

Bednarz, Katarzyna, Banaś, Patryk, Sobańska, Natalia, Banasiak, Aleksandra, Teichman, Rafał, Kasprowicz, Jakub, Pierzchała, Jakub Rafał, Abram, Kamila, Adamus, Justyna, Hyjek, Michał. The potential of naproxen and its derivatives in inhibiting the processes of initiation, promotion and progression of cancerogenesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(11):103-108. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.11.013>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40527>  
<https://zenodo.org/record/7238723>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.10.2022. Revised: 20.10.2022. Accepted: 22.10.2022.

## The potential of naproxen and its derivatives in inhibiting the processes of initiation, promotion and progression of cancerogenesis

### Potencjał naproksenu i jego pochodnych w hamowaniu inicjacji, promocji, oraz progresji nowotworzenia

Katarzyna Bednarz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-9577-7039> | [bedn.katarzyna@gmail.com](mailto:bedn.katarzyna@gmail.com)

Patryk Banaś

Szpital Zakonu Bonifratrów pw. Aniołów Stróżów w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0002-6531-6941> | [pa1tryk@gmail.com](mailto:pa1tryk@gmail.com)

Natalia Sobańska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-6384-7514> | [n.sobanska1995@gmail.com](mailto:n.sobanska1995@gmail.com)

Aleksandra Paulina Banasiak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-7293-1451> | [olaabanasiak@gmail.com](mailto:olaabanasiak@gmail.com)

Rafał Teichman

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0001-7853-4879> | [rafalteichman@gmail.com](mailto:rafalteichman@gmail.com)

Jakub Kasprowicz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-0425-1670> | [kasprowicz1996@gmail.com](mailto:kasprowicz1996@gmail.com)

Jakub Rafał Pierzchała

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-8833-8086> | [pierzchalakuba@gmail.com](mailto:pierzchalakuba@gmail.com)

Kamila Abram

SP ZOZ MSWiA w Katowicach im. Sierżanta Grzegorza Załogi w Katowicach

<https://orcid.org/0000-0003-1093-706X> | [abram.kamila@gmail.com](mailto:abram.kamila@gmail.com)

Justyna Adamus

Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie

<https://orcid.org/0000-0002-3957-5149> | [justyna.adamus@onet.eu](mailto:justyna.adamus@onet.eu)

Michał Hyjek

Independent Public Clinical Hospital No.1 in Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-6020-0165> | [m.hyjek17@gmail.com](mailto:m.hyjek17@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** Naproxen is a non-steroidal anti-inflammatory drug mainly used to treat inflammation, pain, and fever of various etiology. Scientific studies conducted over the last five years have shown, that its introduction significantly influenced neoplastic processes in the *in vitro* and *in vivo* studies carried out within cell cultures and animal models.

**Aim of the study:** Our aim was to review the theses, extract and present the influence of naproxen and its derivatives in signaling pathways involved in the initiation, promotion and progression of cancer as well as to indicate potential directions for further research.

**Methods and materials:** We have reviewed the theses in the bibliographic PubMed database, using the keywords: „naproxen”; „naproxen derivatives”; „cancer”; „cancer treatment” „cancer prevention”.

**Results:** In addition to the well-known mechanism of inhibiting COX, there are scientific proofs of the activity of naproxen against other molecules, such as PI3-K (phosphatidylinositol 3-kinase), GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ), NF $\kappa$ B (nuclear transcription factor  $\kappa$ B), MMP ( metalloproteinases), NO (nitric oxide) involved in neoplastic processes.

**Conclusion:** Conclusions drawn from the analysis of specific molecular activities of naproxen and its derivatives against neoplastic processes are promising. However, more preclinical research is needed to confirm the effectiveness, practical applicability and to assess the side effects of the therapy, before starting the clinical trials in humans.

**Keywords:** naproxen; naproxen derivatives; cancer; cancer treatment; cancer prevention

## Abstrakt

**Wprowadzenie:** Naproksen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym stosowanym głównie do leczenia stanów zapalnych, bólu, oraz objawowego leczenia gorączki różnego pochodzenia. W badaniach naukowych przeprowadzonych na przestrzeni ostatnich pięciu lat dowiedziono, że jego zastosowanie w stopniu znacznym wpływało na procesy nowotworzenia w badaniach *in vitro* na hodowlach komórkowych oraz *in vivo* na modelach zwierzęcych.

