

نقش سیکلواکسیژناز-۲ در مسیرهای سیگنالی پیش برنده سرطان کولورکتال

اباصلت حسین زاده کلاگر* (Ph.D)، عبدالوهاب مشتاقیان (M.Sc)، طاهره زاهدی* (Ph.D)

گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۵/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۲۰

zahedi.tahereh@gmail.com و ahcolagar@umz.ac.ir

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۱۱-۳۵۳۰۲۴۵۲

چکیده

هدف: سرطان کولورکتال یکی از سرطان‌های رایج در جهان می‌باشد. عوامل مختلفی در ایجاد و پیشرفت این بیماری دخیل می‌باشند. یکی از این عوامل آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) می‌باشد. آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) که محصول ژن PTGS2 می‌باشد، تبدیل آراشیدونیک اسید آزاد به پروستاگلاندین‌ها را انجام می‌دهد. آنزیم COX-2 به طور طبیعی در اکثر سلول‌های طبیعی بیان نمی‌گردد اما افزایش بیان آن در بیماری‌های التهابی مزمن و انواع سرطان‌ها مشاهده می‌شود. پروتئین COX-2 بر مسیرهای سیگنالی پیش‌برنده سرطان کولورکتال اثر می‌گذارد. این پروتئین می‌تواند بیان فاکتور ضد آپوپتوزی Bcl-2 را افزایش دهد، مسیر β -کاتنین را فعال نماید و منجر به انتقال NF- κ B از سیتوپلاسم به هسته شود. فاکتور رونویسی NF- κ B نقش مهمی در فرایندهای فیزیولوژیک مانند تکثیر سلولی، مرگ سلولی و التهاب ایفا می‌کند. از تنظیم خارج شدن NF- κ B و مسیرهای سیگنالی آن نقش مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان کولورکتال دارد. β -کاتنین یکی دیگر از ژن‌های مؤثر در ایجاد و پیشرفت سرطان کولورکتال است که جهش این ژن در بیش از نیمی از مبتلایان به سرطان کولورکتال مشاهده شده است. پروتئین Bcl-2 نیز به عنوان یک عامل ضد آپوپتوز در انواع سرطان‌ها شناخته می‌شود. سیکلواکسیژناز-۲ همه این مسیرها را کنترل می‌کند. بنابراین هدف قراردادن COX-2 که مسیرهای ایجاد و پیشرفت سرطان کولورکتال را کنترل می‌نماید، می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی برای درمان سرطان کولورکتال مطرح گردد. هدف مطالعه مروری حاضر، بررسی مسیرهای سیگنالی مرتبط با COX-2 در سرطان کولورکتال می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سیکلواکسیژناز-۲، پروستاگلاندین E2، سرطان کولورکتال، NF- κ B، Bcl-2، β -کاتنین

مقدمه

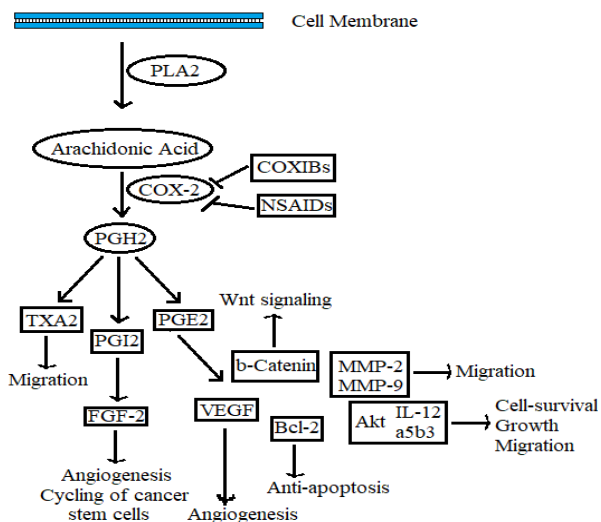
سرطان کولورکتال یکی از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها در ایالات متحده و سراسر جهان و سومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است [۱-۳]. این بیماری بر اساس ویژگی‌های مولکولی، پاسخ به درمان و عوامل خطر بسیار ناهمگن است و عوامل مختلفی در ایجاد و پیش‌برد آن مؤثر هستند [۴]. داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAID) سبب مهار پیشرفت سرطان کولورکتال می‌شوند و این عملکرد را از طریق مهار عملکرد سیکلواکسیژنازها به ویژه COX-2 انجام می‌دهند. این یافته نشان می‌دهد COX-2 نقش مهمی در سرطان کولورکتال ایفا می‌کند [۵].

سیکلواکسیژناز-۲ یکی از ایزوفرم‌های پروستاگلاندین اندوپراکسید سنتازها است که حالت پروتئینی آن‌ها به سیکلواکسیژنازها (COX) معروف هستند. به دلیل نقش کلیدی که در تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها (PGs) دارند، نقش مهمی در التهابات ایفا می‌کنند [۶]. از بین دو ایزوفرم شناخته‌شده این خانواده سیکلواکسیژناز ۱ (COX-1)

به دلیل بیان پایدار و ثابت آن در اکثر بافت‌ها عمدتاً به عنوان یک ژن خانه‌دار (housekeeping) محسوب می‌شود که پروستاگلاندین‌های مورد نیاز سلول‌ها را ایجاد می‌کند [۷]. در مقایسه، سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) ایزوفرم القاپذیر این خانواده محسوب می‌شود و در اکثریت بافت‌ها به طور طبیعی فاقد بیان بوده و پس از تحریک توسط برخی ترکیبات از جمله سیتوکین‌ها مانند اینترلوکین-۱ (IL-1 β) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)، فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و آغازکننده‌های تومور مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- κ B) بیان آن القا می‌شود [۸،۹]. در پی القا

COX-2 و سنتز پروستاگلاندین‌ها به خصوص پروستاگلاندین E2 با نقش خاص خود در ایجاد التهابات و میتوز با وقوع و پیشرفت شرایط پیش‌سرطانی و سرطانی مرتبط هستند [۱۰]. افزایش سطح COX-2 در بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن مانند آرتریت روماتوئید و آسم، دیابت و هم‌چنین محیط‌های توموری دیده می‌شود [۹].

