پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۱، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۶، صفحات ۲۸۹ تا ۲۹۷

مقاله مروری
(Review Article)

سیکلواکسیژنازها، پیشگیری و درمان سرطان

رویا شریفی*، دکتر مهدی هدایتی، یوسف رسمی***، محمد رحمتی یامچی***،**
فائزه فاطمی*، ابوالفضل دادخواه*** ، دکتر عبدالامیر علامه*****

* گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
** مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
*** گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی ،دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

سیکلواکسیژناز(Cox) آنزیمی کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها و دارای دو ایزوزیم Cox-1 و Cox-2 است. هر دو ایزوزیم به‌وسیله داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی نظیر ایندومتاسین و ایبوپروفن مهار می‌شوند. آنزیم Cox-1 در اکثر بافت‌ها بطور پیوسته بیان می‌شود و در عملکردهای فیزیولوژیک دخیل است، در حالی که آنزیم Cox-2 به عنوان جزئی از واکنش‌های التهابی در پاسخ به تحریکات خارج سلولی سریعاً القاء شده و در اعمال پاتولوژیکی دخالت دارد. در حقیقت، Cox-2 با التهاب، درد، رگ‌زایی، سرطان و الزایمر ارتباط دارد. با توجه به نقشی که Cox-2 ممکن است در ایجاد سرطان داشته باشد، در تحقیقات جدید به عنوان یک استراتژی امیدبخش و مؤثر برای درمان و جلوگیری از سرطان مورد توجه قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: *سیکلواکسیژناز، سرطان، پروستاگلاندین، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی.*

مقدمه

آنزیم سیکلواکسیژناز (Cox) یا پروستاگلاندین اندوپراکسید H سنتاز (PGHs) که ۲۰ سال پیش برای اولین بار شناخته شد، آنزیم کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها است. در سال ۱۹۷۶ تخلیص و فعالیت آنزیمی سیکلواکسیژناز مشخص گردید (۱). در سال ۱۹۹۱ مشخص شد در پستانداران دو ایزوفرم از این آنزیم، بنام‌های Cox-1 و Cox-2 با ژن‌های مستقل و الگوی بیان متفاوت وجود دارد (۳،۲). داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نظیر آسپرین، از ۱۰۰ سال پیش جهت مهار ایزوزیم‌های سیکلواکسیژناز در اختیار همگان می‌باشند (۴). دو ایزوزیم مذکور از لحاظ اندازه، توالی اسید آمینه‌ای و فعالیت آنزیمی مشابه می‌باشند ولی از لحاظ الگوی بیان و عملکرد سلولی تفاوت دارند (۵).

آنزیم Cox-1 در اکثر بافت‌ها بطور پیوسته بیان می‌شود، در حالی که Cox-2 به عنوان جزئی از واکنش‌های التهابی در پاسخ به تحریکات خارج سلولی سریعاً القاء می‌گردد و میزان آن در اغلب بافت‌های طبیعی غیر قابل سنجش می‌باشد. به علاوه Cox-2 نقش مهمی در تنظیم تکثیر سلولی، تمایززدایی و سرطان‌زایی ایفاء می‌کند (۶). در واقع Cox-2 با التهاب، درد، رگ‌زایی، سرطان و بیماری الزایمر ارتباط دارد (۴). مطالعات زیادی افزایش میزان Cox-2 در سلول‌های ترانسفرم شده و اشکال مختلف سرطان را نشان داده‌اند (۸،۷). مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیکی حاکی از کاهش خطر ایجاد تومورهای بدخیم مثل سرطان کولون در اثر مصرف منظم داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مثل آسپرین و سالینداک می‌باشند. بنابراین

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، گروه بیوشیمی بالینی، دکتر عبدالامیر علامه
(email: allameha@modares.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۰/۲۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۲/۱۲

مهار Cox-2 به عنوان یک استراتژی امیدبخش و مؤثر برای درمان و جلوگیری از سرطان مورد توجه قرار گرفته است (۹).

تاریخچه سیکلواکسیژناز

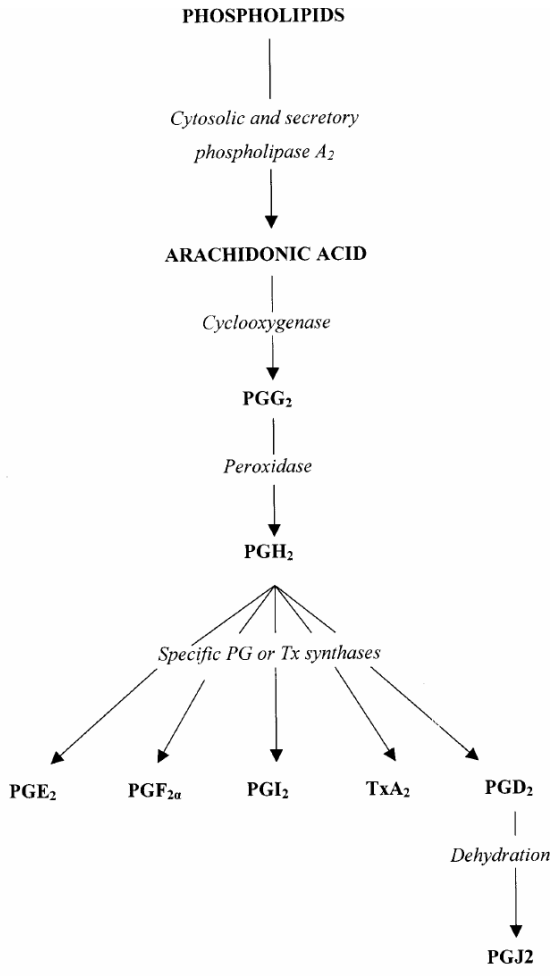
آنزیم سیکلواکسیژناز به عنوان آنزیم اصلی تنظیم‌کننده ساخت پروستاگلاندین‌ها، در دهه ۱۹۸۰ توسط Bailey و Needleman شناخته شد (۹). تا سال ۱۹۹۱، تنها یک ایزوزیم از این آنزیم (ایزوزیم PGHS-1، Cox-1 یا آنزیم دائمی Constitutive enzyme) شناخته شده بود. در سال ۱۹۹۱، Simmons و Herschman و همکارانش mRNAهایی را کشف کردند که بیانشان در فیبروبلاست‌های موش و مرغ به ترتیب در پاسخ به Src و القاء کننده تومور Phorbol ester افزایش پیدا می‌کند. ۶۰٪ از توالی اسید آمینه پروتئین کد شده توسط این mRNA با PGHS-1 یکسان بود. در تحقیقات بعدی این پروتئین جدید PGHS-2، Cox-2 یا ایزوفرم القاءپذیر (Inducible enzyme) نامیده شد که از لحاظ ساختاری مشابه PGHS-1 و از لحاظ الگوی بیان و بیولوژی از PGHS-1 متفاوت می‌باشد. تا کنون علت وجود دو ایزوزیم PGHS مشخص نشده است (۱۰).

