

# Oklar effekt av COX-2-hämmare

**SAMMANFATTAT** Forskningen har satsat stort på COX-2-hämmare och deras förmåga att stoppa cancer. Trots en lovande start har försök visat att COX-2-hämmare kan orsaka allvarliga sidoeffekter.

*Referentgranskad* Accepterad för publicering 7 augusti 2009

**H**öjda halter av enzymet cyclooxygenas-2 (COX-2) i vävnader kan leda till cancerbildning och tumörtillväxt. Inhibering av COX-2 har visats dämpa tumörtillväxt och cellmigration. Man har därför använt stora forskningsinsatser på COX-2-inhibitorer och deras förmåga att stoppa en cancer som utvecklas. Trots en lovande start har försök visat att COX-2-inhibitorer kan orsaka allvarliga sidoeffekter. Denna review behandlar rollen hos COX-2 och dess inhibitorer i relation till muncancer.

## Oseriös forskning

År 2006 kablades det ut över världen att den norske läkaren och vetenskapsmannen Jon Sudbø hade avslöjats som en bluffmakare. Han hade i samarbete med namnkunniga forskarkolleger bland annat undersökt orala cancrars förekomst i relation till rökning och till COX-2-hämmare (eller inhibitorer). (En specifik COX-2-hämmare är till exempel acetylsalicylsyra.) Han visade att användning av COX-2-hämmare reducerade risken att råka ut för oral cancer, även hos rökare. Han fann en bieffekt i form av en ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar och en noggrann utvärdering av risk visavi fördel rekommenderades. Ett stort cancerregister hade han plöjt igenom för att komma fram till dessa slutsatser, sa han. Det visade sig dock att det inte fanns något register att ta uppgifter från och att de kliniska uppgifterna var uppbyggda. Patienterna existerade över huvud taget inte.

När detta kom i dagen var skandalen ett faktum och artiklar som publicerats i prestigefyllda tidskrifter som till exempel *The Lancet*, *Journal of Clinical Oncology* och *Clinical Medicine and Research* fick dras tillbaka. Forskningen om COX-2-hämmare verkade nu helt oseriös och avstannade delvis med avseende på munhålcancer.

Efter en treårsperiod ser man nu fler artiklar i ämnet, men vad är en COX-2-hämmare och hur fungerar den? Och vad är COX-2? Vilken forskning finns mellan COX-2-inhibitorer och cancer i allmänhet och oral cancer i synnerhet? I denna översikt ger vi en inblick i området.

## COX-2 OCH DESS HÄMMARE (INHIBITORER) COX-2, varför är det ett intressant ämne?

Cyclooxygenas-2 (COX-2) är ett enzym som medverkar vid inflammation. Ämnet återfinns förutom i inflammerad vävnad också i cancervävnad.

Åtminstone två isoformer (1 och 2) av COX har identifierats. COX-1 finns i så gott som all normal vävnad. COX-2 förekommer normalt i till exempel hjärnans cortex, artärer, arterioler, lungor och njurarnas glomeruli. Högre halter förekommer i skadad vävnad, i premaligna och maligna lesioner och i vävnad nära concertumörer, bland annat skivepitelcancer i munnen.

Då en inflammation initieras påverkar COX-2 arakidonsyra, vilken normalt förekommer i all vävnad, så att framför allt prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE-2) bildas (figur 1). PGE-2 är en av huvudkomponenterna vid utvecklingen av ospecifika inflammationer. COX-2 bildas genom inverkan av vissa bakteriella komponenter, cytokiner/tillväxtfaktorer och onkogener. Immunförsvaret aktiveras [1]. Genom COX-2:s mutagena egenskaper aktiveras flera olika klasser av kemiska carcinogener. En indirekt mutagen effekt av COX-2 fås vid kroniska inflammationer. Då leder den konstanta närvaron av COX-2 till oxideringsprocesser och bildande av procarcinogener och carcinogener [2].