رکتوم COX-2 به طور مداوم دارای افزایش بیان است [۲۲،۲۱] که این افزایش بیان در آدنوما، آدنوکارسینوما و کارسینوم سلول سنگ‌فرشی نیز مشاهده شد [۲۴،۲۳] هم‌چنین بیان COX-2 و تولید PGE2 در فیروبلست‌های مرتبط با سرطان (CAFs) نسبت به فیروبلست‌های طبیعی در کولورکتال بسیار بالاتر است [۲۵].



شکل ۱. مسیرهای انتقال پیام و واسطه‌های عملکردی COX-2 و نقش پروستاگلاندین‌های مختلف در سرطان کولورکتال؛ سیکلواکسیژناز-۲ به واسطه تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها سایر مسیرهای مرتبط با سرطان را فعال می‌کند. در واقع محصولات COX-2 به واسطه‌های فعال سازی VEGF، Bcl-2، MMP-2 و MMP-9 به ترتیب باعث تحریک رگ‌زایی، مهار آپوپتوز و افزایش متاستاز می‌گردد.

در نهایت می‌توان گفت که فیروبلست‌های کولورکتال سطح بالایی از COX-2 و PGs را تولید می‌کنند که در فرآیندهایی مانند تکثیر، تهاجم و آپوپتوز نقش دارند. این فرآیندها توسط مهارکننده‌های COX-2 در حد زیادی مهار می‌گردند [۱۷]. تعامل اپیتلیال-استروما به واسطه مسیر پیام‌رسانی COX-2 سبب ایجاد سرطان کولورکتال می‌گردد. در نتیجه مهار پیام‌رسانی استرومایی COX-2 سبب کنترل سرطان کولورکتال می‌شود [۸]. هدف از مطالعه اخیر یک بررسی نگرشی و جمع‌بندی بر مسیرهای پیام‌رسانی تأثیر گرفته از سیکلواکسیژناز-۲ در سرطان کولورکتال است. در این مطالعه نقش سیکلواکسیژناز-۲ در سه مسیر سیگنالی مهم شامل مسیر سیگنالی NF- κ B، β -کاتین و Bcl-2 که در پیشرفت سرطان کولورکتال نقش دارند مورد بررسی قرار گرفت.

فاکتورهای دخیل در سرطان کولورکتال و نقش COX-2 همان‌طور که پیش از این اشاره شد، سرطان کولورکتال یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در سطح ایران و جهان است

شواهد حاکی از فعال شدن پرموترژن کدکننده COX-2 یا همان *PTGS2* در سرطان کولورکتال و افزایش سطح mRNA آن در آدنوما و آدنوکارسینوما کولون در مقایسه با بافت‌های عادی است [۱۲،۱۱]. همان‌طور که گفته شد فاکتورهای مختلفی در القا بیان COX-2 نقش دارند که برخی از این فاکتورها از جمله پروتئین اتصال به جایگاه پاسخ‌دهنده به cAMP (CREB)، فاکتور هسته‌ای-اینترلوکین ۶ (NF-IL6)، فاکتور هسته‌ای کایا (NF- κ B)، فاکتور هسته‌ای فعال‌کننده سلول‌های T (NFAT) و فاکتور رونویسی β -کاتین به طور مستقیم بر بیان آن از طریق اتصال به جایگاه‌های تنظیمی سیس در پرموتر عمل می‌کنند [۱۰]. هم‌چنین برخی از فاکتورها هم‌چون IL-1 β ، فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) و دتوکسی کولیک اسید (DCA) به طور غیرمستقیم بیان COX-2 را القا و در پی آن سطح PGها به خصوص PGE2 افزایش می‌یابد که این افزایش برای سرطان کولورکتال می‌تواند در سلول‌های فیروبلستی رخ دهد [۱۲-۱۴]. به طور کلی فعال‌سازی رونویسی COX-2 می‌تواند در آغاز تومورزایی رخ دهد [۱۵].

در واقع واسطه عملکردی COX-2 یا همان پروستاگلاندین‌ها که محصولات عملکرد آنزیمی COX-2 هستند، عامل اصلی ایجاد شروع و پیشرفت بدخیمی و تهاجم سرطان هستند. هر پروستاگلاندین با واسطه‌های فعال‌سازی و افزایش یک مسیر مؤثر در سرطان هم‌چون رگ‌زایی و مهار آپوپتوز اثرگذار هستند (شکل ۱) اما مهم‌ترین محصول COX-2 در شدت یافتن تکثیر و تهاجم سلول‌های سرطانی اپی‌تلیالی و رایج‌ترین فرم پروستاگلاندین در سرطان کولورکتال PGE2 می‌باشد [۱۶-۱۸]. در بدن انسان، از طریق عمل خانواده فسفولیپاز A2 (PLA2) آراشیدونیک اسیدهای متصل به غشا از بخش فسفولیپیدی جدا و در سلول آزاد می‌شوند و سپس توسط آنزیم COX-2 ابتدا به پروستاگلاندین H2 و این پروستاگلاندین توسط آنزیم‌های دیگر به سایر انواع پروستاگلاندین‌ها تبدیل می‌شود که در مورد PGE2، آنزیم پروستاگلاندین E سنتاز این کار را انجام می‌دهد [۱۹].