**Cel pracy:** Celem naszej pracy był przegląd badań naukowych oraz wyodrębnienie i przedstawienie wpływu naproksenu i jego pochodnych na szlaki sygnałowe zaangażowane w inicjację, promocję oraz progresję nowotworów oraz wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań naukowych.

**Materiały i metody:** Dokonaliśmy przeglądu prac badawczych w bibliograficznej bazie PubMed. Zastosowaliśmy słowa klucze: „naproxen”; „naproxen derivatives”; „cancer”; „cancer treatment” „cancer prevention”.

**Wyniki:** Poza znanym mechanizmem polegającym na hamowaniu COX, istnieją badania dowodzące aktywności naproksenu względem innych molekuł, takich jak PI3-K (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu), GSK-3 $\beta$  (kinaza syntazy glikogenu- 3 $\beta$ ), NF $\kappa$ B (jądrowy czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B), MMP (metaloproteinazy), NO (tlenek azotu) zaangażowanych w procesy nowotworzenia.

**Podsumowanie:** Wnioski wysunięte z analizy specyficznych aktywności molekularnych naproksenu i jego pochodnych względem procesów nowotworzenia są obiecujące. Konieczne jest jednak przeprowadzenie większej ilości badań przedklinicznych celem potwierdzenia skuteczności, możliwości praktycznego zastosowania, oraz oceny objawów niepożądanych terapii przed rozpoczęciem badań klinicznych z udziałem ludzi.

**Słowa klucze:** naproxen; naproxen derivatives; cancer; cancer treatment; cancer prevention

## I. Wprowadzenie

Naproksen, inhibitor COX-1 i COX-2 (cyklooksyzogenazy-1 i cyklooksyzogenazy-2), jest jednym z dobrze znanych i powszechnie stosowanych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Wprowadzony do obrotu przez FDA (ang. Food and Drug Administration) w roku 1976, zarejestrowany jest do leczenia objawowego reumatoidalnego zapalenia stawów, niektórych spondyloartropatii, choroby zwyrodnieniowej stawów, ostrej dny moczanowej, ostrych zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, bolesnego miesiączkowania, gorączki różnego pochodzenia, oraz celem uśmierzania łagodnego i umiarkowanego bólu [1]. W literaturze medycznej spotkać się można z doniesieniami o potencjale zastosowaniu tego leku również w chorobie Alzheimera [2], infekcji wirusem SARS-CoV-2 [3] oraz, tak jak innych leków z grupy NLPZ, w leczeniu nowotworów złośliwych. Poza znanym mechanizmem polegającym na hamowaniu COX, istnieją badania dowodzące aktywności naproksenu względem innych molekuł zaangażowanych w procesy nowotworzenia, takich jak PI3-K (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu), GSK-3 $\beta$  (kinaza syntazy glikogenu- 3 $\beta$ ), NF $\kappa$ B (jądrowy czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B), MMP (metaloproteinazy), NO (tlenku azotu). Szeroki zakres badań epidemiologicznych dowodzi, że naproksen, względem innych leków z grupy NLPZ, wykazujących wpływ na COX-2, ma najmniejsze ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [4,5].

Pierwszym etapem karcynogenezy jest inicjacja. Polega ona na wystąpieniu w komórce pojedynczej mutacji spontanicznej, lub indukowanej narażeniem na karcynogen. W warunkach fizjologii, takie uszkodzenie DNA jest wykrywane i naprawiane przez komórkowe systemy naprawcze, natomiast jeśli uszkodzenie jest zbyt poważne- komórka wchodzi na szlak apoptozy. Za proces inicjacji odpowiada mutacja w genach krytycznych, czyli takich które odpowiadają za kontrolę cyklu życiowego, a więc genów regulatorowych, supresorowych czy protoonkogenów. Kolejnym etapem karcynogenezy jest promocja, w której dochodzi do kumulowania się mutacji aktywujących onkogeny i hamujących geny regulatorowe i supresorowe, które nie są naprawiane, co

prowadzi do niekontrolowanego wzrostu i namnażania się komórek nowotworowych oraz ich nieśmiertelności, a w konsekwencji do wzrostu guza. Ostatnim etapem karcynogenezy jest progresja, czyli złośliwienie- nabywanie zdolności do naciekania, angiogenezy i tworzenia się przerzutów [6].

