

## Αναστολείς της COX-2: Μία όαση στην έρημο για τη θεραπεία της φωτογήρανσης;

Χατζηκώστα Χ.

Δόκος Χ.

Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ.

Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### Περίληψη

Η έκθεση στην UVA/UVB ακτινοβολία αποτελεί αίτιο εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων στον άνθρωπο όπως είναι η φωτογήρανση, μία μορφή προοδευτικής γήρανσης του δέρματος. Μεταβολές τόσο σε μοριακό όσο και σε επίπεδο έκφρασης γονιδίων συμβάλλουν στην κλινική εκδήλωσή της (ερύθημα, οίδημα, ρυτίδες). Σύμφωνα με μελέτες σε ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα και κυτταρικές σειρές δέρματος ανθρώπου η UV ακτινοβολία επάγει έναν καταρράκτη αντιδράσεων (MMPs, TIMPs, ROS, AP-1, NF-κB). Σε πρόσφατες μελέτες, έχει παρατηρηθεί υπερέκφραση της COX-2, της "σιωπηλής ισομορφής" του ενζύμου COX σε φυσιολογικούς ιστούς. Η υπερέκφραση της COX-2 είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται εντονότερα σε νεοπλάσματα (μαστού και ορθοκολικού τμήματος παχέος εντέρου). Η COX-2 επάγει την παραγωγή PGE2, ενός σημαντικού διαμεσοληβητή της φλεγμονής (φωτοφλεγμονή). Η φωτογήρανση λόγω υπερέκφρασης COX-2 αποτελεί ένα πρόδρομο στάδιο καρκίνου του δέρματος. Έτσι, οι COX-2 αναστολείς προτείνονται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της φωτογήρανσης και την πρόληψη του καρκίνου του δέρματος.

### COX-2 Inhibitors: An Oasis in the Desert of Photoaging Therapeutics?

Hadjicosta C., Dokos C., Mironidou-Tzouveleki M.

### Summary

Exposure to UV radiation (environmental factor) results in the appearance of many pathological conditions. Photoaging is a progressive type of skin aging under the effect of UVA/UVB radiation. Molecular and gene expression alterations contribute to the clinical symptoms of photoaging (erythema, edema, wrinkles). According to studies on histopathogenic findings and human skin-cell cultures, UV radiation induces a cascade of reactions (MMPs, TIMPs, ROS, AP-1, NF-κB) with overexpression of COX-2, a "silent" isoform of COX enzyme in normal tissues. COX-2 induces the production of PGE2, a significant inflammatory mediator (photoinflammation). COX-2 overexpression is observed more intensively in tumors (breast, colorectal), so photoaging is a primary stage of skin cancer. Therefore COX-2 inhibitors are suggested as highly promising therapeutic agents for photoaging and prevention of skin cancer (melanoma).

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • αναστολείς COX-2, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, φωτογήρανση, υπερύθρινη ακτινοβολία.

**KEY WORDS** • COX-2 inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, photoaging, UV radiation.

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Οι μορφολογικές, βιολογικές και βιοχημικές μεταβολές που οδηγούν στη γήρανση του δέρματος προ-

έρχονται από δύο είδη διεργασιών, τις ενδογενείς και τις εξωγενείς.<sup>1,2</sup> Οι ενδογενείς αφορούν τη φυσιολογική άμβλυνση των βιολογικών λειτουργιών, ως επακόλουθο αδυναμίας του οργανισμού να προσαρμοστεί στο μεταβολικό στρες με την πάροδο του χρόνου.<sup>1</sup> Η

αναπόφευκτη απόκλιση των βιολογικών λειτουργιών, συμβαίνει όχι μόνο στο δέρμα και τα όργανα του συνδετικού ιστού, αλλά και σε άλλα οργανικά συστήματα. Οι εξωγενείς διεργασίες εκπροσωπούνται κυρίως από τη φωτογήρανση υπό την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας (UV - ultraviolet radiation) στο δέρμα. Η φωτογήρανση προκαλεί εμφανή πρόωμη γήρανση, ακόμη και σε νεαρά άτομα, αν και οι εκδηλώσεις της είναι εντονότερες σε ήδη φυσιολογικά γερασμένα και ανοικτόχρωμα δέρματα.<sup>2</sup>