När man väl har en concertumör påverkar COX-2 cancerutvecklingen genom att öka mitogenesen, försvåra apoptos (kontrollerad celledöd), öka angiogenes (nybildningen av blodkärl), underlätta cancercellernas spridning, samt att manipulera kroppens immunrespons [2]. COX-2 förhindrar apoptos genom att gynna produktion av vissa molekyler på cellytan, så kallade integriner, som är nödvändiga för cellvidfästning, cellmigration, cellproliferation, överlevnad och differentiering. Angiogenes är essentiell för tumörutveckling. PGE-2 ökar syntesen av en vasculär tillväxtfaktor som ökar syntesen av COX-2, vilket leder till mer PGE-2 och ökad syntes av

**Tommy Nyman**  
fil mag, biologiska  
institutionen, Åbo  
akademi, Finland

**Eva Ahlfors**  
docent, avd för oral  
patologi och radiologi,  
medicinska fakulteten,  
Åbo universitet, Finland,  
samt Folkandvården  
Hörby, Sverige  
**E-post:** evaahl@utu.fi  
eva.e.ahlfors@skane.se

den vaskulära tillväxtfaktorn och så vidare [2]. COX-2/PGE-2 dirigerar om kroppens immunförsvar. I stället för att T-cytotoxiska och naturliga mördarceller aktiveras och angriper tumör-celler, aktiveras T-celler som dämpar immunreaktionen. Dessa dämpande regulatoriska T-celler försvarar i själva verket tumör-cellerna mot den egna kroppens immunförsvar [3].

Sammanfattningsvis är COX-2 ett ämne som förekommer helt i början av den inflammatoriska processen och som initierar bildningen av enzymer som är huvudaktörer i en ordinär inflammatorisk process. I denna utveckling ingår processer som också kan ses i carcinogenes och cancers möjligheter till spridning. COX-2 återfinns även i kroniska inflammationer.