اهمیت عملکرد COX-2 در شرایط سرطان کولورکتال تا جایی چشمگیر است که بسیاری از محققین تلاش دارند تا از مهارکننده‌های COX-2 اعم از غیراختصاصی مانند داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAID) و مهارکننده‌های اختصاصی (COXIB) برای کنترل سرطان کولورکتال (شکل ۱) استفاده نمایند [۲۰] که این موضوع COX-2 را یک هدف مهم بالینی برای مداخلات دارویی می‌سازد [۹] به طور کلی در فرایند کارسینوز دستگاه گوارش اعم از معده، روده بزرگ و

چرخه سلولی فرآیند سلولی دیگری است که COX-2 در سرطان کولورکتال آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به این صورت که COX-2 منجر به افزایش درون سلولی سیکلین D1 می‌شود که این پروتئین گذر از فاز G1 به S را کنترل می‌نماید. مسیر دومی که در چرخه سلولی توسط COX-2 می‌تواند تحت تأثیر قرار بگیرد، مسیر MAPK است. در واقع تحریک فعالیت EGFR توسط PGE2، سبب فعال شدن MAPKs می‌شود که از واسطه‌های مهم پیشرفت چرخه سلولی می‌باشد [۳۳].

هم‌چنین PGE2 با افزایش تحریک بیان ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ (MMP-2) و ۹ (MMP-9) باعث افزایش و القا متاستاز و مهاجرت سلولی می‌شود. این دو ماتریکس متالوپروتئیناز که به ترتیب با نام‌های ژلاتیناز A و ژلاتیناز B نیز شناخته می‌شوند، با نقش کلاژنازی خود، نقش عمده‌ای در متاستاز سلول‌های سرطانی ایفا می‌کنند [۳۴]. به علاوه، PGE2 به واسطه MMP-2 و MMP-9 پروتئین اتصالی کادهرین اپیتلیالی (E-کادهرین) را مهار می‌نماید. مهار E-کادهرین سبب کاهش اتصال سلول‌های سرطانی می‌شود که مسیر دیگر افزایش و القا متاستاز این سلول‌ها به واسطه‌ی عملکرد COX-2 می‌باشد [۳۵].

تأثیر سیکلواکسیژناز-۲ بر NF-κB

فاکتور هسته‌ای κB یا NF-κB اسمی اختصاصی برای فاکتورهای رونویسی دایمری مختلفی است که به طور معمول به صورت دوتایی در سیتوپلاسم دیده می‌شوند. یکی از مهم‌ترین هتروداایمرهای NF-κB از ترکیب p65 (RelA) و p50 (NF-κB1) تشکیل شده است [۳۷، ۳۶]. در واقع هتروداایمرهای این فاکتور رونویسی به‌عنوان یکی از اولین پاسخ‌دهنده‌ها به استرس‌های سلولی عمل می‌کند و نقش بسیار مهمی در التهابات و سرطان‌زایی با فعال کردن پروتئین‌های پایین‌دستی خود از جمله COX-2 ایفا می‌کند [۳۸]. برای مثال یکی از مسیرهای فعال شدن COX-2، القای اتصال p50/p65 توسط اینترلوکین-۱ بتا و فاکتور نکروز توموری آلفا، به محل اتصال در پروموتور ژن PTGS2 است که این فرآیند نیاز به حضور کمک فعال‌کننده p300 دارد [۳۹]. در واقع این فاکتور رونویسی در چند مسیر سرطانی و پیش سرطانی ایجاد التهاب، مهار آپوپتوز، تکثیر سلولی و متاستاز نقش دارد که می‌تواند منجر به بدخیمی، آغاز ایجاد تومور و مقاومت دارویی به‌ویژه در سرطان کولورکتال شود [۴۰]. در نتیجه هدف قرار دادن NF-κB می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای سرطان کولورکتال مطرح گردد [۴۱]. حضور عوامل التهابی در سطح سلول‌های کولورکتال و اتصال به

[۲۶]. در واقع این سرطان در میان مردان ایرانی سومین و در جمعیت زنان ایرانی چهارمین سرطان رایج است. در سال ۱/۲۳ میلیون نفر در جهان به سرطان کولورکتال مبتلا می‌شوند و میزان مرگ و میر آن سالانه ۳۹۴۰۰۰ نفر است [۴]. کشورهای مرکزی اروپا بالاترین میزان مرگ و میر سالانه در اثر سرطان کولورکتال با نسبت میانگین مردان ۲۰/۳ و ۱۲/۱ در هر صد هزار نفر را دارند [۲۷]. هم‌چنین این میزان در مردان و زنان ایرانی به ترتیب ۸/۲ و ۷/۰ در هر صد هزار نفر می‌باشد [۴].

عواملی هم‌چون سن، فاکتورهای محیطی و ژنتیک نقش مهمی در پیشرفت سرطان کولورکتال دارند. یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر در این سرطان سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به آن است. سابقه‌ی ابتلا به سرطان کولورکتال در افراد درجه یک، باعث افزایش ۲۰ درصد احتمال ابتلا به این سرطان می‌شود. فاکتورهایی هم‌چون جنسیت، بیماری‌های التهابی روده، چاقی مزمن، عدم فعالیت بدنی، دیابت، سیگار کشیدن و رژیم غذایی نامناسب از عوامل بسیار مؤثر در ایجاد سرطان کولورکتال هستند [۲۸].

از مجموعه‌ی فاکتورهای ژنتیکی مؤثر در سرطان کولورکتال افزایش بیان COX-2 می‌باشد. افزایش بیان COX-2 در سرطان‌های دستگاه گوارش می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده سرطان مطرح گردد. بیان COX-2 در سرطان‌های دستگاه گوارش اهمیت دارد زیرا پروستاگلاندین‌های حاصل از فعالیت آنزیمی این پروتئین تکثیر تومور، مهار آپوپتوز، القای رگ‌زایی و متاستاز را تحریک می‌نمایند و هم‌چنین در تهاجم تومور و مهار سیستم ایمنی دخالت دارند [۲۹]. در واقع مسیر سیگنالی COX-2/PGE2 باعث ایجاد ریز محیط توموری التهابی می‌شود که به رشد تومور کمک می‌کند [۳۰].