Στην εμφάνιση της φωτογήρανσης του δέρματος συντελούν κυρίως μεταβολές σε μοριακό και γενετικό επίπεδο, παρατηρείται δε εντονότερα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται περισσότερο στην ηλιακή ακτινοβολία, όπως το πρόσωπο και η τραχηλική χώρα.<sup>1</sup> Οι κλινικές εκδηλώσεις της περιλαμβάνουν ερύθημα, αυξημένη ευθραστότητα δέρματος, εμφάνιση ρυτίδων, χαλάρωση, μεταβολές στην χρωστική του δέρματος, λιπαρότητα και δερματικές κακοήθειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται ειδικοί φαινότυποι του δέρματος όπως η ακτινική ελάστωση.<sup>1-4</sup>

Μελέτες σε ιστοπαθολογικά παρασκευάσματα έδειξαν ότι μετά από έκθεση στη UV ακτινοβολία, τα κερατινοκύτταρα παρουσιάζουν ατυπία, ειδικότερα στα χαμηλά επιδερμικά στρώματα. Η επιδερμίδα παχύνεται και η επιπέδωση της χοριοεπιδερμικής συμβολής ίσως οδηγεί σε ατροφία του δέρματος (ανάλογη της ποικιλοδερμίας).<sup>1,5</sup> Ο κυτταρικός πληθυσμός στο χόριο αυξάνεται με χαρακτηριστική την προσέλκυση των ουδετερόφιλων που προάγουν την φλεγμονή.<sup>1,2,5</sup> Παράλληλα, παρατηρείται πάχυνση των αγγειακών τοιχωμάτων και μορφολογικές ανωμαλίες των ινοβλαστών.<sup>1,5</sup> Το κολλαγόνο τύπου I και II, ένα από τα σημαντικότερα στοιχεία του συνδετικού ιστού του δέρματος, αποδομείται με ρυθμούς πολύ πιο αυξημένους από ότι στην ενδογενή γήρανση (“βασοφιλική αποδόμηση”).<sup>1,2</sup> Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, ενώ στη φυσιολογική γήρανση παρατηρείται μείωση της ελαστίνης, στη φωτογήρανση έχουμε αύξησή της, η οποία τείνει να καταλάβει περιοχές που έχουν εκτεθεί μετά την εξάλειψη του κολλαγόνου.<sup>1,5</sup>

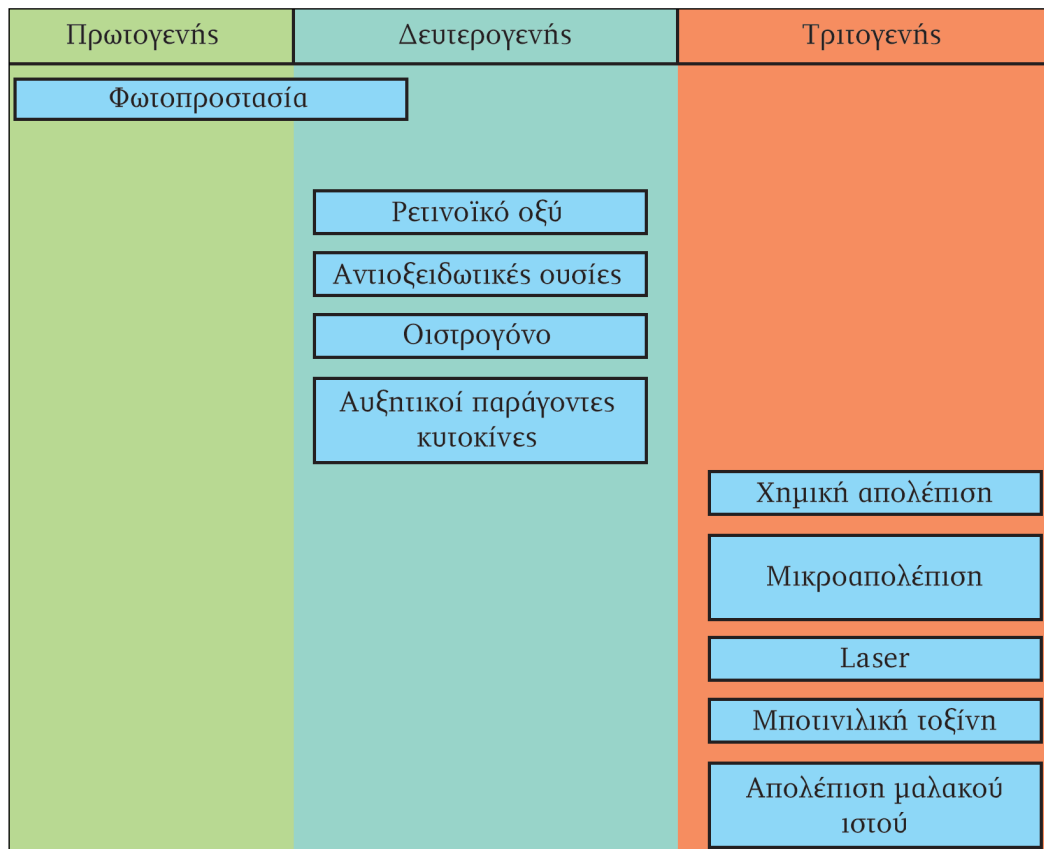
Είναι γνωστό ότι η UV ακτινοβολία έχει την δυνατότητα να προκαλεί μεταβολές στη χημική σύσταση του DNA των κυττάρων. Πρωταρχικό μεταλλαξιογόνο ρόλο έχει η UVB, αφού μελέτες έδειξαν ότι UV σε μήκος κύματος  $\lambda = 245-290$  nm απορροφάται περισσότερο από το DNA. Η έκθεση στη UVB έχει ως επακόλουθο μεταλλάξεις στη χημική σύσταση του DNA, όπως τα διμερή των πυριμιδινών (χημική ένωση των πυριμιδινών της ίδιας αλύσου). Τα διμερή