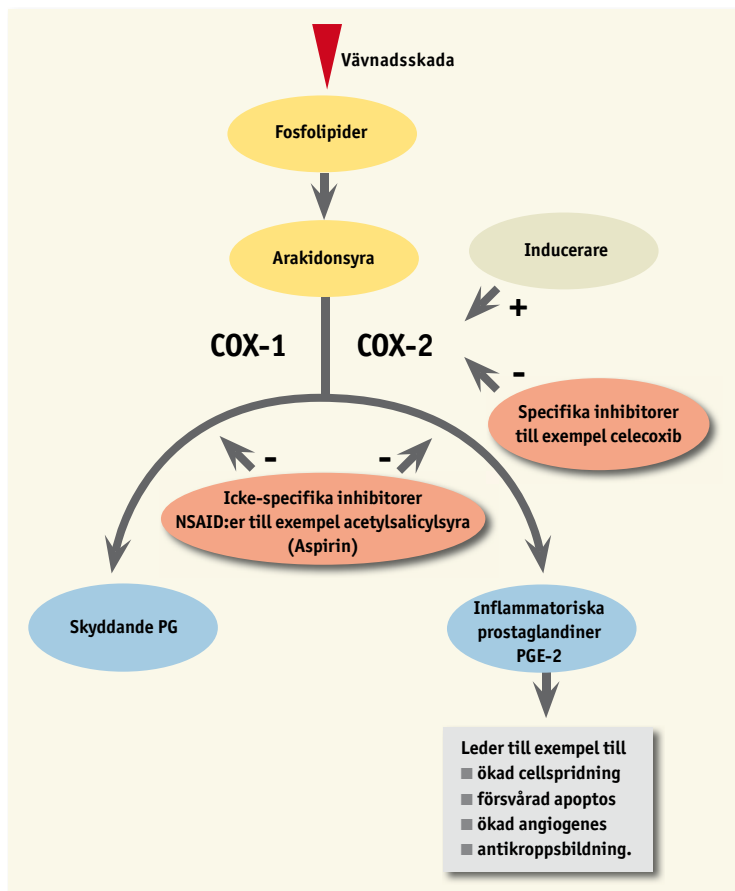
### COX-2-inhibitorer

Då COX-2 har förknippats med carcinogenes har man försökt hindra funktionen hos COX-2 genom så kallade NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel med smärtstillande, febernedsättande och antiinflammatorisk verkan). Ospecifika NSAID (tabell 1) såsom acetylsalicylsyra (till exempel Aspirin<sup>TM</sup>), naproxen (till exempel Pronaxen<sup>TM</sup>) och ibuprofen (till exempel Burana<sup>TM</sup>) inhiberar både COX-1 och COX-2. Eftersom dessa ospecifika NSAID inhiberar COX-1 som skyddar magslemhinnan ger medicinerna lätt upphov till bieffekter såsom magsmärter, sår i tarmarna och kan även ge njurskador. Ospecifika COX-inhibitorer förhindrar trombbildning genom att slå ut koagulationsförmågan hos blodplättarna, vilket inte de specifika COX-2-inhibitorerna klarar av [4].

De specifika NSAID (tabell 1), såsom celecoxib (till exempel Celebra<sup>TM</sup>), piroxicam (till exempel Piroxicam Mylan<sup>TM</sup>) och rofecoxib (till exempel Vioxx<sup>TM</sup>), är COX-2-inhibitorer och har mindre toxicitet och biverkningar.

Om vi ser på till exempel colorectal cancer har man noterat betydelsen av dos, regelbundenhet i administration och den totala tiden specifika NSAID har tagits. Större dos ger en större reduktion av förstadiet av colorectal cancer [5 review, 7–9]. En större tumörreduktion uppträder vid långvarig administration [8]. Vid regelbunden användning ses en signifikant skyddande effekt för colorectal cancer [9, 10]. Emellertid har man inte funnit något samband mellan behandling med specifika NSAID, placebo och mortalitet [11–13]. Vissa författare har funnit allvarliga kardiovaskulära skador i samband med behandling med specifika NSAID såsom akut hjärtinfarkt, slaganfall, ödem och tromber [14, 15], medan andra har kunnat påvisa samma skador både med COX-2-inhibitorer eller med placebo [12–15].

Det är alltså oklart om just behandling av specifika COX-2-inhibitorer ger dessa biverkningar eller om de uppstår på grund av andra omständigheter i sjukdomsförloppet.



**Figur I. Schematisk presentation av arachidonsyrametabolism, cyclooxygenas (COX) och prostaglandin (PG) efter en vävnadsskada. COX-1 leder främst till produktion av vävnadsskyddande prostaglandiner, medan COX-2 stimulerar inflammatoriska prostaglandiner (PGE-2). COX-2 och PGE-2, som läker uppkomna skador, gynnar även reaktioner som leder till att tumörer bildas, växer och/eller sprids i kroppen.**

**Tabell 1. Aktiva ämnen i COX-2-inhibitorer. Exempel på produktnamn inom parentes.**

Icke-specifika COX-2-inhibitorer	Specifika COX-2-inhibitorer	Naturliga COX-2-inhibitorer
Acetylsalicylsyra (Aspirin)	Celecoxib (Celebra)	Berberin
Ibuprofen (Burana)	Piroxicam (Piroxicam Mylan)	Curcumin
Naproxen (Pronaxen)	Rofecoxib (Vioxx)	Kaffesyrafenylester
		Natriumbutyrat
		S100A2-protein
		Zink

### COX-2-INHIBITORER OCH MUNSLEMHINNELESIONER

#### Klinisk överblick

Skivepitelcancer i munslemhinnan utgör mer än 90 procent av maligniteterna i munhålan och är en av de vanligaste cancerformerna i världen. År 2002 identifierades 274 000 fall, de flesta hos män. Förekomsten av enzymet COX-2 och effek-

