**IMPLICAŢII TERAPEUTICE BENEFICE ALE ANTIINFLAMATOARELOR NESTEROIDIENE ASUPRA TRACTULUI GASTROINTESTINAL: PARADOX SAU REALITATE?**

*Dr. Monica Niţu, medic primar medicină internă, specialist nefrologie*

*Clinica Dialmed, Centrul De Dializă Sema-Parc, Bucureşti*

**Rezumat**

Antiinflamatoarele nesteroidiene **(**AINS), precum Aspirina exercită efecte iritante şi toxice asupra tractului gastrointestinal. Toxicitatea AINS se datorează, în parte, inhibării enzimei ciclooxigenază (COX), ceea ce conduce la inhibarea producerii de prostaglandine citoprotectoare. Dar AINS exercită şi efecte protectoare asupra tractului gastrointestinal. AINS, în mod particular aspirina promit efecte beneficeîn chemoprevenţia cancerului colorectal şi, într-un grad mai mic, şi în prevenţia cancerului esofagian. În ultimii ani s-au acumulat dovezi în ceea ce priveşte rolul AINS în chemoprevenţia tumorală prin mecanism de inducere a apoptozeicolonice. Există dovezi clinice semnificative privind valoarea diclofenaculuiîn tratamentul colicii biliare şi al aspirineisau ibuprofenuluipentru prevenirea formării de calculi biliari. AINS au, de asemenea, potenţial terapeutic in prevenţia bolilor inflamatorii gastrointestinale ale esofagului şi, posibil, ale pancreasului şi ficatului. Într-un procent mai mic, AINS pot exercita un efect terapeutic benefic asupra tulburărilor de motilitate gastro-intestinală, un asemenea efect fiind exercitat de aspirină în sindromul postiradiere. De aici reiese că, în procesele patologice neoplazice, inflamatorii şi de dismotilitate, prostaglandinele exercită un efect deleter. Paradoxul prostaglandinelor, care sunt citoprotectoare dar cu potențial de distrugere celulară, se explică prin originea lor enzimatică. COX1 este exprimată în procesele fiziologice, pe cînd enzima COX2 inductibilă, se exprimă în situaţii patologice.

**Cuvinte cheie:**carcinogeneză esofagiană, carcinogeneză colorectală, apoptoză colonică, dismotilitate gastrointestinală, sindom post-iradiere gastrointestinal.

**Abstract**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as Aspirin, produce irritative and toxic side effects upon the gastrointestinal tract. Their toxicity is due, partially, to the inhibition of cyclooxigenase (COX), wich in turn, leads to the inhibition of cytoprotective prostaglandin synthesis. But NSAIDS exercise protective effects upon the gastrointestinal tract also, especially Aspirin, and promise beneficial effects in the chemoprevention of colorectal cancer and, on a lesser degree, in the prevention of esophageal cancer. Lately, many proofs certifies the role of NSAIDs in the mechanism of apoptosis’s inductionin cancerous colonic cells. Clinic solid proofs support the valuable role of Diclofenac in the treatment of biliary colic, and the role of Aspirin or Ibuprophen in development of biliary lithiasis. NSAIDs have, also, a therapeutic potential in preventing the inflammatory gastro-intestinal diseases of the esophagus and, possibly, those of the pancreas and the liver. In a small percentage, NSAIDs can produce a benefficial effect upon the motility disorders of the gastro-intestinal tract secondary to radiation therapy; such an effect is described for aspirin in the post-radiation syndrome. As a conclusion, in pathologic neoplastic, inflammatory and dismotility syndromes, the prostaglandins produce a deleterious effect. The prostaglandine’s paradox consists in their cytoprotective effect doubled by a potential cell distructive one. COX-1 is expressed in physiologic processes, while COX-2 is inducible, being expressed mostly in pathologic processes.

**Keywords:** esophageal carcinogenesis, colo-rectal carcinogenesis, colonic apoptosis, GI dismotility, gastro-intestinal post-radiation syndrome.

AINS, precum aspirina, exercită efecte iritante şi toxice asupra tractului gastrointestinal. Toxicitatea AINS se datorează, în parte, inhibării enzimei ciclooxigenază (COX), ceea ce conduce la inhibarea producerii de prostaglandine citoprotectoare.