των πυριδιμινών συσχετίστηκαν με την εμφάνιση ρυτίδων, την αύξηση ελαστίνης και τη διαταραχή σύνθεσης κολλαγόνου.<sup>1,5,6</sup> Η UVA ( $\lambda = 320-400$  nm) διαμέσου της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS - reactive oxygen species) παρεμβάλλεται σε σηματοδοτικές οδούς που αφορούν έκφραση γονιδίων για τη σύνθεση κολλαγόνου και ελαστίνης, παραγωγή κυτοκινών και ρυθμιστικών αγγειακών αυξητικών παραγόντων.<sup>1,2,5,6</sup>

Η παρατεταμένη έκθεση, κυρίως στον ήλιο, οδηγεί σε φλεγμονή και αγγειοδιαστολή. Η UV ακτινοβολία επάγει την έκφραση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα NF-κB που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή της ιντερλευκίνης -1, -6 (IL-1-6, interleukine-1,-6), του παράγοντα νέκρωσης όγκου τύπου α (TNF-α, tumor necrosis factor-α) και του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF - vascular endothelial growth factor). Στη διαδικασία αυτή συσσωρεύονται ουδετερόφιλα που προκαλούν απότομη αύξηση των επιπέδων της ιστικής οξειδωσης μέσω της παραγωγής μεγάλων ποσών ROS. Επίσης, παρατηρείται αγγειογένεση -πιθανόν λόγω της αυξημένης παραγωγής VEGF- και τπλαγγειεκτασίες λόγω των γενετικών μεταλλάξεων που προκαλεί η UV ακτινοβολία.<sup>1,5</sup> Έτσι, ενεργοποιούνται σηματοδοτικές κινάσες που οδηγούν σε έκφραση του AP-1 (activator protein 1), ο οποίος επάγει την αύξηση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs - metalloproteinases) στα επιδερμικά κερατινοκύτταρα και τους δερματικούς ινοβλάστες.<sup>1,2,5-7</sup> Ο βιολογικός ρόλος των MMPs έγκειται στην αποδόμηση του εξωκυττάρου στρώματος όπου λαμβάνει χώρα μία πληθώρα αντιδράσεων με την ενεργοποίηση αρχικά του NF-κB. Με την σειρά του ο NF-κB προσελκύει τα ουδετερόφιλα τα συνδεδεμένα με MMP-8 (μεταλλοπρωτεϊνάσες τύπου 8/ metalloproteinases-8) με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση MMP-9.<sup>1,5</sup> Η αυξημένη παραγωγή των ROS συνδέθηκε με την απενεργοποίηση των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPS - tissue inhibitors of metalloproteinases) και την αύξηση των MMPs αντιρροπτικά, με περαιτέρω αποδόμηση του κολλαγόνου.<sup>2,5</sup> Τέλος, η ανοσοκαταστολή, που συχνά χαρακτηρίζει τη φωτογήρανση, οφείλεται σε υπερέκφραση ή αποσιώπηση γονιδίων κυτοκινών [π.χ η αύξηση της ιντερλευκίνης - 10 (IL-10, interleukine- 10)].<sup>1,5</sup>