رگ‌زایی یکی از مسیرهایی است که COX-2 در محیط‌های سرطانی افزایش می‌دهد [۳۱]. پروستاگلاندین‌ها تنظیم‌کننده‌های کلیدی رگ‌زایی در سرطان و بیماری‌های التهابی می‌باشند. فاکتورهای مختلفی هم‌چون فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF)، گیرنده‌های فاکتورهای رشد و گیرنده‌ی TGF-β (Aik5) در فرآیند رگ‌زایی و القا آن نقش کلیدی دارند. برای مثال VEGF تقریباً در تمام مراحل شکل‌گیری رگ جدید نقش کلیدی ایفا می‌کند. پروستاگلاندین‌ها به ویژه PGE2 باعث افزایش بیان و عملکرد این گروه از فاکتورهای رشد می‌شوند و به این طریق باعث تحریک رگ‌زایی در محیط‌های توموری می‌گردند [۳۲].

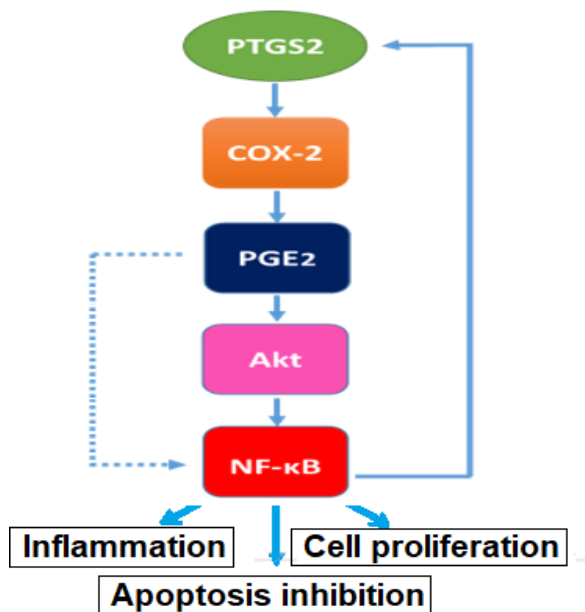
افزایش بیان NF- κ B اعمال می‌نماید [۴۵]. در واقع در صورت فعال بودن مسیر پیام‌رسانی AKT یک چرخه تنظیمی فیدبک مثبت بین این دو آنزیم ایجاد می‌شود. هر چند PGE2 از طریق مسیرهایی دیگر هم‌چون اینترلوکین-۱۵ یا با واسطه‌ی آنزیم کیناز تنظیم‌کننده مسیر سیگنالی خارج سلولی (ERK)، p65 را غیرفعال و در نتیجه NF- κ B را مهار کند که در این صورت رابطه‌ی بین دو آنزیم به حالت فیدبک منفی تغییر می‌کند [۴۶،۴۷]. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثر COX-2 بر مسیر NF- κ B در سرطان کولورکتال بسته به واسطه‌ای که بین این دو آنزیم نقش ایفا می‌کند متغیر بوده و از فیدبک منفی به فیدبک مثبت می‌تواند تغییر حالت دهد.

تأثیر سیکلواکسیژناز-۲ بر β -کاتنین

مسیر دیگری که توسط COX-2 فعال می‌شود و منجر به تکثیر سلولی در سلول‌های سرطان کولورکتال می‌گردد، مسیر β -کاتنین است. بتاکاتنین اولین بار به عنوان بخشی از اتصالات سلولی کشف شد [۴۸] که به همراه لیگاند Wnt سبب فعال شدن مسیرهای سیگنالی مختلف می‌گردد [۴۹]. پروتئین β -کاتنین به عنوان یک فعال‌کننده رونویسی در ایجاد سرطان نقش دارد [۵۰]. مسیر سیگنالی β -کاتنین تنظیم مهاجم سلولی، مهاجرت و تکثیر سلولی را در شروع و پیشرفت سرطان کولورکتال به عهده دارد. ژن β -کاتنین در بیش از نیمی از مبتلایان به سرطان کولورکتال دچار جهش شده است [۵۱]. پروستاگلاندین E2 حاصل از فعالیت سیکلواکسیژناز به عنوان یک لیگاند عمل کرده که منجر به فعال شدن مسیر سیگنالی β -کاتنین می‌گردد [۵۲]. در زمان نبود PGE2، کمپلکسی شامل آکسین و GSK-3 β سبب فسفریلاسیون و به دنبال آن بویکوئیتینه شدن و تخریب β -کاتنین می‌گردند. با اتصال PGE2 به گیرنده خود تحت عنوان EP2، که یک گیرنده جفت شده با G پروتئین است، منجر به جدا شدن زیرواحد آلفا از G-پروتئین می‌شود که این زیرواحد با اتصال به آکسین منجر به جداسازی GSK-3 β از کمپلکس مهار آکسین-بتاکاتنین می‌شود. زیرواحدهای بتا و گامای G-پروتئین نیز با فعال کردن مسیر سیگنالی PI3K-PDK1-Akt سبب فسفریلاسیون و غیرفعال شدن GSK-3 β می‌گردد. این وقایع منجر به پایداری β -کاتنین و انتقال آن به هسته می‌شود که در این جا β -کاتنین به همراه فاکتورهای رونویسی Tcf و LEF منجر به بیان ژن‌هایی می‌شوند که سبب رشد سلولی می‌گردند (شکل ۳).