Dar AINS exercită şi efecte protectoare asupra tractului gastrointestinal. AINS, în mod particular aspirina, promit efecte benefice în chemoprevenţia cancerului colorectal şi, într-un grad mai mic, şi în prevenţia cancerului esofagian (Morgan G., Langman MJS.).Cancerul esofagian şi colorectal se dezvoltă lent, consecutiv unei serii de modificări successive, cunoscute sub denumirea de carcinogeneză. PgE2 pare a juca un rol diferit în fiecare stadiu particular al carcinogenezei, deşi trebuie subliniat că procesul carcinogenezei este foarte complex şi implică numeroşi alţi mediatori în afara PgE2.

În ceea ce priveşte carcinogeneza esofagiană, există dovezi că prezenţa anterioară îndelungată a refluxului gastro-esofagian se asociază cu un risc crescut de adenocarcinom esofagian. PgE2pare a juca un rol în întreținerea cercului vicios: reflux- inflamație- scăderea presiunii la nivelul sfincterului esofagian inferior- reflux (Mason J.). Tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian ce are istoric de evoluție îndelungată cu antisecretorii la care să se adauge și AINS apare astfel logic, dar controversat. Originea enzimatică a PgE2 în boala de reflux rămîne a fi identificată, deşi COX-2 pare a fi din punct de vedere logic cea mai probabilă sursă. Inhibitorii selectivi ai COX-2, precum Celecoxib, Etoricoxib pot fi benefici în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian, în asociere cu tratamentul convențional cu antiacide şi antisecretorii. În plus, ruperea cercului vicios al PgE2 ar putea reduce riscul apariţiei esofagului Barret şi al adenocarcinomului. Leziunea tip esofag Barret se asociază cu o producţie exagerată de COX-2 (Fu S., Ramanujan KS., Shirvani VN.). Rolul fiziopatologic al COX-2 în esofagul Barret nu este pe deplin înteles, deşi este probabil un marker al riscului crescut de cancer. În cel mai bun caz, expresia crescută a COX-2 se corelează cu sinteza crescută de PgE2  care perpetuează cercul vicios descris anterior. Pînă în prezent nuexistă studii care să evalueze efectele AINS (în special COX-2 selective) în tratamentul pacienților cu esofag Barret.

COX-2este, de asemenea, exprimată excesiv în adenocarcinomul esofagian şi carcinoamele esofagiene cu celule scuamoase (Zinnernam K., Ratnasinghe D.). Din nou, rolul COX-2 nu este pe deplin înteles, dar PgE2 este recunoscută ca un vasodilatator potent. Se poate presupune că PgE2 generată de COX-2 ajută la menținerea vascularizaţiei carcinomului, căruia îi crează condiţii de supravieţuire şi creştere. Astfel, inhibitorii selectivi ai COX-2 ar putea avea un rol benefic la pacienţii diagnosticaţi cu cancer esofagian.

În ceea ce priveşte carcinogeneza colorectală, este dovedit că producţia de COX-2 este exagerată în ţesuturile precanceroase şi canceroase (Morgan G.). Oshima şi colaboratorii au dovedit rolul COX-2 în degenerarea colonică. Ei au încrucişat şoareci purtători ai mutaţiei genei polipozei adenomatoase colonice cu şoareci care aveau o mutaţie a genei COX-2. Şoarecii care aveau 2 gene COX-2 normale au dezvoltat circa 652 de polipi în 10 săptămîni; cei care aveau o singură genă COX-2 normală au dezvoltat circa 224; cei care nu aveau nici o genă activă COX-2 au dezvoltat circa 92 polipi. Aceste date certifică faptul că inhibitorii COX-2 selectivi își îndeplinesc promisiunea acţionând ca şi agenţi chemoprofilactici ai cancerului colorectal; în prezent, se află în derulare trialuri care să evalueze rolul Celecoxib şi Naproxen în cazul sindroamelor precanceroase cunoscute sub denumirea de polipoză adenomatoasă familială (Gottlieb S.).