Η φωτογήρανση, αποτελεί μία πολυσύνθετη διαδικασία, που περιλαμβάνει πλειάδα αντιδράσεων και μεταβολών σε μοριακό επίπεδο, όπου η πρόληψη και οι θεραπευτικές στρατηγικές που εφαρμόζονται έχουν σημαντικό ρόλο για την επιβράδυνση της εμφάνισής της (Εικόνα 1). Η πλήρης κατανόηση των

**Εικόνα 1** – Η θεραπευτική αντιμετώπιση της φωτογήρανσης αδρώς χωρίζεται σε: α) πρωτογενή πρόληψη, για μείωση των παραγόντων κινδύνου β) δευτερογενή πρόληψη για τα αρχικά στάδια φωτογήρανσης και γ) τριτογενές στάδιο με συμπτωματική αντιμετώπισή της.



μηχανισμών που ρυθμίζουν το φαινόμενο της φωτογήρανσης βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο. Ο albino επίμυας (hairless mice), αποτελεί ένα καλά καθιερωμένο μοντέλο μελέτης της φωτογήρανσης, για εξακρίβωση της μοριακής και παθοφυσιολογικής βάσης της φωτογήρανσης.<sup>8</sup>

## ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια ουσιών που αναστέλλουν το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX - cyclooxygenase) για τη μη σύνθεση προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ. Το τελευταίο, συντίθεται από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης με τη βοήθεια του ενζύμου φωσφολιπάση A2. Γενικά, τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν είτε τη μία ισομορφή του ενζύμου COX-1 ή/και την ισομορφή COX-2. Ενώ παλαιότερα υπήρχε η άποψη ότι η COX ήταν ένα ένζυμο κωδικοποιούμενο από μοναδικό γονίδιο, σήμερα γνωρίζουμε ότι η COX-1 είναι υπεύθυνη για την παραγωγή προσταγλανδινών που προστατεύουν

το γαστρικό βλεννογόνο και ρυθμίζουν την ομαλή λειτουργία των νεφρών και των αιμοπεταλίων (παραγωγή θρομβοξάνης A2). Από την άλλη η COX-2 συμβάλλει στην παραγωγή προσταγλανδινών που μεσολαβούν στην φλεγμονή, τον πόνο και τη νεφρική λειτουργία (έκκριση ρενίνης). Οι αναστολείς της COX-2 είναι νεώτερες σε σύνθεση ουσίες σε σχέση με τους COX-1 αναστολείς. Η χρήση των COX-2 αναστολέων αντενδείκνυται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ιστορικό καρδιαγγειακών επεισοδίων.<sup>9-13</sup>

Σε φυσιολογικές συνθήκες η COX-1 δραστηριοποιείται σε όλους τους ιστούς και αποτελεί τη “συστασιακή” μορφή του ενζύμου COX. Η COX-1 έχει συστασιακή δράση στο ΚΝΣ, στα νεφρά, στους όρχεις και στα επιθηλιακά κύτταρα της τραχείας. Σε αντίθεση η COX-2 γνωστή ως “επαγωγική” μορφή του ενζύμου εκφράζεται σε ελάχιστους ιστούς.<sup>9</sup> Κρυσταλλογραφικές μελέτες των δύο ενζύμων έδειξαν ότι η διαφορετική έκφραση της κάθε ισομορφής COX οφείλεται στις ελάχιστες μορφολογικές αλλαγές στη δομή του κάθε ενζύμου. Η σημαντική διαφορά εντοπίζεται στο ενεργό κέντρο της COX-2 που είναι λίγο μεγαλύτερο από της COX-1 με μία δεύτερη εσωτερική