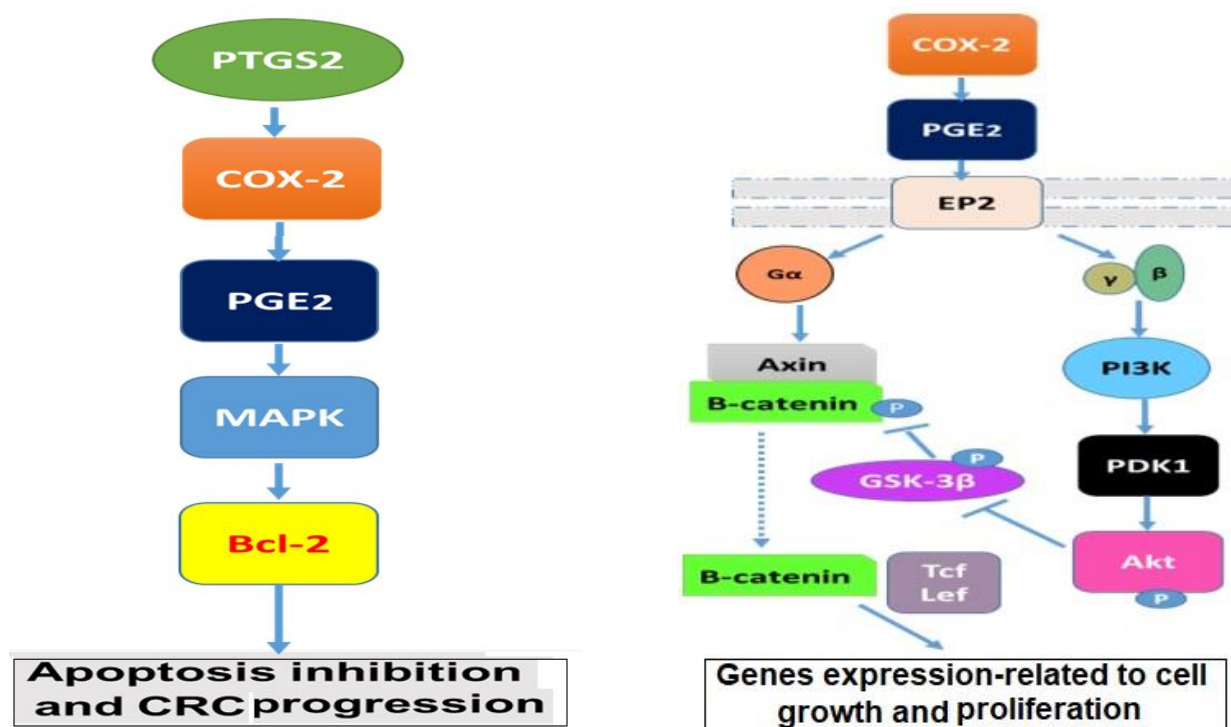
گیرنده سطح سلولی منجر به غیر فعال شدن مهارکننده NF- κ B در سیتوپلاسم شده و NF- κ B آزاد شده به هسته سلول رفته و منجر به افزایش بیان ژن‌های دخیل در پیشرفت سرطان کولورکتال می‌گردد [۴۲]. از آنجایی که ژن PTGS2 نیز یکی از اهداف NF- κ B می‌باشد، در نتیجه افزایش فعالیت NF- κ B در سرطان کولورکتال منجر به افزایش بیان COX-2 و به دنبال آن افزایش بیان PGE2 می‌گردد.

در مجموع، ارتباطات بین NF- κ B و COX-2 یک ارتباط تنظیمی مستقیم دو جانبه است. در واقع همان‌طور که NF- κ B رونویسی PTGS2 را افزایش می‌دهد، در مقابل COX-2 نیز سبب افزایش بیان NF- κ B می‌شود. برای مثال PGE2 و آنالوگ‌های آن فعالیت رونویسی ذاتی زیرواحد p65 را فعال می‌کند [۴۳]. هم‌چنین PGE2 به طور قوی همراه با سیتوکین‌های التهابی و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) سبب القا NF- κ B می‌شود [۳۶]، که این القا می‌تواند توسط فعال‌سازی پروتئین کیناز B (PKB یا AKT) انجام شود [۴۴]. در واقع AKT از طریق تأثیر بر زیر واحد p65 سبب فعال‌سازی NF- κ B (شکل ۲) می‌گردد [۴۵].



شکل ۲. مسیر فعال‌سازی سیگنالی NF- κ B توسط COX-2؛ پروستاگلاندین-E2 حاصل از عملکرد COX-2 سبب فعال شدن Akt می‌گردد. پروتئین Akt نیز سبب فعال‌سازی NF- κ B شده که منجر به تکثیر سلولی، التهاب و مهار آپوپتوز در سلول‌های سرطان کولورکتال می‌گردد.

پروستاگلاندین-E2 عملکردهای مختلفی در سرطان از جمله القا رشد سلولی در مقابل کاهش مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ایفا می‌کند. برخی از محققین بر این باورند که PGE2 عملکرد ضد آپوپتوزی و انکوژنی خود را از طریق



شکل ۴. نقش COX-2 در القا بیان Bcl-2 و مهار آپوپتوز؛ پروستاگلاندین-E2 حاصل از فعالیت COX-2 سبب فعال شدن مسیر MAPK می‌گردد. این کیناز سبب القای بیان Bcl-2 می‌شود که این امر منجر به مهار آپوپتوز و پیشرفت سرطان کولورکتال می‌گردد.

شکل ۳. فعال سازی β -کاتنین توسط پروستاگلاندین E2؛ به‌دنبال اتصال PGE2 به گیرنده زیرگروه ۲ خود (EP2) در سطح غشا، اثر مهاری GSK-3 β و آکسین از روی β -کاتنین برداشته و در پی آن β -کاتنین فعال وارد هسته شده و منجر به فعال سازی ژن های مرتبط با رشد و تکثیر سلولی می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری

به این دلیل که COX-2 یک پروتئین القا پذیر التهابی است، فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های مختلف بر سطح بیان آن مؤثرند. در پی آن به واسطه‌ی فاکتورهای التهابی که تولید می‌کند، در فعال کردن مسیرهای سیگنالی مختلفی نقش دارد که اکثر این مسیرها بر سرطان کولورکتال مؤثرند. پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌های حاصل از فعالیت COX-2 به خصوص PGE2 باعث جلوگیری از آپوپتوز، افزایش تکثیر سلولی و سایر عوامل بدخیمی می‌شوند. در واقع آثار COX-2 با واسطه‌ی مسیرهای سیگنالی مختلفی انجام می‌شود. از مسیرهای مهمی که COX-2 در سرطان کولورکتال به طور مستقیم تحت تأثیر قرار می‌دهد می‌توان به مسیرهای مرتبط با β -کاتنین و NF- κ B اشاره کرد.