În ultimii ani, s-au acumulat dovezi în ceea ce priveşte rolul AINS în chemoprevenţia tumorală prin mecanism de inducere a apoptozei. Totuşi, se cunosc puţine date privind mecanismul exact de acţiune al AINS asupra celulelor canceroase colorectale. Un studiu condus de Huang HR., Chai JY., Tarnawsky A. a studiat genele implicate în apoptoză. Prin selectarea unui grup de gene strict legate de o anumită cale metabolică, exprimarea acestor gene particulare în celulele canceroase colonice tratate cu AINS pare să fie tocmai consecinţa activării respectivei căi metabolice. Mai mult, prin comparaţia dintre acțiunea unui inhibitor COX neselectiv cu acţiunea unui inhibitor COX-2 selectiv, se pot decela diferenţele în ceea ce priveşte mecanismul de inducţie a apoptozei caracteristic fiecăruia în parte. Acest studiu a demonstrat că, atît inhibitorul COX nesectiv, cît şi cel AINS COX-2 selectiv a iniţiat apoptoza în celulele Caco-2 prin cel puţin două căi metabolice diferite, una extrinsecă- calea receptorului transmembranar al morţii şi una intrinsecă, cale amitocondrială. Calea transmembranară a apoptozei implică ligandul factorului necrozei tumorale (TNF-α) (Green DR., Strasser A. et al). Acest ligand, odată legat de receptorul transmembranar, declanșează evenimente intracelulare care conduc la moartea celulei canceroase prin activarea capsazelor (cistein-proteaze care clivează grupările aspartat) (Thornberry NA., Nicholson DW.). Studiul amintit demonstrează că AINS induc apoptoza celulelor canceroase Caco-2, prin derepresarea genelor producătoare de ligand al TNF, TNFα putând servi în tratamentul cancerului colorectal în calitate de agent chemoterapeutic adjuvant (Kim DM et al.).

Acelaşi studiu sugerează că AINS activează şi calea mitocondrialăa apoptozei. Această cale intrinsecă este declanşată de obicei de citostatice, de scăderea factorului de creştere, de iradiere. Paşii majori ai acestei căi sunt reprezentaţi de eliberarea citocromului c, care are drept consecinţă creşterea permeabilităţii membranei mitocondriale (Kroemer G., Green DR., Petit PX. et al.).

A existat totuşi o diferenţă majoră între mecanismele de acţiune ale celor 2 tipuri de AINS: deşi ambele tipuri de AINS derepresează genele apoptozei (up-regulation), AINS COX neselectiv (Indometacinul) inhibă, în plus, şi genele anti-apoptoză (down-regulation), în special PIA(proteinele inhibitorii ale apoptozei)- o familie de proteine ce include cel puţin 6 membri şi care inhibă eficient capsazele (Verhagen AM., Deveraux QL. et al.). Aceasta arată că există o diferență între mecanismele prin care atît AINS- COX neselective, cît şi AINS COX-2 selective induc apoptoza şi denotă că, de fapt, COX-1 joacă un rol în exprimarea grupului de gene PIA.

Există dovezi clinice semnificative privind valoarea Diclofenacului în tratamentul colicii biliare şi al aspirineisau ibuprofenuluipentru prevenirea formării de calculi biliari (Laine l).

AINS au, de asemenea, potenţial terapeutic în prevenţia bolilor inflamatorii gastrointestinale ale esofagului şi, posibil, ale pancreasului şi ficatului (Faich G.). Într-un procent mai mic, AINS pot exercita un potenţial terapeutic benefic asupra tulburărilor de motilitate gastrointestinală-un asemenea efect fiind exercitat de aspirină în sindromul postiradiere (Quan H.).

De aici reiese că, în procesele patologice neoplazice, inflamatorii şi de dismotilitate, prostaglandinele pot exercita un efect deleter. Paradoxul prostaglandinelor, care sunt citoprotectoare, dar cu potenţial de distrugere celulară se explică prin originea lor enzimatică. COX1 este exprimată în procesele fiziologice , pe când enzima COX2 inductibilă, se exprimă în situaţii patologice. Efectul benefic al inhibitorilor COX2 selectivi asupra tractului gastrointestinal necesită studii clinice ulterioare.