ساختار پروتئینی سیلکواکسیژناز

سیلکواکسیژنازها پروتئین‌های داخل غشایی (Integral protein)، گلیکوزیله و همودیمر، متشکل از زیر واحدهای ۷۰ کیلودالتونی می‌باشند که هر کدام از زیر واحدها دارای یک مولکول هم و یک جایگاه کاتالیتیکی بوده و از طریق سطوح هیدروفوبیک هلیکس‌های آمفی پاتیک در یک لایه از غشاء فسفولیپیدی قرار می‌گیرند (۱۰). اگرچه فرض شده که هر دو زیر واحد هم‌زمان فعال هستند، تحقیقات جدید نشان داده که اتصال سوبسترا یا مهار کننده در جایگاه فعال یک زیر واحد مانع از اتصال مولکولها به زیر واحد دیگر می‌شود (۱۱). هر دو ایزوزیم Cox-1 و Cox-2 در سطوح لومنی شبکه آندوپلاسمی و غشاء داخلی و خارجی پوشش هسته وجود دارند (۱۲). همانطور که گفته شد، ۶۰٪ از توالی اسیدآمینه پروتئین‌های Cox-1 و Cox-2 به هم شباهت دارند (۹). ایزوزیم‌های سیکلواکسیژناز از لحاظ ساختار جایگاه فعال نیز به هم شبیه می‌باشند (۱۳).

سیلکواکسیژنازها و سنتز پروستانوئیدها

اولین مرحله در سنتز پروستاگلاندین‌ها هیدرولیز فسفولیپیدهای غشاء بوسیله فسفولیپاز A2 برای تولید اسید آراشیدونیک آزاد می‌باشد. در مرحله بعد آنزیم سیکلواکسیژناز که یک آنزیم محدودکننده سرعت می‌باشد، تشکیل پروستاگلاندین H2 را از اسید آراشیدونیک کاتالیز می‌کند. این آنزیم دارای دو عملکرد آنزیمی مجزا می‌باشد: یک فعالیت سیکلواکسیژنازی که اسیدآراشیدونیک را به پروستاگلاندین G2 تبدیل می‌کند و یک خاصیت پراکسیدازی که پروستاگلاندین G2 را به پروستاگلاندین H2 تبدیل می‌کند (۷). فعالیت پراکسیدازی سیکلواکسیژنازها، برای حداکثر سنتزآنزیمی پروستانوئیدها لازم است. تنها فعالیت اکسیژنازی ایزوزیم‌ها بوسیله داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی مهار می‌شود (۹).



شکل ۱- مسیر بیوسنتز پروستانوئیدها (۱۵). آنزیم فسفولیپاز A2 فراهم کننده اصلی اسید اراشیدونیک است ولی اسید آراشیدونیک از طریق فسفولیپاز C و فسفولیپاز D می‌تواند تولید شود. پروتئین سیکلواکسیژناز دارای دو فعالیت آنزیمی جداگانه می‌باشد. مهار فعالیت سیکلواکسیژناز فعالیت پراکسیدازی را مهار نمی‌کند. تمام محصولات پروستانوئیدی دارای یک پیش‌ساز مشترک، پروستاگلاندین H2، و آنزیم‌های سنتاز جداگانه می‌باشند. ولی تنها پروستاگلاندین سنتاز E2 بوسیله تحریکاتی که سیکلواکسیژناز-۲ را القاء می‌کند، القاء می‌شود. لیگاندهای پروستاگلاندین سیکلوپنتانون برای گیرنده هسته‌ای PPARγ، پروستاگلاندین J2 (PGJ2)و ۱۵-دزوکسی- دلتا ۱۲و۱۴- پروستاگلاندین J2 (15dPGJ2) تنها از پروستاگلاندین D2 تشکیل می‌شوند

پس از تولید پروستاگلاندین H2 پروستاگلاندین/ترومبوکسان سنتازهای اختصاصی هر بافت، آن‌را به پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها تبدیل می‌کنند (شکل ۱). پروستاگلاندین‌های سری J2 که دارای یک گروه کربونیل غیراشباع α و β واکنش‌پذیر در حلقه سیکلوپنتانون می‌باشند، دارای اثراتی از قبیل فعالیت ضدتوموری، مهار سیکل سلولی، مهار تکثیر ویروس و تحریک استئوژنز می‌باشند (۱۴).

اعمال پروستاگلاندینها

پروستاگلاندین‌ها در عملکردهای مختلفی از قبیل انعقاد خون، تخمک‌گذاری، شروع زایمان، متابولیسم استخوان، رشد و تکامل اعصاب، بهبود زخم‌ها، عملکرد کلیه، ضربان رگ‌ها، تنظیم آب کلیه، تقسیم سلولی و پاسخ‌های ایمنی دخالت دارند. همچنین بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیکی و بالینی پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی سرطان و التهاب بازی می‌کنند (۱۴).

