

# دستاوردهای جدید در پیشگیری و درمان کارسینوما از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز

ترجمه: دکتر حسین رستگار

مرکز اطلاعات دارویی و سموم

## خلاصه

طی سال‌های گذشته استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) در مهار پیا درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است. تعدادی از مقالات اثر محافظتی NSAIDs را در ایجاد سرطان مورد تأیید قرار داده‌اند. مکانیسم پیشنهادی برای اثر ضد سرطانی NSAIDs در ارتباط با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز می‌باشد و مهار این آنزیم موجب مهار مراحل بعدی دخیل در ایجاد سرطان می‌شود. عارضه جانبی ناشی از مصرف NSAIDs موجب محدودیت مصرف این داروها در درمان سرطان گردیده است. برای رفع این محدودیت، استفاده از NSAIDs مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 مورد توجه قرار گرفته که فاقد عوارض کوارثی می‌باشند. بر اساس اطلاعات موجود، القای آنزیم COX-2 در توسعه بعضی از مراحل سرطان دخالت می‌نماید.

## مقدمه

موضوع می‌تواند پیش زمینه دخالت PGs را در ایجاد سرطان مطرح نماید. مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز موجب کاهش تولید PGs می‌شوند. در حیوانات نشان داده‌اند که این داروها با کاهش تولید PGs موجب کاهش ایجاد سرطان می‌گردند. این موضوع می‌تواند پیش

مقدار پروستاگلاندین‌ها (PGs) در بافت سرطانی بیشتر از PGs در بافت طبیعی می‌باشد. مقادیر بالای PGs در بافت‌های سرطانی کولون، در پلیپ‌ها و بافت‌های سرطانی پستان، ریه، حنجره و پوست نشان داده شده است. این

زمینه قبلی در مورد دخالت PGs در ایجاد سرطان را تقویت نماید.

مطالعات مختلف بیانگر آن هستند که مصرف طولانی مدت و منظم NSAIDs قادر به کاهش ایجاد یا پیشرفت سرطان کولون، پستان، ریه، حفره دهانی و مری می باشد. در این مطالعات که به صورت گذشته نگر و آینده نگر بر روی حیوانات صورت پذیرفته، به طور واضحی اثر NSAIDs در مهار یا درمان سرطان تایید شده است. در این مقاله هم چنین مکانیسم های ضد سرطانی NSAIDs مورد توجه قرار گرفته است.

### نقش آنزیم سیکلواکسیژناز در ایجاد سرطان

همان طوری که قبلاً ذکر گردید در تعدادی از سرطان ها غلظت PGs در بافت سرطانی افزایش می یابد. افزایش تولید PGs در ارتباط با افزایش فعالیت آنزیم COX به عنوان عامل مبدل آراشیدونیک اسید به PGs با فعالیت دو ایزو آنزیم COX یعنی COX-1 و COX-2 می باشد. آنزیم COX-1 یکی از ایزو فرم های ساختمانی آنزیم COX بوده، در اکثر بافت ها وجود دارد و تولید PGs در این بافت ها برای فعالیت فیزیولوژیک بدن ضروری می باشد. آنزیم COX-2 ایزو فرم القاپذیر آنزیم COX می باشد. تحت شرایط طبیعی، COX-2 در اکثر بافت ها فعال نیست اما در مراحل مختلف پاتولوژیک به خصوص التهاب فعال می شود. این آنزیم هم چنین توسط سایتوکین ها، فاکتورهای رشد، انکوژن ها و پروموتورهای مختلف سرطانی فعال می گردد. افزایش تولید PGs در بافت های سرطانی در ارتباط با افزایش بیان ژن COX-2 در سرطان

پستان است. طبق یافته های موجود موتاسیون در ژن COX-2 موجب کاهش پلیپ آدنوماتوز در جواندگان شده است و این موضوع دلیل دیگری بر دخالت COX-2 در ایجاد سرطان می باشد. دلایل مذکور می توانند علت استفاده از مهار کننده های آنزیم COX-2 را در مهار سرطان توجیه نمایند.