ten av COX-2-inhibitorer i premaligna lesioner och i munslemhinne carcinom har till viss grad studerats. Tyvärr visade den specifika COX-2-hämmaren celecoxib ingen effekt på premaligna lesioner i munslemhinnan [16]. Som prognostisk indikator har man funnit att höga halter av COX-2-mRNA i premaligna lesioner indikerade en ökad risk för sjukdomsprogrediering inom tre månader [16]. Det förelåg en korrelation mellan ökad grad av dysplasi i munslemhinnans epitel och ökad expression av COX-2 [17]. Vid skivepitelcancer ökade COX-2-mängden i proportion till minskad celldifferentieringsgrad [17]. Något samband mellan COX-2-uttryck och recidivtendens eller överlevnad hos patienter med munhålecancer har inte hittats [18, 19]. Inte heller fanns några specifika morfologiska karakteristika hos tumörerna i relation till COX-2-halten [18]. Meningarna går isär huruvida mängden COX-2 kan ha något prognostiskt värde [18, 19].

#### ***In vitro*-studier**

Ospecifika och specifika NSAID men även kroppsegna och i naturen förekommande ämnen har använts som COX-2-inhibitorer på humana maligna orala cellinjer från tungcancer och andra orala carcinom. Man har undersökt mitosfrekvens, invasionsbenägenhet, apoptos och inhibering av COX-2-uttryck. De specifika COX-2-inhibitorerna minskade tillväxten (mitosfrekvensen) i cellinjerna medan den ospecifika acetylsalicylsyra, som inhiberar COX-1 mer än COX-2, inte hade någon effekt på tillväxten [20]. Muncancer cellernas migrationsbenägenhet minskade när man tillsatte COX-2-inhiberande substanser [21]. CD44 är ett protein som ökar migrationspotentialen och som förekommer på celltyper hos migrerande och metastaserande celler. COX-2 ökar uttrycket av CD44 på cellytan och därmed förmågan att invadera ny vävnad [21]. Integrin  $\alpha_v\beta_6$  är en epitelreceptor som vanligen finns sparsamt i moget epitel. Epitelreceptorn uppregleras till exempel vid sårsläkning men även vid tumörbildning och återfanns i högre nivåer i skivepitelcancer än i dysplasi [22]. COX-2 och integrin  $\alpha_v\beta_6$  gynnar gemensamt invasion av skivepitelcancer celler. En COX-2-inhibitor hämmade den integrin  $\alpha_v\beta_6$ -beroende migrationen av muncancer cellinjer både *in vivo* och *in vitro*, medan den integrin  $\alpha_v\beta_6$ -oberoende migrationen inte påverkades.

#### ***Andra ämnen som inhiberar COX-2***

Ämnen som används i den så kallade folkmedicinen, och huvudsakligen har andra användningsområden, har uppvisat en COX-2-inhiberande ef-

fekt och därmed en effekt på cancertilväxt. En flavonoid antioxidant (caffeic acid phenetyles-ter) och en isoquinolinalkaloid i växter (berberin) är ämnen som bland annat är antiinflammatoriska, har antibiotiska egenskaper, inducerar apoptos och förhindrar mitos [23–27].

#### ***Tobaksbruk***

Muncancer uppvisar ett starkt epidemiologiskt samband med rökning. Rökare uppvisade en fyrfaldig ökning av COX-2-mRNA jämfört med icke-rökare [28]. En procarcinogen i cigarett-rök (benzopyren) kan av COX-2 katalyseras till ett carcinogen som binder direkt till DNA och kan ge cancerförändringar i cellerna [28, 29]. I en cellinje som behandlades med tobaksrök-extrakt såg man ökad aktivitet hos en receptor för en tillväxtfaktor. Detta stimulerade syntesen av COX-2/PGE-2 och inhiberade apoptosen [28]. Nikotin, ett välkänt ämne i tobak, inhiberar apoptos [30, 31], och har alltså liknande effekt som COX-2 vid carcinogenesen. Cisplatin är ett ämne som används vid muncancerbehandling. Man har visat att Cisplatin inducerar apoptos i en human muncancer cellinje [30]. Om man röker under en cancerbehandling med Cisplatin kan nikotinet inverka på läkemedlets effekt på apoptosen och försämra behandlingsresultatet [30]. Om man kontinuerligt använder tobak, kan det leda till konstanta eller återkommande inflammationer med ökad COX-2-halt. Detta kan i sin tur öka risken för cancer genom att det leder till skador på DNA samt ger upphov till en miljö rik på cytokiner och tillväxtfaktorer.