سیکلوآکسیژناز-۲ سبب فعال شدن NF- κ B با افزایش فسفریلاسیون p65 شده و انتقال هسته‌ای آن می‌شود. به این واسطه رشد و تکثیر سلولی در سرطان کولورکتال افزایش می‌یابد. همچنین از طریق افزایش بیان Bcl-2 آپوپتوز را در سرطان کولورکتال مهار می‌کند. در واقع COX-2 با فعال کردن مسیر MAPK بر Bcl-2 و در نتیجه آپوپتوز و کارسینوزن سلول‌های سرطانی تأثیر می‌گذارد.

نقش سیکلوآکسیژناز-۲ در القا بیان Bcl-2 و مهار آپوپتوز

از تنظیم خارج شدن آپوپتوز در اکثر انواع سرطان‌ها مشاهده شده است و سبب رشد پایدار تومور، بقا در زمان متاستاز و مقاومت درمانی می‌گردد. به عبارت دیگر سازگاری ضد آپوپتوزی، یک گام مهم در شروع و پیشرفت سرطان کولورکتال است. با پیشرفت سرطان کولورکتال از مرحله آدنوما به کارسینوما، تجمعی از تغییرات که منجر به فرار از آپوپتوز می‌شود در سلول مشاهده می‌گردد. افزایش آستانه آپوپتوز، کارایی شیمی‌درمانی را نیز مختل می‌کند [۵۳]. پروتئین Bcl-2 یک فاکتور ضد آپوپتوزی است که در ایجاد سرطان‌های مختلف نقش دارد [۵۴]. پروتئین COX-2 از طریق فعال‌سازی Bcl-2 سبب مهار آپوپتوز و پیشرفت سرطان می‌گردد. پروستاگلاندین-E2 سبب فعال شدن مسیر MAPK می‌گردد. این مسیر سبب القای بیان Bcl-2 می‌شود که این امر منجر به مهار آپوپتوز و پیشرفت سرطان کولورکتال می‌شود (شکل ۴).

- 2015; 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/643020>
 PMID:25685149 PMCID:PMC4312646
- [5] Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 11-21.
<https://doi.org/10.1038/35094017>
 PMID:11900248
- [6] Rouzer CA, Marnett LJ. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways. *Chem Rev* 2011; 111: 5899-5921.
<https://doi.org/10.1021/cr2002799>
 PMID:21923193 PMCID:PMC3191732
- [8] Su CW, Zhang Y, Zhu YT. Stromal COX-2 signaling are correlated with colorectal cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 107: 33-38.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.08.010>
 PMID:27823649
- [7] Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 387-437.
<https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3>
 PMID:15317910
- [9] Obermoser V, Baecker D, Schuster C, Braun V, Kircher B, Gust R. Chlorinated cobalt alkyne complexes derived from acetylsalicylic acid as new specific antitumor agents. *Dalton Trans* 2018; 47: 4341-4351.
<https://doi.org/10.1039/C7DT04790H>
 PMID:29492489
- [10] Nuñez F, Bravo S, Cruzat F, Montecino M, De Ferrari GV. Wnt/β-catenin signaling enhances cyclooxygenase-2 (COX2) transcriptional activity in gastric cancer cells. *PLoS One* 2011; 6: e18562.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018562>
 PMID:21494638 PMCID:PMC3071840
- [12] Kim SH, Ahn BK, Paik SS, Lee KH. Cyclooxygenase-2 expression is a predictive marker for late recurrence in colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018.
<https://doi.org/10.1155/2018/7968149>
 PMID:30034467 PMCID:PMC6035850
- [11] Zahedi T, Colagar AH, Mahmoodzadeh H. PTGS2 over-expression: a colorectal carcinoma initiator not an invasive factor. *Rep Biochem Mol Biol* 2021; 9: 442.
<https://doi.org/10.52547/rbmb.9.4.442>
 PMID:33969138 PMCID:PMC8068447
- [13] Rojas A, Gueorguieva P, Lelutiu N, Quan Y, Shaw R, Dingleline R. The prostaglandin EP1 receptor potentiates kainate receptor activation via a protein kinase C pathway and exacerbates status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2014; 70: 74-89.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.004>
 PMID:24952362 PMCID:PMC4130787
- [14] Pozzi A, Yan X, Macias-Perez I, Wei S, Hata AN, Breyer RM, et al. Colon carcinoma cell growth is associated with prostaglandin E2/EP4 receptor-evoked ERK activation. *J Biol Chem* 2004; 279: 29797-29804.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M313989200>
 PMID:15123663
- [15] Wang D, Mann JR, Dubois RN. The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2005; 128: 1445-1461.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.080>
 PMID:15887126
- [17] Zhu Y, Zhu M, Lance P. IL1β-mediated stromal COX-2 signaling mediates proliferation and invasiveness of colonic epithelial cancer cells. *Exp Cell Res* 2012; 318: 2520-2530.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.07.021>
 PMID:22884582
- [18] Zhu Y, Hua P, Lance P. Cyclooxygenase-2 expression and prostanoid biosynthesis reflect clinical phenotype in human colorectal fibroblast strains. *Cancer Res* 2003; 63: 522-526.
- [19] Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol* 2006; 119: 229-240.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.01.016>
 PMID:16540375

در نهایت یکی از مسیرهای بسیار مهم در سرطان کولورکتال، مسیر سیگنالی WNT است که COX-2 نیز نقش بسیار مهمی در فعال کردن این مسیر ایفا می‌کند. بتا کاتین که به طور طبیعی توسط لیگاند WNT فعال می‌گردد، می‌تواند توسط Gα آزاد شده توسط اتصال PGE2 به گیرنده EP2 نیز فعال شود. همچنین PGE2 باعث پایداری و انتقال β-کاتین به هسته می‌گردد. نتیجه فعال شدن این مسیر سیگنالی انتقال این پروتئین، ایجاد تومور و پیشرفت آن است.