بیولوژی سیکلواکسیژنازها

همانطور که ذکر شد محصول سیکلواکسیژناز ۱ و ۲، پروستاگلاندین H2 پیش‌ساز ترومبوکسانA2 (TXA2)، پروستاگلاندین I2 یا پروستاسیکلین (PGI2) و دیگر پروستاگلاندین‌ها می‌باشد. پاسخ‌های بیولوژیکی نهایی عمل سیلکواکسیژنازها را پروستانوئیدها تعیین می‌کنند. برای مثال همان ایزوفرم سیکلواکسیژناز که در پلاکت‌ها منجر به تشکیل TXA2 و انقباض عروق و تجمع پلاکت‌ها می‌شود، در سلول‌های اندوتلیال با تولید PGI2 باعث انبساط عروق شده و مانع تجمع پلاکت‌ها می‌شود. این مشاهده ناشی از عدم وجود PGI2 سنتاز در پلاکت‌ها و TXA2 سنتاز در سلول‌های اندوتلیال می‌باشد. اهمیت این آنزیم‌ها با تشخیص ایزوفرم قابل‌القاء پروستاگلاندین E2 سنتاز تأیید شده است. بنابراین اثرات بیولوژیکی نهایی فعالیت Cox-2 غالباً مربوط به پروستاگلاندین E2 می‌باشد (۱۵) . برخی فعالیت‌های فیزیولوژیکی پروستاگلاندین تنها توسط یک ایزوفرم سیکلواکسیژناز انجام می‌گیرد. برای مثال، Cox-1 برای تجمع پلاکت‌ها بواسطه ترومبوکسان در پلاکتهای انسانی در زمان زایمان مهم است، در حالی که Cox-2 برای تخمک‌گذاری و لانه‌گزینی اهمیت دارد. در فرآیندهایی مانند التهاب و سرطان‌زایی، هر دو ایزوفرم Cox-1 و Cox-2 دخالت دارند. در التهاب، Cox-2 نقش دو گانه‌ای را در شروع و از بین بردن التهاب ایفا می‌کند (۱۳).

در سلولهای حاوی هر دو ایزوزیم، فعالیت ایزوزیم‌ها بوسیله غلظت موضعی سوبسترا (اسید آراشیدونیک) و میزان بیان آنزیم تعیین می‌شود. برای مثال Cox-1 در غلظت‌های پایین اسید آراشیدونیک غیر فعال و Cox-2 فعال می‌باشد. در سلول‌هایی که هر دو ایزوزیم Cox-1 و Cox-2 وجود دارد، Cox-2 پروستاگلاندین سنتتازهایی را فعال می کند که منجر به تولید پروستاگلاندینهای E2 و پروستاسیکلین شوند (۱۳). آراشیدونیک اسید توسط ایزوفرم فسفولیپاز ترشحی ۱۴ کیلودالتونی (SPLA2) و یا ایزوفرم فسفولیپاز A2 سیتوپلاسمی(CPLA2) ۸۵ کیلودالتونی، از غشاء سلولی آزاد می‌شود. اسید آراشیدونیک تولید شده توسط فسفولیپاز سیتوپلاسمی، برای PGHS1 قابل دسترس نمی‌باشد. این اسید آراشیدونیک بوسیله PGHS2 به پروستاگلاندین H2 تبدیل می‌شود (۱۶). اما فسفولیپاز A2 محلول، اسیدآراشیدونیک لازم برای فعالیت Cox-1 را مهیا می‌سازد. بررسی‌های Herschman نشان داد که آزاد شدن فسفولیپاز محلول از سلولهای مجاور، تنظیمی برای فعالیتCox-1 می‌باشد (۴). بنابراین، سنتز پروستانوئیدها بوسیله هر دو آنزیم سیلکواکسیژناز و فسفولیپاز کنترل می‌گردد (۱۳). هم‌چنین مهار سنتز پروستانوئیدها بوسیله جلوگیری از آزاد شدن اسید آراشیدونیک بوسیله فسفولیپاز و یا مهارکردن فعالیت سیکلواکسیژناز از اهداف مهم فارماکولوژی می‌باشد (۴).

نحوه تنظیم بیان ژن سیلکواکسیژناز

ژن‌های Cox-1 و Cox-2 به ترتیب در نواحی کروموزومی 9q32-q33.3 و 1q25.2.q25.3 قرار دارند (۱۷). ژن Cox-1 دارای kb ۲۲، ۱۱ اگزون و فاقد TATAbox است. در مورد نحوه تنظیم بیان ژن Cox-1 اطلاعات کمی در دسترس می‌باشد. طول ژن Cox-2، kb ۸ و دارای ۱۰ اگزون است (۱۳). ژن Cox-2 دارای یک TATAbox و عناصر افزاینده (Enhancer) القاءپذیر، از قبیل CRE، NF-κB می‌باشد (۱۸). با اینکه Cox-2 به عنوان ایزوفرم القاءپذیر شناخته شده است، اما در مغز، سلولهای اپیتلیال نای، کلیه و ماکولادنسا همیشه بیان می‌شود (۱۰). طبق مطالعات اخیر آنزیم سیلکواکسیژناز دارای نیمه عمر کوتاهی است ، لذا تنظیم آن عمدتاً در سطح نسخه‌برداری صورت می‌گیرد (۱۰). تنظیم بیان این دو ایزوزیم در مرحله بعد از نسخه‌برداری(Post transcriptional) و ترجمه به علت تفاوت در توالی نسخه‌برداری شده 3َ ترجمه نشونده (Untraslated region)، متفاوت می‌باشد. برخلاف Cox-1، بیان Cox-2 بوسیله سیتوکین‌های پیش التهابی مثل

جدول ۱- مقایسه مشخصات سیکلواکسیژنازها (۲۲)

خصوصیت	سیکلواکسیژناز ۱ (انسان)	سیکلواکسیژناز ۲ (انسان)	سیلکلواکسیژناز ۳ (سگ)
اندازه ژن	۲۲ کیلو باز	۸/۳ کیلو باز	نامشخص
کروموزوم	۹	۱	نامشخص
mRNA	۲/۸ کیلو باز	۴/۱ کیلو باز	۵/۲ کیلو باز
تنظیم mRNA	دائمی	دائمی.، القایی	دائمی.، القایی؟
اسید آمینه	۵۹۹	۶۰۴	۶۳۳
وزن مولکولی	۷۰ کیلو دالتون	۷۰-۷۲ کیلو دالتون	۶۵ کیلو دالتون
جایگاه	غشاء، شبکه اندوپلاسمی	غشاء، شبکه اندوپلاسمی، سیتوپلاسم	غشاء، شبکه اندوپلاسمی
گلیکوزیلاسیون	n- ترمینال	n- ترمینال	n- ترمینال
جایگاه استیلاسیون با آسپرین	سرین ۵۲۹	سرین ۵۱۶	نامشخص
سوبسترای اختصاصی	اسید اراشیدونیک گاما- لینولنیک اسید آلفا- لینولنیک ایکوزاپنتانوئیک اسید	اسید آراشیدونیک گاما- لینولنیک اسید	اسید آراشیدونیک نامشخص