## II. Cel pracy

Celem naszej pracy był przegląd badań naukowych oraz wyodrębnienie i przedstawienie wpływu naproksenu i jego pochodnych na szlaki sygnałowe zaangażowane w inicjację, promocję oraz progresję nowotworów oraz wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań naukowych.

## III. Materiały i metody

Dokonałiśmy przeglądu artykułów naukowych w bibliograficznej bazie PubMed. Zastosowaliśmy słowa klucze: „naproxen”; „naproxen derivatives” „cancer”; „cancer treatment” „cancer prevention”

## IV. Wyniki- opis stanu wiedzy

### IVA. Naproksen i jego pochodne w regulacji szlaków zależnych od COX-1 i COX-2 oraz procesów zapalnych zależnych od cytokin

Przewlekły stan zapalny łączy się z karcynogenezą na różnych jej etapach, w tym inicjacji, promocji konwersji złośliwej i przerzutach [7]. Leki przeciwzapalne od dawna były badane jako kandydaci terapeutyczni w leczeniu i profilaktyce raka. W ciągu ostatnich kilku dekad badania wykazały, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zmniejszają ryzyko rozwoju niektórych rodzajów nowotworów i zmniejszają ich progresję, prawdopodobieństwo nawrotów i stopień złośliwości. Co więcej, w badaniach przedklinicznych odnotowano poprawę wyników podczas łączenia NLPZ z lekami przeciwnowotworowymi. Właściwości przeciwnowotworowe naproksenu (NAP) przypisuje się głównie obniżeniu poziomu prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), głównego produktu kaskady aktywacji obu izoform cyklooksygenazy (COX) (COX1/COX2) [8].

Spadek aktywności PGE<sub>2</sub> w badaniu nad wysoce inwazyjnymi komórkami raka piersi MDA-MB-231, spowodowany inkubacją tych komórek *in vitro* z pochodną '4' nowo zsyntetyzowanych pochodnych naproksenu, skutkowało opóźnieniem całkowitego tempa migracji komórek MDA-MB-231 [9]. Podobne właściwości antymigracyjne zaobserwowano w badaniach z udziałem nanocząsteczki platyny (IV) naproksenu *in vitro* oraz *in vivo* przeprowadzonych na czterech nowotworowych liniach komórkowych, w tym ludzkiego raka płuc (A549), ludzkiego raka jajnika (SKOV-3), mysiego raka okrężnicy (CT-26) i oporną na cisplatynę linię komórkową A549R raka wątroby [10].

Z kolei w eksperymencie *in vivo* na modelach szczurzych, dotyczącym hamowania progresji gruczolaka okrężnicy do gruczolakoraka pod wpływem przerywanej, naprzemiennej terapii aspiryną i naproksemem, zauważono właściwości chemoprewencyjne, spadek proliferacji komórkowej i inwazyjności spowodowanej zmniejszeniem stężenia PGE<sub>2</sub> w środowisku komórek nowotworowych. W tymże badaniu, analiza biomarkerów guza okrężnicy wykazała również, że mediatory prozapalne takie jak IL1β, IL6, IL12, były istotnie skorelowane z hamującym działaniem aspiryny i naproksenu. Te cytokiny, przez swoje mechanizmy immunologiczne, są uznane za główny czynnik progresji nowotworu i złego rokowania [11].

### IVB. Kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) jako potencjalny cel dla naproksenu

Kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) bierze udział w procesach nowotworzenia poprzez hamowanie apoptozy oraz indukcję podziałów komórkowych, zwiększając nieśmiertelność komórek nowotworowych i w konsekwencji potencjalnie wzrostu masy guza.