### مکانیسم های پیشنهادی برای دخالت آنزیم سیکلواکسیژناز در ایجاد سرطان

#### ۱- تشکیل مالون دی آلدیید

فعالیت آنزیم COX منجر به تجزیه آراشیدونیک اسید و تولید پروستاگلاندین ها، لوکوترین ها و ترومبوکسان ها می شود (شکل ۱). آراشیدونیک اسید با آنزیم COX به ماده ناپایدار PGE2 نیز تبدیل گردیده و PGE2 نیز از طریق فعالیت آنزیم پراکسیژناز به PGH2 تبدیل می شود و این ماده نیز از طریق فعالیت آنزیم های مختلف به ایزو آنزیم هایی مانند PGs، ترومبوکسان و پروستاگلین تغییر می یابد. مالون دی آلدیید نیز می تواند به عنوان یک محصول جانبی در کنار دیگر ترکیبات مذکور تولید شود. این ماده بسیار فعال بوده و ممکن است با DNA اتصال برقرار نماید. بنابراین، آنزیم COX از طریق مسیر مذکور می تواند در ایجاد سرطان دخالت کند. NSAIDs از تبدیل PGH2 به مالون دی آلدیید جلوگیری می نمایند.

#### ۲- دخالت COX در فعال نمودن

#### پروکارسینوژن ها

به طور کلی، کارسینوژن بودن تعدادی از زئوبیوتیک ها مورد پذیرش قرار گرفته است، متابولیسم این زئوبیوتیک ها در بدن موجب

فعال شدن آنها می‌گردد و این مواد می‌توانند باعث موتاسیون و سرطان شوند. به عنوان مثال ماده پلی‌سیکلیک آروماتیک کربوهیدرات (PAC) بنزوپیرن از طریق اکسیداسیون، تبدیل به یک ماده موتاژن می‌گردد. این ماده سرطان زا اتصال نوکلئوفیلی با DNA برقرار می‌کند. اگر چه این ماده از طریق سیتوکروم P450 تجزیه می‌گردد، مدارکی مبنی بر متابولیزه شدن قسمتی از PAC از طریق فعالیت پراکسیدازی COX خارج کبدی در کنار اکسیداسیون اسیدآراشیدونیک وجود دارد. این فعالیت اکسیداسیونی ممکن است در متابولیسم پروکارسینوژن‌ها مربوط به آریل آمین‌ها، فنل‌ها، آفلاتوکسین و حشره‌کش‌های هالوژنه مشاهده گردد. ایندومتاسین و استیل سالیسیلیک اسید موجب کاهش سرطان زایی ناشی از COX می‌شوند. تولید چنین ترکیبات سرطان زایی وابسته به میزان متابولیسم مواد فعالی بوده که در مرحله دوم متابولیسم از طریق کونژوگه شدن با گلوکوتایون و گلوکورونیک اسید متابولیزه می‌گردند. بنابراین، ایجاد ترکیبات سرطان زای قابل واکنش با DNA در افرادی که دارای اختلال کونژوگاسیون می‌باشند به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. مسأله قابل توجه دیگر افزایش تولید PGs توسط مواد سرطان زایی مانند PAC از طریق القای فعالیت COX-2 می‌باشد.

### ۳- افزایش فعالیت آنزیم COX-2 و پدیده آپوپتوزیس

فعالیت طولانی مدت COX-2 موجب مهار پدیده آپوپتوزیس یا فرایند مرگ برنامه ریزی شده سلولی می‌گردد. فعالیت COX-2 با افزایش

تولید BCL-2 (انکوژن مهارکننده آپوپتوزیس) و کاهش پروتئین‌های رسپتور TGF $\beta$ 2 و پروتئین E-Caderin همراه بوده و این تغییرات از جمله علایمی می‌باشد که امکان ایجاد سرطان را تقویت می‌نماید. NSAIDs مانند سولینداک باعث القای آپوپتوزیس می‌شود. این یافته‌ها دخالت COX-2 را در پاتوژنز سرطان مورد تایید قرار داده است.

### ۴- القای COX-2 و التهاب

به طور کلی، التهاب به عنوان یک عامل خطر دخیل در ایجاد سرطان از جمله در دستگاه گوارش مطرح می‌باشد. مکانیسم توضیحی برای این اثر ناشی از التهاب در ارتباط با القای فعالیت آنزیم COX-2 بوده و فعالیت این آنزیم موجب افزایش تولید PGE2 شده و PGE2 نیز موجب مهار تشکیل لنفوکین‌های مهارکننده پرولیفراسیون T و B سل‌ها و فعالیت Natural Killer Cells می‌شود. تولید PGE2 هم چنین به وسیله فاکتور محرک کلونی (تولید شده از سلول‌های سرطانی) نیز افزایش می‌یابد. بنابراین، افزایش فعالیت COX-2 و تولید PGs باعث مهار سیستم ایمنی می‌شود و NSAIDs (استیل سالیسیلیک اسید، ایندومتاسین و سولینداک) باعث ممانعت از این اثر مهاری می‌گردند.