اینترلوکین ۱ و فاکتورهای رشد مثل فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، P53 و آنتی اکسیدانها کاهش می‌یابد. هم‌چنین از بین رفتن اثر مهاری P53 باعث بیان بیش از حد iNOS شده که احتمالاً بیان Cox-2 را تحریک می‌کند. نیمی از سرطان‌های کلون دارای آنکوژن ras موتانت یافته می‌باشند. آنکوژن فعال ras فیبروبلاست‌های رت را ترانسفرم، Cox-2 را القاء کرده و تکثیر را تحریک می‌کند. بنزوپیرن که یک هیدروکربن آروماتیک پلی سیکلیک در دود سیگار می‌باشد، نسخه‌برداری Cox-2 و سنتز پروستاگلاندین E2 را در محیط کشت سلول‌های اپی تلیال دهان افزایش می‌دهد. رتینوئیدها القاء Cox-2 را مهار می‌کنند، در حالی که بیان رسپتور EGF بدون تغییر باقی می‌ماند. اشعه ماوراء بنفش B یک فاکتور خطر در سرطان پوست می‌باشد. تاباندن ۳۰ میلی‌ژول بر سانتی‌متر مربع از این اشعه به سلول‌های کراتینی پوست باعث افزایش Cox-2 و پروستاگلاندین E2 به میزان شش برابر سلول‌های کنترل می‌شود (۱۹).

تفاوت‌ها و شباهت‌های ایزوزیم‌های سیلکواکسیژناز

همان‌طور که ذکر شد، ژن‌های کد کننده این دو ایزوزیم بر روی کروموزوم‌های متفاوتی قرار دارند (۵). نوع سوبسترا، محصول تولیدی، مراحل واکنش، ساختار سوم و ساختار جایگاه فعال Cox-1 و Cox-2 مشابه یکدیگر می‌باشد. تفاوت مهم بیولوژیکی بین ایزوزیم‌ها این است که Cox-1 به طور طبیعی در بیشتر سلول‌ها وجود داشته و یک آنزیم دائمی محسوب می‌شود و مقدار پروتئین Cox-1 در شرایط پاتولوژی و فیزیولوژی ثابت باقی می‌ماند. در مقابل، پروتئین Cox-2 به طور طبیعی در اغلب سلول‌ها (به جز مغز و کلیه) وجود ندارد و در عرض ۴ـ۲ ساعت به میزان زیادی در شرایط پاتولوژی (اغلب التهاب) بیان می‌شود (۱۳،۱۰).

آنزیم Cox-1 باعث تولید پروستاگلاندین‌هایی می‌شود که در عملکردهای فیزیولوژیکی طبیعی مثل نگهداری موکوس معده و تنظیم جریان خون کلیوی دخیل می‌باشند (۷). در حالی که Cox-2 ساخت پروستاگلاندین‌ها را در بافت‌های نئوپلاستیک و التهابی افزایش می‌دهد و در ساخت پروستاگلاندین‌ها در رابطه با درد و تب نقش دارد. البته اکنون مشخص شده که دارای اعمال فیزیولوژیکی در مغز، کلیه، و سیستم قلبی_ عروقی نیز می‌باشد (۲۱،۲۰،۷). تفاوت دیگر Cox-1 و Cox-2 در پایداری mRNA، بازدهی ترجمه و مصرف ذخایر سوبسترای اسیدآراشیدونیک می‌باشد (۴). تفاوت‌های سیکلواکسیژنازها به طور خلاصه در جدول ۱ آمده است.

مهارکننده‌های سیلکواکسیژناز و نحوه عمل آنها

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نظیر ایندومتاسین و ایبوبروفن به کانال هیدروفوبی ایزوزیم‌های سیلکواکسیژناز متصل شده و باعث مهار آن می‌شوند (۲۴،۲۳). آسپرین تنها مهار کننده سیکلواکسیژناز است که با آن اتصال کووالانسی (استیلاسیون) برقرار می‌کند. استیلاسیون اسید آمینه سرین ۵۳۰ مانع از اتصال اسید آراشیدونیک به جایگاه فعال و در نتیجه مهار برگشت‌ناپذیر آنزیم می‌شود (۲۵،۵). سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی با اسیدآراشیدونیک برای اتصال به جایگاه فعال رقابت می‌کنند و باعث مهار برگشت پذیر دو ایزوزیم می‌شوند. داروهای مذکور دو ایزوزیم را بطور یکسان

مهار می‌کنند، بطوری‌که دوز کافی برای کاهش التهاب، خطر تحریک معده را نیز افزایش می‌دهد. لذا تحقیقات معطوف به تولید داروهایی با مهار اختصاصی سیکلواکسیژناز-۲ می‌باشد (۲۶، ۲۷). چنین داروهایی تحت عنوان C2Is (Selective inhibitors of Cox-2) شناخته می‌شوند (۱۵،۱۳). داروی Coxibs یک مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز-۲ می‌باشد و اتصال آن به سیکلواکسیژناز-۱ ضعیف و برگشت‌پذیر است. مهار شدن ترجیحی Cox-2 ناشی از فضای اضافی در کانال هیدروفوبی Cox-2 است. داروهایی مانند Dup697، Sc52125، L-745-337، Ns398، Meloxicam، Nimesulide، Dicdofenac مهارکنندگان انتخابی سیکلواکسیژناز -۲ می‌باشند. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، این داروها فعالیت پراکسیدازی سیکلواکسیژنازها را مهار نمی‌کنند ولی گلوکورتیکوئیدها فعالیت پراکسیدازی را هم مهار می‌کنند (۱۰).

سیکلواکسیژناز-۲ و بیماری‌ها

التهاب و آرتریت

مشاهده شده که سیکلواکسیژناز-۲ در غضروف مبتلایان به استئوآرتریت و بافت مفصل بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید القاء می‌شود. از طرف دیگر سیتوکین‌های ضدالتهابی اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۱۳ مثل گلوکوکورتیکوئیدها بیان Cox-2 را کم می‌کنند. طبق گزارشات، Cox-2 نقش مهمی در مرحله التهاب دارد و مهار Cox-2 برای درمان کافی است. بر اساس گزارشات علمی celeCoxibe (مهارکننده اختصاصی Cox-2) بطور مؤثری دردهای استئوآرتریت یا روماتوئید آرتریت را بدون هیچ اثر منفی بر دستگاه گوارش از بین می‌برد (۴).