W badaniu na komórkach raka pęcherza moczowego UM-UC-5 i UMUC-14, wyniki komputerowego profilowania kinaz sugerują, że kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (PI3-K) jest potencjalnym celem dla naproksenu. Dane z testu kinazy, testu wiązania typu pull-down oraz Western Blot ujawniły i potwierdziły, że naproksen bezpośrednio wiąże się z kinazą PI3-K *in vitro* i *ex vivo*, co hamuje jej aktywność, przez zmniejszanie fosforylacji jej kinazy o nazwie Akt. Konsekwencją tego jest wzrost białka polimerazy poli(ADP-rybozy)(PARP) oraz kaspazy 3 oraz kaspazy 7, które m.in. powodują spadek stężenia białka antyapoptycznego Bcl-2, oraz wzrost białka proapoptycznego Bax, w znacznym stopniu indukując śmierć komórek. Jednocześnie, działając za pośrednictwem wzrostu aktywności białka p53, a w konsekwencji p21 (będącym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin), naproksen spowodował spadek stężenia CDK4 (ang. cyclin-dependent kinase 4), oraz cykliny D1, co powodowało zatrzymanie komórek w fazie G1, a w konsekwencji zahamowanie ich namnażania. Ponadto, białko p21 jest w stanie hamować aktywność jądrowego antygeny komórek proliferujących (ang. proliferating cell nuclear antigen – PCNA), który jest czynnikiem indukującym działanie polimerazy DNA, co powoduje zahamowanie replikacji i naprawy łańcucha DNA [12]. Ten mechanizm molekularny, hamujący proliferację komórek nowotworowych, zaobserwowano również w badaniu nad wpływem działania nanocząsteczek naproksenu pokrytych kwasem hialuronowym na komórki raka piersi [9], oraz w badaniu nad mechanizmem

działania naproksenu, powodującym spadek progresji gruczolaka do gruczolakoraka okrężnicy. Dawki naproksenu 200 i 400 ppm hamowały namnażanie komórek gruczolakoraków (łącznie; inwazyjnych oraz nieinwazyjnych) o 23%-71%, a inwazyjnego gruczolakoraka o 53%-88% [11].

Wspomniane badania nie były jedynymi, w których zaobserwowano, że ekspresja antygenu PCNA ulega zmniejszeniu pod wpływem pochodnych naproksenu. W badaniu nad związkami naproksenu uwalniającego siarkowodór i ich aktywnością względem komórek nowotworowych raka okrężnicy zaobserwowano, że HS-NAP (naproksen uwalniający siarkowodór) zmniejsza ekspresję PCNA w komórkach HT-29 (ludzkiej linii raka okrężnicy). Pod tym względem wielkość redukcji masy guza wyniosła od 29%±3% do 74%±4% w zależności od dawki. Dowiedziono również, że HS-NAP powodował zależną od stężenia akumulację komórek HT-29 w fazie G0/G1, podczas gdy mniej komórek znajdowało się w fazach S i G2/M. W tym eksperymencie wysunięto wniosek, że HS-NAP znacząco zwiększył liczbę komórek przechodzących apoptozę z udziałem zmniejszenia aktywności PCNA [13].

Zbliżony mechanizm działania zauważono w badaniu nad nową pochodną naproksenu uwalniającą H<sub>2</sub>S, zwaną S-Ethyl-4-Hydrxybenzodithioate (naproksen-HBTA) i jej zdolnością do zmniejszania cech przerzutowych czerniaka, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Badania kultur komórkowych wykazały, że naproksen-HBTA indukował apoptozę za pośrednictwem kaspazy3 oraz PARP [14]. Podobnie, w pracy oceniającej działanie przeciwnowotworowe serii nowo zsyntetyzowanych pochodnych naproksenu sodowego na ludzkie linie komórkowe raka piersi komórki MCF-7 (słabo inwazyjne) i MDA-MB-231 (wysoc inwazyjne) *in vitro*, okazało się, że obserwowana aktywność hamująca wzrost komórek MDA-MB-231 po traktowaniu pochodną '4' była spowodowana wczesną indukcją apoptozy z udziałem indukcji kaskady kaspaz 3 i 9 [15].

Ponadto, wpływ naproksenu na hamowanie cyklu komórkowego przez cyklidynę D1 stwierdzono w badaniu wykorzystującym pulsacyjne i przerywane dawkowanie erlotynibu i naproksenu, co przypuszczalnie zahamowało w stopniu znacznym rozwój raka pęcherza moczowego w modelu szczurzym wywołanym N-butylo-(4-hydroksybutylo) nitrozoaminą [16].

Wyniki wspomnianych eksperymentów ukazują powtarzalną, konsekwentną aktywność naproksenu i jego pochodnych względem poszczególnych składowych tych samych szlaków molekularnych, co prowadzi do podobnych skutków biologicznych w komórkach nowotworowych. Warto jednak przeprowadzić więcej badań przedklinicznych, oceniających potencjalne działania toksyczne przed rozpoczęciem badań klinicznych z udziałem ludzi.