κή θέση σύνδεσης για μόρια μεγαλύτερου μοριακού βάρους. Έτσι, τα εκλεκτικά ΜΣΑΦ έχουν διάφορα μοριακά βάρη, ώστε να συνδέονται χρονοεξαρτώμενα και μη αναστρέψιμα στην COX -1 ή την COX-2 ισομορφή. Μεγάλα μοριακού βάρους μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ συνδέονται και με τις δύο ισομορφές του ενζύμου COX στιγμιαία και εξ' ολοκλήρου αναστρέψιμα.<sup>10,12</sup>

Τα ΜΣΑΦ έχουν τρεις βασικές φαρμακολογικές ιδιότητες: είναι αντιπυρετικά, αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά. Χρησιμοποιούνται ευρέως σε παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος (ρευματοειδής αρθρίτις, οστεοαρθρίτις, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος κ.ά).<sup>9,12,13,15,16</sup> Σημαντικό μειονέκτημα της χορήγησής τους είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη, ναυτία, κεφαλαλγία, επιγαστρικό πόνο κλπ.<sup>14,17</sup>

Τα ΜΣΑΦ σύμφωνα με πειραματικές μελέτες σε ζώα εργαστηρίου, φαίνεται ότι επιβραδύνουν την πρόωση των καταγμάτων του οστού. Οι κλινικές μελέτες γύρω από τη μη πρόωση των καταγμάτων και την χρήση ΜΣΑΦ είναι αμφιλεγόμενες, γι' αυτό συνιστάται η προσεκτική χορήγησή τους στο μετεγχειρητικό πόνο και στη φλεγμονή.<sup>18</sup> Νεώτερες μελέτες έδειξαν την έκφραση της COX-2 σε πολύποδες αδενικού επιθηλίου, την αυξημένη σύνθεσή της σε καρκινώματα του ορθοκολικού τμήματος του παχέος εντέρου, καρκίνο του μαστού και μικροκυτταρικό καρκίνο των πνευμόνων. Με βάση φαρμακοδυναμικές μελέτες, οι COX-2 αναστολείς παρουσιάζουν ιδιαίτερη αντινεοπλασματική δράση. Φαίνεται ότι αναστέλλουν την αγγειογένεση, επάγουν την απόπτωση και μεσολαβούν τόσο σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις, όσο και στην ανοσοαπάντηση. Εντούτοις, οι κυτταρικές σηματοδοτικές οδοί που ενοχοποιούνται για την αντινεοπλασματική δράση τους, δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη. Σε προκλινικές μελέτες έχει προταθεί η συγχορήγηση καθιερωμένων αντινεοπλασματικών ουσιών (μεθοτρεξάτη, 5-φθοριουρακίλη) και αναστολέων της COX-2 σε χημειοθεραπευτικά σχήματα.<sup>19-23</sup> Ίσως η φαρμακολογική δράση των αναστολέων της COX-2 σε διάφορες παθήσεις του ανθρώπου, να ξεπεράσει την δυνατότητα των βασικών ιδιοτήτων τους.

## Η “ΑΦΥΠΝΙΣΗ ΕΝΟΣ ΓΙΓΑΝΤΑ”: Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ COX-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΣΤΗ ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗ

Η μελέτη της έκφρασης και αναστολής της COX-2 αποτελεί ένα νέο πεδίο έρευνας στη δια-

λεύκανση παθοφυσιολογικών μηχανισμών και σύνθεσης νέων ουσιών. Αποτελεί μία ιδιαίτερη ισομορφή της COX, γιατί δεν εκφράζεται και δεν ανιχνεύεται στους περισσότερους ιστούς και στα μη ενεργά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Μπορούμε δικαίως να αποκαλέσουμε την COX-2 ως “ο γίγαντας που κοιμάται”. Η αφύπνισή του γίνεται κατόπιν επίδρασης αυξητικών παραγόντων, κυτοκινών, ενδοτοξινών, καρκινογόνων παραγόντων και άλλων εξωγενών ερεθισμάτων, όπως η ηλιακή ακτινοβολία.<sup>19,24-26</sup>