Undersökningar av tobaksanvändning i andra delar av världen visade att ett extrakt av arekanöt gav ökat COX-2-uttryck i en human cellinje [32], gav avbrott på DNA-strängen och ledde till spontan DNA-syntes. Extraktet var också cytotoxiskt mot fibroblaster i munslemhinnan, och kunde leda till morfologiska förändringar i odlade gingivala keratinocyter [32]. Fenolkomponenten hydroxychavicol i Piper betle-löv, som används tillsammans med tuggtobak och arekanöt i Taiwan, ökade halten av COX-2 i cellinjer [33]. Rökning och tuggande av arekanöt har troligen en synergistisk samverkan vid bildandet av muncancer [33]. Curcumin är ett ämne som finns i indisk curry och som används som färgämne i maträtter. *In vitro* minskade curcumin uttrycket av COX-2 i muncancer cellinjer, som förbehandlats med extrakt från khaini, en typ av tuggtobak. En av de carcinogena substanserna i khaini är en nitrosamin som även finns i tobak. Curcumin inducerade apoptos och minskade cancer cellernas livskraft genom en minskning av nitrosamininducerad aktivering av COX-2 [34].

#### ***Några reflektioner till slut***

Flera läkemedelsföretag har nu dragit in sina COX-2-inhibitorer från marknaden till följd av

**»Ämnen som används i den så kallade folkmedicinen ... har uppvisat en COX-2-inhiberande effekt och därmed en effekt på cancertilväxt.«**

deras svåra biverkningar. Eftersom COX-2 befinner sig i början av inflammationskaskaden följer en stor mängd reaktiva ämnen med vid dess aktivering. Effekter av dessa ämnen kan vara svåra att överskåda.

Möjligtvis kan man tänka sig att i vissa skeden av en cancerterapi eller som en del av ett terapibatteri använda sig av någon specifik COX-2-inhibitor. Kanske borde man även försöka modifiera immunförsvaret genom att eliminera

**»Möjligtvis kan man tänka sig att i vissa skeden av en cancerterapi eller som en del av ett terapibatteri använda sig av någon specifik COX-2-inhibitor.«**

antalet dämpande regulatoriska T-celler. Detta skulle kunna leda till att aktiva mördar-T-celler ges en möjlighet att reducera tumörmassan.

Det gäller dock fortfarande att tidigt upptäckt av en cancer ger den bästa prognosen.