#### **IVC. Przeciwnowotworowa aktywność naproksenu jako skutek hamowania szlaku GSK-3β (kinazy syntezy glikogenu 3-β)**

Kolejnym mechanizmem przeciwnowotworowym NLPZ, niezależnym od COX, jest hamowanie szlaku GSK-3β. Kinaza GSK-3β jest jednym z głównych składników kompleksu odpowiedzialnego za proteolityczną degradację β-keniny w szlaku sygnalizacyjnym Wnt/β-kenina, ulegającym nadekspresji w komórkach macierzystych niektórych nowotworów. W rzeczywistości, farmakologiczne hamowanie aktywności GSK-3β może prowadzić do zakłócenia działania tego kompleksu oraz stabilizacji β-keniny i aktywacji transkrypcji β-keniny i genów zależnych od TCF (ang. T-cell factor; czynnik transkrypcyjny komórek T). Wykazano, że zakłócenia w degradacji proteolitycznej β-keniny, wywołane hamowaniem GSK3β, mogą powodować akumulację białka p53, co zagraża migracji i przeżyciu komórek raka w mechanizmach opisanych w punkcie IVB.

Powyższy proces oceniano w badaniu aktywności nanocząsteczek naproksenu pokrytych kwasem hialuronowym (S-HA-NAP) względem komórek macierzystych raka piersi MCF-7. Dowiedziono, że naproksen wykazał zmniejszenie żywotności i proliferacji MCF-7 poprzez hamowanie GSK-3β, niezależnie od mechanizmów powiązanych z COX (stwierdzono, że poziomy PGE<sub>2</sub> uwalniane przez komórki MCF-7 nie były znaczące, ponadto wykryto, że traktowanie S-HA-NP nie miało wpływu na tę zmienną). Dane te były skorelowane z wcześniejszymi pracami donoszącymi, że komórki MCF-7 nie są komórkami zależnymi od aktywności PGE<sub>2</sub> i poparli ideę niezależnych od COX mechanizmów przeciwnowotworowych [9].

#### **IVD. Wpływ naproksenu uwalniającego siarkowodór na hamowanie karcynogenezy poprzez inhibicję sygnalizacji NF-κB**

Jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B (NF-κB) odgrywa zasadniczą rolę w regulacji proliferacji komórek, apoptozy i stanu zapalnego, przez co może również wpływać na onkogenezę, przerzuty nowotworów i chemiooporność. NF-κB jest aktywowany m.in. w komórkach nowotworów limfoidalnych, prostaty, trzustki, okrężnicy, odbyticy, wątroby, gruczołów piersiowych, oraz w czerniaku.

W badaniu nad wpływem naproksenu uwalniającego H<sub>2</sub>S *in vitro* oraz *in vivo* w heteroprzeszczepach ludzkich komórek nowotworowych do myszy, zaobserwowano inhibicję szlaku transkrypcyjnego NF-κB, co skutkowało znacznym hamowaniem wzrostu komórek HT-29 (ludzkiej linii komórek raka

okrężnicy). Zmniejszenie masy guza było związane ze spadkiem poziomów NF- $\kappa$ B *in vivo*, oraz hamowaniem wiązania między NF- $\kappa$ B (konkretnie typem p65) a DNA. Wiązanie DNA-NF- $\kappa$ B spadło od 22% $\pm$ 3% do 59% $\pm$ 4% w zależności od stężenia HS-NAP [13].

Tioredoksyna (Trx) to małe białko o aktywności redoks odpowiedzialne za utrzymanie obniżonego poziomu enzymu reduktazy tioredoksyny-1 (TrxR). Inaktywacja TrxR prowadzi do zahamowania proliferacji komórek nowotworowych, jak również zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy.

Równowaga redoks komórek zależna od Trx i TrxR, może wpływać na funkcję NF- $\kappa$ B poprzez regulację jego zdolności do wiązania się z DNA. W badaniu nad HS-NAP, związek ten silnie hamował aktywność TrxR, dlatego przypuszcza się, że system Trx/TrxR może być odpowiednim i uzupełniającym celem w chemioterapii [13].

Pod koniec badania myszy leczone HS-NAP wykazały znaczne zmniejszenie objętości guza w porównaniu z grupą kontrolną o średnio 96% [13].