آلزایمر

مصرف NSAIDها خطر ابتلاء به بیماری الزایمر را به میزان ۵۰ درصد کاهش می‌دهد. از طرف دیگر فعالیت ضدترومبوزی پروستاگلاندین‌ها ممکن است برای حفاظت در برابر بیماری الزایمر مهم باشد. این احتمال وجود دارد که ایجاد لخته در داخل رگ، منجر به ایسکمی در مغز شود که می‌تواند باعث ایجاد بیماری الزایمر شود. به هر حال در مورد نقش سیلکواکسیژناز در اتیولوژی بیماری الزایمر مطالعات کمی صورت گرفته است (۴).

سرطان

مطالعات جمعیتی نشان می‌دهند، افرادی که به طور منظم از آسپرین یا دیگر NSAIDها استفاده می‌کنند ۵۰ــ۴۰ درصد کمتر به سرطان کولورکتال مبتلا می‌شوند. همچنین مطالعاتی که روی مدلهای حیوانی در مورد سرطان کولون بدست آمده نشان می‌دهد که با مصرف NSAIDها کاهش قابل توجهی در تعداد تومور مشاهده می‌شود. تلاش‌های اولیه برای شناخت اساس مولکولی این مشاهدات نشان داد که میزان سیکلواکسیژناز-۲ در تومورهای کولورکتال بالاست در حالی که میزان آن در موکوس طبیعی بسیار ناچیز است (۴). ارتباط میان سیکلواکسیژناز -۲ و سرطان بیشتر در سرطان کولورکتال و به میزان کمتر در سرطان معده و مری مورد بررسی قرار گرفته است. اخیراً Hla و همکارانش موشهای ترانس‌ژنیکی تولید کردند که قادرند ژن Cox-2 انسانی را به میزان زیادی، بخصوص در غدد پستانی بیان کنند. این عمل سبب بروز فرکانس بالایی از هیپرپلازی، دیسپلازی و ترانسفورماسیون غدد پستانی در موشهای ماده شد. این مشاهدات حاکی از تاثیر بیان Cox-2 در القاء تومور می‌شود. هم‌چنین موش‌های فاقد Cox-2، ۷۵ درصد کمتر به پاپیلومای پوستی القاء شده با مواد شیمیایی مبتلا می‌شوند.

شواهد فارماکولوژی نیز نقش Cox-2 را در تومورزایی نشان می‌دهند. مهارکننده‌های انتخابی Cox-2 مثل CeleCoxib و RofeCoxib تشکیل تومورهای زبان، مثانه، ریه، پوست، سینه و روده را در حیوانات کم می‌کنند (۷). با استفاده از موش‌های $APC^{\Delta 716}$ (یک مدل حیوانی پولیپ‌های آدنومای فامیلی انسان)، اطلاعات زیادی در مورد نقش Cox-2 و سرطان‌زایی بدست آمده است (۲۸). حذف ژن Cox-2 در موش‌های $APC^{\Delta 716}$ تعداد و اندازه پولیپ‌های روده‌ای به طریق وابسته به دوز کاهش می‌دهد. بنابراین تعداد پولیپ‌های روده در موش‌های فاقد Cox-2 ۸۶ درصد کاهش می‌یابد، ولی حذف یک کپی از ژن Cox-2 منجر به ۶۶ درصد کاهش در تعداد پولیپ‌ها می‌شود (۲۹). FAP یک بیماری اتوزومی غالب ناشی از جهش در ژن سرکوبگر APC می‌باشد. درمان بیماری مذکور با سالینداک (مهارکننده های اختصاصی Cox-2) موجب کاهش تعداد و اندازه پولیپ‌ها می‌شود (۲۸). در آزمایشاتی که روی حیوانات انجام شده، مهار کننده‌های انتخابی Cox-2 مانند CeleCoxib تشکیل، رشد، و متاستاز انواع تومورهای مختلف را مهار می‌کنند (۳۰). نشان داده شده که CeleCoxib به طور قابل توجهی شیوع پولیپ‌های کولون را کم می‌کند (۳۲،۳۱). در مطالعه Chane و همکارانش میزان mRNA سیکلواکسیژناز در کارسینومای سلولهای سنگفرشی سر و گردن ۱۵۰ و در بافت طبیعی مجاور ۵۰ برابر افزایش می‌یابد

جدول ۲- رابطه بین التهاب وسرطان (۲۱).

بیماری التهابی	پیامدهای بدخیمی	اثرات ضد التهابی
کولیت اولسرو بیش از ۸ سال	افزایش خطر ابتلاء به سرطان کولون	سولفاسالازین خطر ابتلاء را نرمال می‌کند
التهاب پانکراس	افزایش خطر ابتلاء به سرطان پانکراس	آزمایش نشده
آسم	افزایش خطر ابتلاء به سرطان ریه کاهش خطر چندین سرطان بجزء سرطان ریه	آزمایش نشده
التهاب ائوزینوفیلیک مثانه	افزایش خطر ابتلاء به سرطان مثانه	داروهای ضد انگل التهاب را بهبود بخشیده و تشکیل micronucleus را کم می‌کند
فیموزیس و التهاب حشفه	مرتبط با سرطان آلت تناسلی	آزمایش نشده
لیکن پلان زخم شونده	افزایش خطر سرطان زگیلی شکل	آزمایش نشده
التهاب مزمن لگن	افزایش خطر ابتلاء به سرطان تخمدان	آزمایش نشده
مری بارت	افزایش خطر دیسپلازی مری	آزمایش نشده
لوپوس اریتماتو	افزایش خطر ابتلاء به سرطان ریه و پستان	میزان خطرابتلاء با مصرف دارو برای درمان لوپوس اریتماتو سیستمیک رابطه‌ای ندارد

(۷). هم‌چنین در مطالعه بیرامی جمال و همکاران نشان داده شد که میزان سیکلواکسیژناز-۲ در کارسینومای سلول‌های سنگفرشی مری بیماران ایرانی افزایش می‌یابد و افزایش سیکلواکسیژناز-۲ با موتاسیون در ژن p53 همراه است (۸).