REFERENSER

1. Luo C, He ML, Bohlin L. Is COX-2 a perpetrator or a protector? Selective COX-2 inhibitors remain controversial. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26(8): 926-33.
2. Harris RE. Cyclooxygenase-2 (COX-2) and the inflammation of cancer. *Subcell Biochem* 2007; 42: 93-126.
3. Curti A, Pandolfi S, Valzina B, Aluigi M, Isidori A, Ferri E, Salvestrini E, Bonanno G, Rutella S, Durelli I, Horenstein AL, Fiore F, Massaia M, Colombo MP, Baccarani M, Lemoli RM. Modulation of tryptophan metabolism by human leukemic cells results in the conversion of CD25+ into CD25+ T regulatory cells. *Blood* 2007; 109 (7): 2871-7.
4. Al-Sukhun J, Koivusalo A, Törnwall J, Lindqvist C. COX-2 inhibitors and early failure of free vascular flaps. *N Engl J Med* 2006; 355(5): 528-9.
5. Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2007; 147: 376-89.
6. Papadimitrakopoulou VA, Williams, Jr. WN, Dannenberg AJ, Lippman SM, Lee JJ, Ondrey FG, Peterson DE, Feng L, Atwell A, El-Naggar AK, Nathan C-A, Helman JI, Du B, Yueh B, Boyle JO. Pilot Randomized Phase II Study of Celecoxib in Oral Premalignant Lesions. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2095-101.
17. Shibata M, Kodani I, Osaki M, Araki K, Adachi H, Ryoke K, Ito H. Cyclo-oxygenase-1 and -2 expression in human oral mucosa, dysplasias and squamous cell carcinomas and their pathological significance. *Oral Oncol* 2005; 41: 304-12.
18. Atula T, Hedström J, Ristimäki A, Finne P, Leivo I, Markkanen-Leppänen M, Haglund C. Cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx: association to p53 and clinical outcome. *Oncol Rep* 2006; 16(3): 485-90.
19. Pannone G, Sanguedolce F, De Maria S, Farina E, Lo Muzio L, Serpico R, Emanuelli M, Rubini C, De Rosa G, Staibano S, Macchia L, Bufo P. Cyclooxygenase isozymes in oral squamous cell carcinoma: a real-time RT-PCR study with clinic pathological correlations. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(2): 317-24.
20. Yang CY, Meng CL, Liao CL, Wong PY. Regulation of cell growth by selective COX-2 inhibitors in oral carcinoma cell lines. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2003; 72 (3-4): 115-30.
21. Kinugasa Y, Hatori M, Ito H, Kurihara Y, Ito D, Nagumo M. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses invasive-ness of oral squamous cell carcinoma cell lines via down-regulation of matrix metalloproteinase-2 and CD44. *Clin Exp Metastasis* 2004; 21: 737-45.
22. Nystrom ML, McCulloch D, Weinreb PH, Violette SM, Speight PM, Marshall JF, Hart IR, Thomas GJ. Cyclooxygenase-2 inhibition suppresses  $\alpha_5\beta_1$  integrin-dependent oral squamous carcinoma invasion. *Cancer Res* 2006; 66(22): 10833-42.
25. Kuo CL, Chi CW, Liu TY. Modulation of apoptosis by berberine through inhibition of cyclooxygenase-2 and Mcl-1 expression in oral cancer cells. *In Vivo* 2005; 19(1): 247-52.
28. Moraitis D, Du B, De Lorenzo MS, Boyle JO, Weksler BB, Cohen EG, Carew JF, Altorki NK, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Levels of cyclooxygenase-2 are increased in the oral mucosa of smokers: evidence for the role of epidermal growth factor receptor and its ligands. *Cancer Res* 2005; 65(2): 664-70.
29. Mohan S, Epstein JB. Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: 537-46.
30. Xu J, Huang H, Pan C, Zhang B, Liu X, Zhang L. Nicotine inhibits apoptosis induced by cisplatin in human oral cancer cells. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; 36(8): 739-44.
31. Banerjee AG, Gopalakrishnan VK, Vishwanatha JK. Inhibition of nitric oxide-induced apoptosis by nicotine in oral epithelial cells. *Mol Cell Biochem* 2007; 305(1-2): 113-21.
32. Chang M-C, Wu H-L, Lee J-J, Lee P-H, Chang H-H, Hahn L-J, Lin B-R, Chen Y-J, Jeng J-H. The induction of prostaglandin E2 production, interleukin-6 production, cell cycle arrest, and cytotoxicity in primary oral keratinocytes and KB cancer cells by areca nut ingredients is differentially regulated by MEK/ERK activation. *J Biol Chem* 2004; 279(49): 50676-83.
33. Tang D-W, Chang K-W, Chi C-W, Liu T-Y. Hydroxychavicol modulates benzo[a]pyrene-induced genotoxicity through induction of dihydrodiol dehydrogenase. *Toxicol Lett* 2004; 152(3): 235-43.
34. Sharma C, Kaur J, Shishodia S, Aggarwal BB, Ralhan R. Curcumin down regulates smokeless tobacco-induced NF- $\kappa$ B activation and COX-2 expression in human oral premalignant and cancer cells. *Toxicology* 2006; 228: 1-15.

Se en fullständig referenslista på [www.tandlakartidningen.se](http://www.tandlakartidningen.se)

Tandläkartidningens läsundersökning visar:

85 procent läser vetenskapliga artiklar i Tandläkartidningen