همه این موارد نشان می‌دهد که COX-2 مسیرهای سیگنالی مختلفی را که در ایجاد و پیشرفت سرطان کولورکتال نقش دارند کنترل می‌کند. بنابراین هدف قرار دادن COX-2 می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمانی برای درمان سرطان کولورکتال مطرح گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از طرح محقق پسا دکتری مصوب کار گروه اعتلای علوم پایه معاونت پژوهش و فناوری وزارت علوم، تحقیقات و فناوری در سال ۱۳۹۹ (با کد: BSRF-bio-399-1) در گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه مازندران می‌باشد. بدین‌وسیله از همه همکارانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر می‌گردد.

مشارکت و نقش نویسندگان

دکتر اباصلت حسین‌زاده کلاگر: طراحی مطالعه، ویرایش مقاله و نظارت بر پیشرفت طرح، عبدالوهاب مشتاقیان: نویسنده مقاله و رسم شکل، دکتر طاهره زاهدی: نگارش قسمتی از مقاله، ویرایش مقاله، رسم شکل و بررسی چهارچوب مقاله و ایجاد تغییرات تغییرات مناسب در چهارچوب نگارشی و علمی مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
<https://doi.org/10.3322/caac.20073>
 PMID:20610543
- [2] Soheilifar MH, Izadi F, Amini R, Saidijam M. Co-regulatory Network of Transcription Factors and miRNAs in Colorectal Cancer Pathogenesis. *Iran J Med Sci* 2020; 45: 395.
- [3] Soheilifar MH, Moshtaghian A, Maadi H, Izadi F, Saidijam M. BMI1 roles in cancer stem cells and its association with microRNAs dysregulation in cancer: Emphasis on colorectal cancer. *Int J Cancer Manag* 2018; 11.
<https://doi.org/10.5812/ijcm.82926>
- [4] Dolatkah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Asvadi Kermani I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in Iran: molecular epidemiology and screening strategies. *J Cancer Epidemiol*

- [35] Liu B, Shi ZL, Feng J, Tao HM. Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis in human osteosarcoma cell line MG-63 via down-regulation of PI3K/Akt. *Cell Biol Int* 2008; 32: 494-501. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2007.10.008> PMID:18078766
- [16] Wang D, DuBois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 181-193. <https://doi.org/10.1038/nrc2809> PMID:20168319 PMID:PMC2898136
- [36] Poligone B, Baldwin AS. Positive and negative regulation of NF- κ B by COX-2: roles of different prostaglandins. *J Biol Chem* 2001; 276: 38658-38664. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106599200> PMID:11509575
- [37] Khatami SS, Tavakoli F, Bagheri H, Salarinia R, Hesari A, Ghasemi F. Effects of fibromodulin protein expression on NF κ B and TGF β signaling pathways in liver cancer cells. *Koomesh* 2020; 22: 529-533. (Persian). <https://doi.org/10.29252/koomesh.22.3.529>
- [38] Spehlmann ME, Eckmann L. Nuclear factor-kappa B in intestinal protection and destruction. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 92-9. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328324f857> PMID:19528876
- [39] Al-Ashy R, Chakroun I, El-Sabban M, Homaidan FR. The role of NF- κ B in mediating the anti-inflammatory effects of IL-10 in intestinal epithelial cells. *Cytokine* 2006; 36: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2006.10.003> PMID:17161612
- [40] Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-(kappa) B and REL proteins: Evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Ann Rev Immunol* 1998; 16: 225. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.225> PMID:9597130
- [41] Soleimani A, Rahmani F, Ferns GA, Ryzhikov M, Avan A, Hassanian SM. Role of the NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *Gene* 2020; 726: 144132. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144132> PMID:31669643
- [42] Sun P, Quan JC, Wang S, Zhuang M, Liu Z, Guan X, et al. lncRNA-PACER upregulates COX-2 and PGE2 through the NF- κ B pathway to promote the proliferation and invasion of colorectal-cancer cells. *Gastroenterol Rep* 2021; 9: 257-268. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaa060> PMID:34316376 PMID:PMC8309685
- [43] Rossi A, Kapahi P, Natoli G, Takahashi T, Chen Y, Karin M, Santoro MG. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of I κ B kinase. *Nature* 2000; 403: 103-108. <https://doi.org/10.1038/47520> PMID:10638762
- [44] Sheng H, Shao J, Washington MK, DuBois RN. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 18075-18081. <https://doi.org/10.1074/jbc.M009689200> PMID:11278548
- [45] Madrid LV, Wang CY, Guttridge DC, Schottelius AJ, Baldwin Jr AS, Mayo MW. Akt suppresses apoptosis by stimulating the transactivation potential of the RelA/p65 subunit of NF- κ B. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 1626-1638. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.5.1626-1638.2000> PMID:10669740 PMID:PMC85346
- [46] Ye Y, Wu W, Shin V, Bruce I, Wong B, Cho C. Dual inhibition of 5-LOX and COX-2 suppresses colon cancer formation promoted by cigarette smoke. *Carcinogenesis* 2005; 26: 827-834. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi012> PMID:15637091
- [47] Gomez PF, Pillinger MH, Attur M, Marjanovic N, Dave M, Park J, et al. Resolution of inflammation: prostaglandin E2 dissociates nuclear trafficking of individual NF- κ B subunits (p65, p50) in stimulated rheumatoid synovial fibroblasts. *J Immunol* 2005; 175: 6924-6930. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6924> PMID:16272352
- [48] Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates
- [20] Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc Δ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-809. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81988-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81988-1) PMID:8945508
- [21] Gurram B, Zhang S, Li M, Li H, Xie Y, Cui H, et al. Celecoxib conjugated fluorescent probe for identification and discrimination of cyclooxygenase-2 enzyme in cancer cells. *Anal Chem* 2018; 90: 5187-5193. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b05337> PMID:29587478
- [22] Raj V, Bhadauria AS, Singh AK, Kumar U, Rai A, Keshari AK, et al. Novel 1, 3, 4-thiadiazoles inhibit colorectal cancer via blockade of IL-6/COX-2 mediated JAK2/STAT3 signals as evidenced through data-based mathematical modeling. *Cytokine* 2019; 118: 144-159. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.026> PMID:29580751
- [23] Mortezaee K. Human hepatocellular carcinoma: Protection by melatonin. *J Cell Physiol* 2018; 233: 6486-6508. <https://doi.org/10.1002/jcp.26586> PMID:29672851
- [24] Dannenberg AJ, Lippman SM, Mann JR, Subbaramaiah K, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: pharmacologic targets for chemoprevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 254-266. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.112> PMID:15637389
- [25] Mutoh M, Watanabe K, Kitamura T, Shoji Y, Takahashi M, Kawamori T, et al. Involvement of prostaglandin E receptor subtype EP4 in colon carcinogenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 28-32.
- [26] Ashraf A, Ashoorian Y, Habibi M, Nejatfar F, Esmaili Delshad MS, Samimian S, et al. Correlation between the degree and stage of malignancy with environmental factors based on gender and age of patients in colorectal cancer patients. *Koomesh* 2022; 24: 118-127. (Persian).
- [27] Miladinov-Mikov M. Colorectal cancer epidemiology. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-781. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.014> PMID:20116997
- [28] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients* 2019; 11. <https://doi.org/10.3390/nu11010164> PMID:30646512 PMID:PMC6357054
- [29] Hu D, Zhang M, Wang S, Wang Z. High expression of cyclooxygenase 2 is an indicator of prognosis for patients with esophageal squamous cell carcinoma after Ivor L Lewis esophagectomy. *Thoracic Cancer* 2016; 7: 310-315. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12329> PMID:27148416 PMID:PMC4846619
- [31] Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 135-138.
- [30] Sheng J, Sun H, Yu FB, Li B, Zhang Y, Zhu YT. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Int J Med Sci* 2020; 17: 1095. <https://doi.org/10.7150/ijms.44439> PMID:32410839 PMID:PMC7211146
- [32] Zhao Q, Wang C, Zhu J, Wang L, Dong S, Zhang G, Tian J. RNAi-mediated knockdown of cyclooxygenase2 inhibits the growth, invasion and migration of SaOS2 human osteosarcoma cells: a case control study. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 1-9. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-26> PMID:21375766 PMID:PMC3063192
- [34] Qu L, Liu B. Cyclooxygenase-2 promotes metastasis in osteosarcoma. *Cancer Cell Int* 2015; 15: 1-4. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0220-2> PMID:26180515 PMID:PMC4502918
- [33] Regulski M, Regulska K, Prukała W, Piotrowska H, Stanisz B, Murias M. COX-2 inhibitors: a novel strategy in the management of breast cancer. *Drug Discov Today* 2016; 21: 598-615. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.12.003> PMID:26723915