#### **IVE. Wpływ naproksenu i jego pochodnych na zmniejszenie ruchliwości i inwazyjności komórek nowotworowych przez redukcję stężenia i aktywności MMP (metaloproteinaz macierzy)**

Niezbędnymi etapami procesu przerzutowania są procesy angiogenezy oraz przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej przez enzymy proteolityczne, takie jak metaloproteinazy macierzy (MMP). MMP są powszechnie spotykane w stanach zapalnych i w środowisku komórek nowotworowych. W stopniu znacznym wpływają na wzrost guzów, naciekanie oraz inwazję odległych narządów. Co więcej, MMP pełnią funkcję synergiczną z COX w promowaniu stanu zapalnego. MMP zostały uznane za potencjalne biomarkery diagnostyczne i prognostyczne w wielu typach i stadiach nowotworów [14,10].

Przeprowadzono badania nad właściwościami przeciwprzerutowymi naproksenu-HBTA (nowa pochodna naproksenu uwalniająca H<sub>2</sub>S, o nazwie ang. S-Ethyl-4-Hydrxybenzodithioate; NAP-HBTA) względem komórek czerniaka *in vitro* linii ludzkiej i *in vivo* na modelach mysich. W komórkach czerniaka ekspresji ulega wiele różnych typów MMP, takich jak MMP-1, MMP-2 i MT1-MMP, które odgrywają zasadniczą rolę w tworzeniu mimikry naczyniowej oraz MMP-13, która sprzyja inwazji i przerzutom. W homogenacie komórek czerniaka uzyskanych z myszy leczonych NAP-HBTA, stwierdzono znaczną redukcję białek MMP-2 i MMP-13 w porównaniu z myszami kontrolnymi (które nie były poddawane terapii NAP-HBTA) [14].

Podobną zależność zaobserwowano w badaniu nad enkapsulowanymi w albuminie nanocząsteczkami kompleksów naproksenu platyny (IV) i ich aktywnością względem nowotworowych linii komórkowych *in vitro* i *in vivo*. Wykazano, że wspomniana pochodna naproksenu zmniejszała migrację komórek guza przez hamowanie aktywności MMP-9 [10].

#### **IVF. Wpływ naproksenu i jego pochodnych na nowotworzenie poprzez hamowanie produkcji iNO**

Tlenek azotu (NO) jest ważnym mediatorem prozapalnym. Liczne dowody naukowe wskazują, że nadmierna produkcja NO w tkankach guza może sprzyjać rozwojowi stanu zapalnego i ostatecznie prowadzić do zapalnego uszkodzenia tkanki, oraz stymulować wzrost i migrację guza poprzez indukowanie proliferacji komórek, zmniejszanie nadzoru immunologicznego i promowanie angiogenezy.

We wspomnianym już badaniu skuteczności działania związku naproksenu platyny (IV) na hamowanie rozwoju nowotworu, wykazano zmniejszoną produkcję NO, co sprzyja wzmocnieniu zdolności przeciwnowotworowej i zmniejszeniu toksyczności. Warto jednak przeprowadzić testy oceniające intensywność tych procesów [10].

#### **V. Podsumowanie**

W omówionych badaniach naukowych dowiedziono, że naproksen i jego pochodne wpływają na procesy kancerogenezy w mechanizmach zależnych od COX-1 i COX-2, ale również innych molekuł, takich jak PI3-K (kinaza 3-fosfatydyloinozytolu), GSK-3 $\beta$  (kinaza syntazy glikogenu- 3 $\beta$ ), NF $\kappa$ B (jądrowy czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B), MMP (metaloproteinazy), NO (tlenek azotu). Wnioski te są obiecujące, jednak naszym zdaniem konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań przedklinicznych celem potwierdzenia skuteczności, możliwości praktycznego zastosowania oraz oceny objawów niepożądanych takiej terapii przed rozpoczęciem badań klinicznych z udziałem ludzi.

#### **Bibliografia:**

1. Brutzkus JC, Shahrokhi M, Varacallo M. Naproxen. 2022 May 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30247840.