التهاب و سرطان

بر اساس گزارشات علمی، التهاب‌های مزمن مثل کولیت‌های زخمی یک فاکتور خطر برای انواع مختلف سرطان می‌باشند. بیمارانی که دارای کولیت‌های زخمی می‌باشند، ۷ـ۵ برابر بیشتر از بقیه افراد در معرض سرطان کولون قرار دارند. خطر سرطان کولون برای کولیت‌هایی در سنین ۴۰ـ۳۵ سال، ۳۵ـ۲۰ درصد می‌باشد. کولیت‌های زخمی خطر ابتلاء به سرطان‌های دیگر را افزایش نمی‌دهند. این امر نظریه ایجاد نئوپلازی بوسیله التهاب موضعی را تأیید می‌کند. درمان کولیت با داروهای ضدالتهابی Sulfasalazine میزان ابتلا سرطان کولون را کاهش می‌دهد. رابطه بین التهاب و ایجاد برخی سرطان‌ها در جدول ۲ آمده است (۲۱).

احتمالاً افزایش میزان سیکلواکسیژناز-۲ میزان اسید آراشیدونیک آزاد داخل سلولی را پایین آورده و از آپوپتوز جلوگیری می‌کند. به عبارتی سیکلواکسیژناز-۲ موجب حذف سیگنال‌های آپوپتوزی می‌شود. شاید محصولات واکنش آنزیمی Cox-2 منجر به تغییر در رشد سلولی، آپوپتوز، رگ‌زایی و دیگر مراحل منجر به سرطان می‌شود. مکانیسم دقیق بیان Cox-2 و محصولات واکنش آن در تشکیل تومور کاملاً مشخص نیست (۲۱). در کل، مکانیسم‌های وابسته به Cox-2 و وابسته به پروستاگلاندین در پیشرفت از حالت طبیعی به نئوپلازی تأثیر می‌گذارند (۱۵).

آپوپتوز

اندازه یک جمعیت سلولی به تعادل بین تکثیر و مرگ سلولی بستگی دارد. کاهش آپوپتوز در نئوپلاسم‌های بدخیم و پیش بدخیم مشاهده شده است. فاکتورهای زیادی آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. رابطه معکوسی بین میزان BCL-2 و آپوپتوز وجود دارد. سلول‌های اپی تلیال روده رت با بیان بیش از حد Cox-2 دارای مقدار زیادی BCL-2 می‌باشند و به آپوپتوز تحریک شده با بوتیرات مقاوم می‌باشند.

درمان با داروی سولفید سالینداک، مقاومت ناشی از بیان سیکلواکسیژناز-۲ به آپوپتوز را برمی‌گرداند. کاهش مقدار پروتئین‌های پیش آپوپتوزی، BAX و BCL x1 و افزایش پروتئین ضدآپوپتوزی BCL2 در بافت تومور پستان مشاهده شده است. احتمالاً افزایش بیان Cox-2 سبب طول عمر سلول‌های غیر طبیعی و تجمع تغییرات ژنتیکی متوالی و ازدیاد خطر تومورزایی می‌شود (۷).

رگ‌زایی (Angiogenesis)

بیشتر تومورهای سفت برای فراهم کردن مواد غذایی ضروری برای رشد و زنده ماندن نیاز به رگ‌های خونی جدید دارند (۱۵). از این نظر آنزیم Cox-2 به خوبی در سرطان‌زایی دخالت دارد، زیرا بیان بیش از حد Cox-2 در سرطان کولون سبب ازدیاد تولید فاکتورهای رشد رگ‌زا می‌شود. افزایش بیان Cox-2 در سرطان کولون، تولید فاکتورهای رشد رگی را زیاد و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را از طریق ماتریکس کلاژن و تشکیل شبکه‌های شبه مویرگی (Capillary-like networks) را در آزمایشگاه افزایش می‌دهد. این اثرات با NS-398 (مهارکننده انتخابی Cox-2) متوقف می‌شود (۷).

قدرت تهاجمی (Invasiveness)

آنزیم Cox-2 توانایی سلول‌های سرطانی را برای حمله به بافت‌های اطراف افزایش می‌دهد (۲۸). وقتی Cox-2 در رده‌های سلول سرطانی به میزان زیادی بیان می‌شود، تولید پروستاگلاندین‌ها افزایش یافته و قدرت تهاجمی سلول‌ها افزایش می‌یابد (۷). افزایش قدرت تهاجمی از افزایش تولید و فعال شدن آنزیم‌های قادر به تخریب غشاء پایه ناشی می‌شود (۲۸). افزایش قدرت تهاجمی با فعال شدن متالوپروتئیناز ۲ غشاء و افزایش مقدار mRNA متالوپروتئیناز ۱ـ غشایی همراه می‌باشد. این آنزیم‌ها کلاژن ماتریکس غشاء پایه را تخریب و قدرت تهاجمی و حرکت سلول‌های توموری را تحریک می‌کنند.

تکثیر سلولی (Cell proliferation)

پروستاگلاندین‌هایی مانند پروستاگلاندین E2 و پروستاگلاندین F2α که در اثر افزایش سیکلواکسیژناز-۲ بوجود می‌آیند، در تحریک رشد سلولی دخالت دارند. شواهد زیادی حاکی از افزایش رشد سلول‌های اپی‌تلیال پستان توسط پروستاگلاندین E2 در حضور EGF می‌باشد (۲۸). در سال ۱۹۹۵، shiff و همکارانش نشان دادند که سالیندک و سولفیدسالینداک باعث مهار تکثیر سلول‌های سرطان کولون انسانی (HT-29) در آزمایشگاه می‌شوند. مطالعات بعدی نشان داد که NSAIDهای غیرانتخابی نظیر آسپرین، ایندوتاسین، ناپروکسن و پیروکسیکام، مشابه مهارکننده‌های انتخابی Cox-2، باعث مهار تکثیر سلول‌های سرطان کولون می‌شوند (۳۳).