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.082>

PMid:30530050

[53] Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: potential for BH3 mimetics in therapy. *Apoptosis* 2020; 25: 305-320.

<https://doi.org/10.1007/s10495-020-01601-9>

PMid:32335811 PMCID:PMC7244464

[52] Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, Druey KM, Gutkind JS. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin- β -catenin signaling axis. *Science* 2005; 310: 1504-1510.

<https://doi.org/10.1126/science.1116221>

PMid:16293724

[54] Campbell KJ, Tait SW. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol* 2018; 8: 180002

<https://doi.org/10.1098/rsob.180002>

PMid:29769323 PMCID:PMC5990650

with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 1989; 8: 1711-1717.

<https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1989.tb03563.x>

PMid:2788574 PMCID:PMC401013

[49] Stamos JL, Weis WI. The β -catenin destruction complex. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2013; 5: a007898.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007898>

PMid:23169527 PMCID:PMC3579403

[50] Wang B, Li X, Liu L, Wang M. β -Catenin: oncogenic role and therapeutic target in cervical cancer. *Biol Res* 2020; 53: 1-11.

<https://doi.org/10.1186/s40659-020-00301-7>

PMid:32758292 PMCID:PMC7405349

[51] Cheng X, Xu X, Chen D, Zhao F, Wang W. Therapeutic potential of targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer. *Biomed Pharm* 2019; 110: 473-481.

The Role of Cyclooxygenase-2 in Signaling Pathways Promoting Colorectal Cancer

Abasalt Hosseinzadeh Colagar (Ph.D)^{*}, Abdolvahab Moshtaghian (M.Sc), Tahereh Zahedi (Ph.D)^{*}
Department of Molecular and Cell Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

^{*} Corresponding author. +98 11 35302452 ahcolagar@umz.ac.ir zahedi.tahereh@gmail.com Received: 21 Aug 2022; Accepted: 10 Jan 2023

Introduction: Colorectal cancer is one of the most common cancers in the world. Various factors are involved in the development and progression of this disease. One of these agents is cyclooxygenase-2 (COX-2). COX-2 is a product of the PTGS2 gene and converts free arachidonic acid to prostaglandins. COX-2 is not naturally expressed in most normal cells. Noticeably, the increased expression of COX-2 has been observed in chronic inflammatory diseases and various cancers. COX-2 promotes colorectal cancer through various signaling pathways. COX-2 plays its role in colorectal cancer by induction of Bcl-2 expression, and β -catenin pathway activation, and leads to translocate of the NF- κ B from the cytoplasm to the nucleus. NF- κ B transcription factor plays an important role in physiological processes such as cell proliferation, cell death, and inflammation. Deregulation of NF- κ B and its impact on the signaling pathway play a critical role in the development and progression of colorectal cancer. Another factor that plays a role in the development and progression of colorectal cancer is the β -catenin gene. Mutations in the β -catenin gene have been found in more than half of colorectal cancer patients. Bcl-2 is also known as an anti-apoptotic factor in all types of cancers. COX-2 controls all these pathways. Therefore, targeting COX-2 can be proposed as a therapeutic strategy for the treatment of colorectal cancer. The purpose of this review is to investigate the signaling pathways related to COX-2 in colorectal cancer.

Keywords: Cyclooxygenase-2, Prostaglandin E2, Colorectal Cancer, NF- κ B, Bcl-2, β -catenin