2. Meyer PF, Tremblay-Mercier J, Leoutsakos J, et al.; PREVENT-AD ResearchGroup. INTREPAD: A randomized trial of naproxen to slow progress of presymptomatic Alzheimer disease. *Neurology*. 2019 Apr 30;92(18):e2070-e2080. doi: 10.1212/WNL.0000000000007232. Epub 2019 Apr 5. Erratum in: *Neurology*. 2019 Aug 20;93(8):371. PMID: 30952794; PMCID: PMC6512884.
3. Asadi M, Sayar S, Radmanesh E, et al. Efficacy of naproxen in the management of patients hospitalized with COVID-19 infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *DiabetesMetabSyndr*. 2021 Nov-Dec;15(6):102319. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102319. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34700294; PMCID: PMC8530771.
4. Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Apr;17(2):97-107. doi: 10.1007/s40256-016-0200-5. PMID: 27826802; PMCID: PMC5340840.
5. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086. PMID: 21224324; PMCID: PMC3019238.
6. Bajaj J, Diaz E, Reya T. Stem cells in cancer initiation and progression. *J Cell Biol*. 2020 Jan 6;219(1):e201911053. doi: 10.1083/jcb.201911053. PMID: 31874116; PMCID: PMC7039188.
7. Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer Inflammation and Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Aug 1;10(8):a028662. doi: 10.1101/cshperspect.a028662. PMID: 28778871; PMCID: PMC6071493.
8. Kumar G, Madka V, Singh A, et al. Naproxen inhibits spontaneous lung adenocarcinoma formation in *Kras<sup>G12V</sup>* mice. *Neoplasia*. 2021 Jun;23(6):574-583. doi: 10.1016/j.neo.2021.05.010. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34091121; PMCID: PMC8187931.
9. Espinosa-Cano E, Huerta-Madroñal M, Cámara-Sánchez P, et al. Hyaluronic acid (HA)-coated naproxen-nanoparticles electively target breast cancer stem cells through COX-independent pathways. *MaterSciEng C MaterBiolAppl*. 2021 May;124:112024. doi: 10.1016/j.msec.2021.112024. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33947532.
10. Li L, Chen Y, Wang Q, et al. Albumin-encapsulated Nanoparticles of Naproxen Platinum(IV) Complexes with Inflammation Inhibitory Competence Displaying Effective Antitumor Activities in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2021 Aug 14;16:5513-5529. doi: 10.2147/IJN.S322688. PMID: 34429597; PMCID: PMC8375242.
11. Mohammed A, Janakiram NB, Madka V, et al. Intermittent Dosing Regimens of Aspirin and Naproxen Inhibit Azoxymethane-Induced Colon Adenoma Progression to Adenocarcinoma and Invasive Carcinoma. *CancerPrev Res (Phila)*. 2019 Nov;12(11):751-762. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0312. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31530543; PMCID: PMC6849393.
12. Kim MS, Kim JE, Lim DY, et al. Naproxen induces cell-cycle arrest and apoptosis in human urinary bladder cancer cell lines and chemically induced cancers by targeting PI3K. *CancerPrev Res (Phila)*. 2014 Feb;7(2):236-45. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0288. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24327721; PMCID: PMC3936888.
13. Kodela R, Nath N, Chattopadhyay M, et al. Hydrogen sulfide-releasing naproxen suppresses colon cancer cell growth and inhibits NF- $\kappa$ B signaling. *Drug Des DevelTher*. 2015 Aug 24;9:4873-82. doi: 10.2147/DDDT.S91116. PMID: 26346117; PMCID: PMC4554424.
14. Ercolano G, De Cicco P, Frecentese F, et al. Anti-metastatic Properties of Naproxen-HBTA in a Murine Model of Cutaneous Melanoma. *Front Pharmacol*. 2019 Feb 8;10:66. doi: 10.3389/fphar.2019.00066. Erratum in: *Front Pharmacol*. 2019 Feb 26;10:213. PMID: 30800067; PMCID: PMC6376415.
15. Deb J, Majumder J, Bhattacharyya S, et al. A novel naproxen derivative capable of displaying anti-cancer and anti-migratory properties against human breast cancer cells. *BMC Cancer*. 2014 Aug 7;14:567. doi: 10.1186/1471-2407-14-567. PMID: 25098498; PMCID: PMC4133615.
16. Mohammed A, Miller MS, Lubet RA, et al. Combination of Erlotinib and Naproxen Employing Pulsatile or Intermittent Dosing Profoundly Inhibits Urinary Bladder Cancers. *CancerPrev Res (Phila)*. 2020 Mar;13(3):273-282. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0339. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31818850; PMCID: PMC7060101.