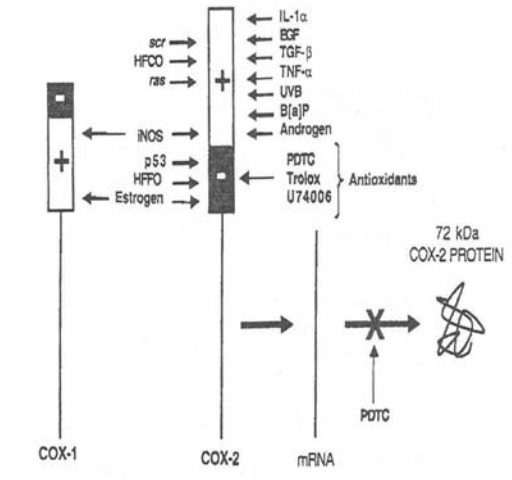
سرکوب سیستم ایمنی (Immune suppression)

بیشتر سرطان‌ها با کاهش قدرت سیستم ایمنی مانند تغییر در ترشح سیتوکین‌های فعال ایمنی همراه می‌باشند (۶). در سرطان، میزان اینترلوکین ۱۰ افزایش و میزان اینترلوکین ۱۲، فاکتور نکروز تومور (TNF) و اینترلوکین ۱ کاهش می‌یابد. این تغییرات با افزایش ساخت پروستاگلاندین E2 و فعالیت Cox-2 همراه است(۲۸). ترکیب پروستاگلاندین E2 تولید فاکتور نکروز توموری α را مهار و تولید اینترلوکین ۱۰ را القاء می‌کند. محققان معتقدند که مهار شدن انتخابی Cox-2 اثرات ضدتوموری را بوسیله بازگرداندن تعادل اینترلوکین ۱۰ و اینترلوکین ۱۲ در محیط بدن (In vivo) ایجاد می‌کند.

همچنین پروکارسینوژن‌ها نیز قادر به القای سیکلواکسیژناز هستند. برای مثال بنزوپیرن، هیدروکربن آروماتیک حلقوی در دود تنباکو و غذاهای دود اندوده، نسخه‌برداری Cox-2 را القاء می‌کند. در حقیقت، Cox-2 باعث تبدیل benzo [a] pyrene به 7,8-diol-9,10-epoxide benzo [a] pyrene-7,8-dio-9,10-epoxide می‌شود. این محصول قادر به اتصال به DNA می‌باشد (۷).

ایزوفرم جدید سیلکواکسیژناز

بر اساس مطالعه Flower و Vane، استامینوفن فعالیت سیلکواکسیژناز مغز سگ را بیشتر از سیکلواکسیژناز طحال مهار می‌کند. این امر فرضیه وجود واریانتی از آنزیم سیلکواکسیژناز با حساسیتی متفاوت نسبت به استامینوفن را مطرح می‌کند. اخیراً، Simmons و همکارانش با تشخیص سیلکواکسیژنازی جدید در سگ تحت عنوان Cox-3 و مجزا از Cox-1 و Cox-2، مرحله‌ای به سوی درک اساس مولکولی اثر استامینوفن و مهار تشکیل پروستاگلندین‌های مغز را گشودند. از آنجایی که استامینوفن فاقد اثرات ضدالتهابی است و مستقیماً Cox-1 و Cox-2 را مهار نمی‌کند، احتمال وجود یک سیلکواکسیژناز اضافی و مسئول تولید پروستانونیدهای حساس به استامینوفن در سیستم عصبی را مطرح می‌سازد.



شکل ۲- ژن‌های سیکلواکسیژناز (۱۹). تفاوت اصلی بین ژن‌های Cox-1 و Cox-2 این است که Cox-2 دارای ناحیه تنظیمی بزرگتری است. القاءکننده‌های Cox-2 شامل نیتریک اکسید تولید شده بوسیله نیتریک اکسید سنتاز (iNOS)، روغن دانه‌های پرچرب(HFCO)، انکوژنهای ras و scr، اینترلوکین آلفا ۱ (IL-1alpha)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد تغییر شکل بتا (TGF-β)، فاکتور توموری نکروزی آلفا، اشعه فرابنفش B (UVB)، بنزو [a] پیرن(B[a]P) و آندروژنها می‌باشد. مهار کننده‌های Cox-2 پروتئین سرکوب کننده تومور p53، روغن ماهی پرچرب، استروژن و آنتی‌اکسیدان‌های مختلف (PDTC,Trolox,U75006) است. در برخی سلول‌ها، مهار شدن بوسیله PDTC بعد از نسخه‌برداری صورت می‌گیرد. Cox-1 بوسیله استروژن و iNOS القاء پذیر است. فسفولیپاز سیتوزولی ۲(cPLA2) که در همان ناحیه کروموزومی Cox-2 قرار دارد ممکن است با Cox-2 همزمان تنظیم شود.

در انسان وجود یک تغییر قالب (fram shift) در واریانت عملکردی Cox-1 باعث تولید Cox-3 می‌شود. آنزیم Cox-3 سگ یک پروتئین غشایی با ۶۱۳ اسید آمینه و وزن مولکولی ۶۵ کیلودالتون است (۲۲).

ژن‌های Cox-1 و Cox-2 در اینترون ۱ متفاوت هستند (شکل ۲). ژن Cox-1 دارای ۱۰ اینترون و Cox-2 دارای ۹ اینترون می‌باشد. اینترون اضافی ژن Cox-1 در Cox-3 باقی می‌ماند. باقی ماندن اینترون مذکور، تاخوردگی پروتئین و ساختار جایگاه فعال را تغییر داده و بر دیمر شدن آن اثر می‌گذارد. با اینکه Cox-3 سگ حاوی تمامی اطلاعات پروتئین Cox-1 می‌باشد، باقی ماندن اینترون ۱ به طور قابل توجهی خصوصیات آنزیمی آن را تغییر داده و توانایی تولید پروستاگلاندین E2 را کم می‌کند. هم‌چنین یافته‌های اخیر حاکی از تفاوت جنبه‌های فارماکولوژی پروتئین Cox-3 سگ در فعالیت سیلکواکسیژنازی نسبت به Cox-1 و Cox-2 می‌باشد (۲۲).

لازم است آزمایشات بیشتری صورت گیرد که نشان دهد، آیا Cox-3 انسان در سیستم محیط بدن مستقل از Cox-1 و Cox-2 عمل می‌کند یا نه؟ به این سئوال در آینده باید پاسخ داده شود.

در پاسخ به این سوال که چگونه Cox-2 در مراحل اولیه سرطان القاء می‌شود، باید ذکر کرد که سیگنال‌های مولکولی مسبب القاء بیان ژن مذکور در مسیر سرطان مشخص نیستند. در مواردی مانند سندرم APC وراثتی که مرحله التهاب وجود ندارد، تعیین چگونگی القاء Cox-2 در سلولهای اپی‌تلیال یا سلول‌های مزانشیال اهمیت خواهد داشت (۲۱).