*Articol primit în aprilie 2011, acceptat în iunie 2011*

**Bibiografie**

1. Deveraux QL., Stennicke HR., Salvessen GS., Reed JC. Endogenous inhibitors of capsases. J ClinImmunol 1999; 19;388-398.

2. Faich G., Ferreira SH., Moncada S., Vane JR. et al. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen and liver.Nature (New Biol) 1991;231:237-9.

3. Fu S., Ramanujan KS., Meltzer SJ., Wilson KT. Expression and localization of inductible nitric oxide synthase and cyclooxigenase-2 in Barret’t esophagus. Gastroenterology 1997; 114(2):A65.

4. Green DR. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. Cell 2000; 102:1-4.

5. Green DR., Reed JC. Mitochondria and apoptosis.Science 1998;281:1309-1312.

6. Gottlieb S. COX-2 inhibitors might be useful in cancer prevention.Br Med J 1999;319:1155.

7. Huang RH., Chai J., Tarnawski S. et al.Identification of specific genes and pathways involved in NSAIDs-induced apoptosis of human colon cancer cells. World J Gastroenterol 2006; 12(40):6446-6452.

8. Laine I. et al. Effects of NSAIDS in the prevention of biliary gallstone formation. Gastroenterol 2000;119:512-521.

9. Kim DM., Koo SY., Jeon K., Kim MJ., Lee J., Hong CY., Jeong S. Rapid induction of apoptosis by combination of flavopiridol and tumor necrosis factor (TNF)-alpha or TNF-related apoptosis-inducind ligand in human cancer cell lines.Cancer Res 2003;63: 621-626.

10. KroemerG.,Reed JC. Mitochondrial control of cell death. Nat Med 2000; 6:512-519.

11. Mason J.; NSAIDs and thro esophagus. Eur J GastroenterolHepatol 1999; 11:369-373

12. Nicholson DW., Thornberry NA:.killer proteases.Trends BiochemSci 1997;22: 299-306.

13**.** Morgan G. Beneficial effects of NSAIDs in the gastrointestinal tract. Eur J GastroenterolHepatol 1999; 11:393-400.

14.Oshima M., Dinchuk JE., Kargman SL., Oshima H., Hancock B., Kwong E. Suppresion of intestinal polyposis in Apc knockout mice by inhibition of cyclooxigenase-2 (COX-2). Cell 1996; 87:803-809.

15**.** Oshima M., Dinchuk JE., Kargman SL., Oshima H., Hancock B., Kwong E. Suppresion of intestinal polyposis in Apc knockout mice by inhibition of cyclooxigenase-2 (COX-2). Cell 1996; 87:803-809.

16. Quan H. et al. Beneficial role of aspirin in motility disorders secondary to radiation therapy. Gastroenterol2005., 129:1210-1224.

17. Ratnesinghe D., Tangrea J., Roth MJ., Dawsey MJ., Hu N., Anver MN., Wang QH., Taylor PR. Expression of cyclooxigenase-2 in human squamous cell carcinoma of the esophagus; an immunohistochemical study. Anticancer Res 1999; 19: 171-174.

18. Shirvani VN., Ouatu-Lascar R., Kaur BS., Omary B., Triadafilopoulos G. Cyclooxugenase 2 expression in Barret’toesophagus and adenocarcinoma.:ex vivo induction by bile salts and acid exposure. Gastroenterology 2000; 118:487-496.

19. Strasser A., O’Connor L., Dixit VM. Apoptosis signaling.Annu Rev Biochem 2000; 69:217-245.

20.Thornberry NA., Lazebnik Y. Capsases:enemies within. Science 1998; 281:1312-1316

21.Verhagen AM., Coulson EJ., Vaux DL. Inhibitor of apoptosis proteins and their relatives: IAPs and other BIRPs. Genome Biol 2001;10:1359-1366.

22.Zimmerman K., Sarbia M., Weber AA., Borchard F., Gabert HE., Schror K. Cyclooxigenase -2 expression in human esophageal carcinoma.Cancer Res 1999;59:198-204.