### محدودیت‌های استفاده از NSAIDs در

#### درمان و پیشگیری سرطان

در حال حاضر، پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در شناخت ارتباط بین فعالیت آنزیم COX و ایجاد سرطان صورت پذیرفته است. با توجه به این پیشرفت‌ها، علاقه وافری برای استفاده از

NSAIDs در درمان سرطان وجود دارد اما به دلایل مختلف زیر توصیه مشخصی برای استفاده از NSAIDs در شیمی درمانی ارائه نشده است.

الف - به طور کلی، NSAIDs غیر از مهار آنزیم COX-2، آنزیم COX-1 را نیز مهار می‌نمایند. مهار COX-1 می‌تواند عوارض جانبی مانند عوارض معدی و صدمات کلیوی به همراه داشته باشد. حضور NSAIDs که به طور انتخابی آنزیم COX-2 را مهار نموده امیدهای تازه‌ای را جهت استفاده از این داروها در درمان سرطان گشوده است. امروزه، داروهای شبه آسپیرینی وجود دارند که COX-2 را ۱۰۰۰ مرتبه بیشتر از COX-1 مهار می‌کنند. در حال حاضر، مطالعات وسیعی در زمینه اثر ضد سرطانی مهارکننده‌های انتخابی COX-2 در حال انجام است.

ب - بهترین دوز موثر از NSAIDs در جلوگیری از سرطان هنوز مشخص نشده است. اگر چه اطلاعات مربوط به ارزیابی دوز مناسب استیل سالیسیلیک اسید در دسترس می‌باشد.

پ - اطلاعات کاملی در زمینه اثر مهار NSAIDs بر مراحل اختصاصی سرطان وجود ندارد. سرطان دارای مراحل پیچیده‌ای بوده و شناخت نقش COX در هر یک از این مراحل اختصاصی آن ضروری به نظر می‌رسد.

ت - در صورتی که نقش COX در مراحل سرطان مشخص شود غیر از NSAIDs، داروهای دیگر موثر بر فعالیت COX را می‌توان در درمان سرطان مورد توجه قرار داد. امروزه مشخص گردیده که داروهای مختلفی غیر از NSAIDs وجود دارند که قادر به مهار انتخابی فعالیت COX-2 می‌باشند. از مهارکننده‌های پروتئین

کیناز C داروهای مانند Curcumine، Calfostin C و Staurosporin وجود دارند. رتینوئیدها چه به صورت صنعتی و چه به صورت طبیعی دارای اثر مهار بر فعالیت آنزیم COX-2 بوده و این مکانیسم می‌تواند توجیه کننده اثر ضد سرطانی این داروها باشد. با توجه به این که فعالیت آنزیم COX وابسته به مقدار آزاد آراشیدونیک اسید بوده و این عامل نیز وابسته به فعالیت آنزیم فسفولیپاز A<sub>2</sub> می‌باشد، بنابراین مهارکننده‌های فسفولیپاز A<sub>2</sub> نیز می‌توانند در این مسیر مورد استفاده قرار گیرد.

### نتیجه

مدارک زیادی مبنی بر اثر ضد سرطانی NSAIDs وجود دارد و این مدارک از اثر درمانی یا اثر پیش‌گیری کننده این داروها حمایت می‌نماید. مکانیسم عمل NSAIDs در ارتباط با مهار فعالیت آنزیم COX-2 می‌باشد. به دلیل این که NSAIDs غیر از COX-2، آنزیم COX-1 (دخیل در اعمال فیزیولوژیک) را نیز مهار می‌کنند، این امر می‌تواند موجب بروز عوارض جدی گوارشی و سمیت کلیوی شود. این عوارض مصرف این داروها را در درمان سرطان محدود نموده است. به همین دلیل توصیه مشخصی برای مصرف NSAIDs در درمان سرطان وجود ندارد. استفاده از مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم COX-2 امیدهای تازه‌ای را در به کارگیری NSAIDs در درمان یا پیش‌گیری سرطان گشوده است.

منبع:

1. Slovaqko N. Farma Revue. 1998; 2: 67 - 70.