufficient to induce tumorgenesis in transgenic mice. *J Biol Chem 2001;276:8563-9.*
11. *Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, et al.* Suppression of intestinal polyposis in Apc knockout mice by inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Cell 1996;87:803-9.*
12. *Jacoby RF, Seibert K, Cole CE, et al.* The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the MIN mouse model of adenomatous polyposis. *Cancer Res 2000; 60:5040-4.*
13. *Nishimura G, Yanoma S, Mizuno H, et al.* A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses tumour growth in nude mouse xenografted with human head and neck squamous carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res 1999;90:1152-62.*
14. *Hawk ET, Viner JL, Umar A, et al.* Cancer and the cyclooxygenase enzyme (Implication for treatment and prevention). *Am J Cancer 2003;1:27-55.*
15. *Sheng H, Shao J, Morrow JD, et al.* Modulation of apotosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res 1998;58:362-6.*
16. *Iniguez MA, Rodrigez A, Volpert OV, et al.* Cyclooxygenase-2: a therapeutic target in angiogenesis. *Trends Mol Med 2003;9:73-8.*
17. *Tsujii M, Kawano S, DuBois RN.* Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:3336-40.*
18. *Harris SG, Padilla J, Koumas L, et al.* Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol 2002;23:144-50.*
19. *Brueggemeier RW, Quinn AL, Parrett ML, et al.* Correlation of aromatase and cyclooxygenase gene expression in human breast cancer specimens. *Cancer Lett 1999;140:27-35.*
20. *Patel VA, Dunn MJ, Sorokin A.* Regulation of MDR-1 (P-glycoprotein) by cyclooxygenase-2. *J Biol Chem 2002;277:38915-20.*
21. *Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al.* Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology 1994;107:1183-8.*
22. *Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al.* Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med 1993;328:1313-6.*
23. *Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med 2000;342:1946-52.*
24. *Ricchi P, Pignata S, Iaffaioli RV, et al.* Cyclooxygenase inhibition in colorectal adenomas and cancer. *J Clin Gastroenterol 2003;37: 281-7.*
25. *Xu XC.* COX-2 inhibitors in cancer treatment and prevention, a recent development. *Anti-Cancer Drugs 2002;13:127-37.*
26. *Kismet K, Akay MT, Abbasoglu O, et al.* Celecoxib: a potent cyclooxygenase-2 inhibitor in cancer prevention. *Cancer Detect Prev 2004;28:127-42.*
27. *Blanke CD.* A phase II trial of celecoxib, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with unresectable and metastatic colon cancer. *Oncology (Huntingt) 2002;16(Suppl3):17-21.*
28. *Altorki NK, Keresztes RS, Port JL, et al.* Celecoxib (Celebrex), a selective COX-2 inhibitor, enhances the response to preoperative paclitaxel/carboplatin in early stage non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol 2003;21:2645-50.*
29. *Csiki I.* Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition and docetaxel in recurrent non-small cell lung cancer: preliminary results of phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:1187.*
30. *Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller AJ, et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets 2003;4:461-8.*