سوال دیگر آن‌که، آیا Cox-1 می‌تواند باعث ایجاد سرطان شود؟ احتمال دارد که Cox-1 نیز در ایجاد بدخیمی دخالت داشته باشد. اما اغلب ایجاد تومور با القاء میزان بالای Cox-2 همراه است و Cox-1 در چنین شرایطی بدون تغییر باقی می‌ماند (۲۱).

در مورد این‌که کدام مکانیسم‌های مولکولی واسطه اثرات Cox-2 می باشند، باید ذکر کرد که تغییرات دقیق در سلول‌هایی که حداقل یکبار آنزیم Cox-2 در آنها القاء شده مشخص نیست و روشن شدن این موضوع اهمیت زیادی خواهد داشت (۲۱).

نتیجه‌گیری

به طور کلی سیکلواکسیژناز-۱ در سنتز پروستاگلاندین‌های دخیل در هموستاز نقش دارد، در حالی که سیکلواکسیژناز-۲ مسئول ساخت پروستاگلاندین‌های القاء شده توسط تحریکات داخلی و عوامل محیطی می‌باشد. شواهد بدست آمده از مطالعات نشان می‌دهد که احتمالاً مهار سیکلواکسیژناز-۲ روش مفیدی در پیشگیری و درمان سرطان می‌باشد. با این وجود سوالات زیادی در زمینه مکانیزم مولکولی این مشاهده باقی مانده است و پاسخ به آنها تحقیقات بیشتری را در زمینه نقش سیکلواکسیژناز-۲ در درمان سرطان می‌طلبد.

REFERENCES

1. Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S, Hayaishi O. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. J Biol Chem 1976;251:2629-36.
2. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmous DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthease in regulated by mRNA splicing. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:2692-96.
3. Kujubut DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducilble mRNA from Swiss 3t3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. J Biol Chem 1991;266:12866-72.
4. Dubios RN, Abramson SB, crofford L, Gupta RA, Simon LS, Putte L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. FASEB J 1998;12:1063-73.
5. Trifan OC, Hla T. Cycloxygenase-2 modulates cellular growth and promotes tumorigenesis. Cell Mol Med J 2003;7: 207-22.
6. Higashi Y, Kanekura T, Kanzaki T. Enhanced expression of cycloxygenase (Cox)-2 in human skin epidermal cancer cells: Evidence for growth suppression by inhibiting Cox-2 expression. Int J Cancer 2000;86:667-71.
7. Dannenberg AJ, Altork: NK, Boyle Jo, Dang C, Howe LR, weksler BB, et al. Cyclooxygense 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. Lancet oncol 2001;2:544-51.
8. Biramijamal F, Allameh A, Mirbod P, Groene HJ, Koomagi R, Hollstein M. Unusual profile and high prevalence of p53 mutathions in esophageal squamous cell carcinomas from northern Iran. Cancer Res 2001;61:3119-23.

9. Hla T, Bailey DB, Liu CH, Schaefers HJ, Trifan OC. Cyclooxygenase-1 and-2 isoenzymes. IYBCB 1999;31:551-57.

10. Smith WL, Garavito M, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (Cyclooxygenase)-1 and -2. Biolchem J 1996;52:33157-60.

11. Yuan C, Rieke CJ, Rimon G, Wingerd BA, Smith WL. Partering between monomers of cyclooxygenase-2 homodimers. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103: 6142-47.

12. Morita I, Schindler M, Regier MK, Otto JC, Hori T, DeWitt DL, Smith WL. Different intracellular location for prostaglandin endoproxide H synthease-1 and -2. J Biol Chem 1995;270:10902-908.

13. Cronstein BN. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: Translating pharmacology into clinical utility. Cleveland clinic J 2003;69: 13-19.

14. Na HK, Surh Yy. peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligands as bifunctional regulators of cell proliferation. Biochem Pharma 2003;66:1381-91.

15. Bakhle YS. Cox-2 and cancer: a new approach to an old problem. British J Phamacol 2001;134:1137-50.

16. Reddy ST, Herschaman HR. Transcellualr prostaglandin production following mast cell activation is mediated by proximal secretory phospholipase A2 and distal prostaglandin synthase 1. J Biol Chem 1996;271:189-91.

17. Vane JR, Bakhle YS, Botring RM. Cyclooxygenase 1 and 2. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:97-120.

18. Appleby SB, Ristimaki A, Neilson K, Narko K, Hla T. Structure of the human cyclo-oxygenase-2 gene. Biochem J 1994;302:723-27.

19. Fossline E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. Ann Clin lab Sci 2000;30:3-16.

20. Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. Med Chem 2007;50:1425-41.

21. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. Biochem Biophis Acta 2000;1470:M69-M78.

22. Schwab JM, Schluesener HJ, Meyermann R, Serhan CN. Cox-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pcthways and precision therapcutics? Prostaglandins, Leukotrienes and Essential fatty acids 2003;69:33.

23. Ferreria SH, Moneada S, Vane JR. Aspirin selectivity inhibits prostaglandin production in dog spleen. Nature New Biol 1971;231:237-39.

24. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectivity inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature New Biol 1971;231:235-37.

25. Marnett LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, Kalgutkar AS, Lanzo CA. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Biol Chem 1999;274:22903-6.

26. Smith WL, Dewitt DL, Garavito RM. Cycloxygenase: Structural cellular, and nolecular biology. Ann Rev Biochem 2000;69:145-82.

27. Marnett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. Ann. Rev Biochem 2000;69:145-82.

28. Singh B, Lucci A. Role of cycloxygenase-2 in breast cancer. Surg Res 2002;108:173-79.

29. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). Cell 1996;87:803-9.

30. Kagitani S, Ueno H, Hirade S, Takahashi T, Takata M Jnoue H. Tranilast attenuates myocardial fibrosis in association with suppression of monocyte/macrophage infiltration in DOCA/salt hypertensive rats. J Hypertens 2004;22:1007-15.

31. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al. CeleCoxib for the preventation of colorectal adenomatous polyps. N Engl J Med 2006;355:885-95.

32. Betagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. CeleCoxib for the preventation of sporadic colorectal adenomas. N Engl J Med 2006;355:950-52.

33. Husain SS, Szabo IL, Tamawski AS. NSAID inhibition in GI cancer growth: clinical implications and molecular mechanisms of action. Am J Gastroenterol 2002;97:542-53.