Η οξεία απάντηση του οργανισμού στη UV ακτινοβολία έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη φλεγμονής με εμφάνιση ερυθρήματος και οιδήματος στο δέρμα.<sup>26</sup> Οι προσταγλανδίνες φαίνεται πως συμμετέχουν καθοριστικά στο UV-ερύθημα, ως πρωταρχικός διαμεσολαβητής της φλεγμονής.<sup>26,27</sup> Η ανθρώπινη επιδερμίδα συνθέτει ενεργά προσταγλανδίνες και κυρίως την προσταγλανδίνη E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub> - prostaglandin E<sub>2</sub>) που ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των επιδερμικών κυττάρων in vitro.<sup>5,19</sup> Η αυξημένη παραγωγή της PGE<sub>2</sub>, μετά από έκθεση στη UVB ακτινοβολία στις πρώτες 24 ώρες, οφείλεται στην αυξημένη έκφραση της COX-2 από τα κύτταρα της επιδερμίδας.<sup>1,5,27</sup> Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη σύνθεση και ενεργοποίηση της κυτταροπλασματικής φωσφολιπάσης A<sub>2</sub> των κερατινοκυττάρων, που οδηγεί σε συσσώρευση μεγάλης ποσότητας αραχιδονικού οξέος στην επιδερμίδα.<sup>5,19,27</sup> Η δράση των προσταγλανδινών περιλαμβάνει επίσης και την ενεργοποίηση των MMPs.<sup>5,7,25</sup> Εκτός από την φλεγμονώδη διαδικασία που προάγουν, οι προσταγλανδίνες αναστέλλουν έμμεσα τη σύνθεση κολλαγόνου και φιμπρονεκτίνης (fibronectin) στους ινοβλάστες.

Η έκθεση του ήδη γηρασμένου δέρματος στην UV ακτινοβολία οδηγεί στη συσσώρευση ROS, λόγω της φυσικά μειωμένης αντιοξειδωτικής ανταπόκρισής του.<sup>5,26</sup> Το γεγονός αυτό ίσως εξηγήσει την αύξηση των επιπέδων COX-2 με το γήρας. Τα ROS εμπλέκονται αποκλειστικά στην έκφραση του mRNA του COX-2 γονιδίου, βάσει μελετών σε γηρασμένους πληθυσμούς επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε βιταμίνη E. Η βιταμίνη E αποτελεί μία φυσική αντιοξειδωτική ουσία<sup>6,12,13,15</sup> που μειώνει σημαντικά τα επίπεδα δραστηριότητας της COX-2 σε γηρασμένους επίμυες, χωρίς όμως ουσιαστική δράση σε νεαρά ζώα.<sup>26</sup> Αντιοξειδωτικές ουσίες που προέρχονται από θεραπευτικά φυτά, όπως τα ισοφλαβονοειδή (genistin, nobiletin), μειώνουν την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος δρώντας ως αντι-προφωτο-



φλεγμονώδη ή/και αντιφωτοφλεγμονώδη για πρόληψη του UV ερυθρήματος και οιδήματος.<sup>27</sup> Το UV-ερύθημα μειώνεται με τη χορήγηση ινδομεθακίνης και σελεκοξίμπης σε albino επίμυα, μέσω αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών PGE<sub>2</sub>.<sup>1,6,25</sup> Η σελεκοξίμπη (τοπική ή από του στόματος χορήγηση) μείωσε τα επίπεδα p53 και τις DNA βλάβες 24 ώρες μετά την έκθεση του albino επίμυα στην UV ακτινοβολία.<sup>1,6</sup>

Τα επίπεδα προσταγλανδινών και COX-2 αυξάνονται με το γήρας οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ PGE<sub>2</sub> και COX-2 με την φωτογήρανση-φωτοφλεγμονή. Ο ακριβής μηχανισμός ενεργοποίησης της COX-2 σε σχέση με την έκθεση στη UV ακτινοβολία και τη φωτογήρανση δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί. Η φωτογήρανση μπορεί να θεωρηθεί ως “προάγγελος” μιας καρκινικής εξαλλαγής των δερματικών κυττάρων (φωτοκαρκινογένεση). Η COX-2 αποτελεί φαρμακολογικό στόχο για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της φωτογήρανσης. Η χορήγηση των COX-2 αναστολέων ίσως συμβάλλει σε επακόλουθη μείωση του κινδύνου εμφάνισης φωτοκαρκινογένεσης και μελανώματος. Η οδός χορήγησής τους και η θεραπευτική δόση με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να εξασφαλιστεί, ώστε “ο γίγαντας να κοιμάται ακόμη”...

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rabe HJ, Mamelak JA, McElgunn SJP et al. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:1-19.
- Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Experimental Gerontology* 2000; 35:307-16.
- Παπαδημητρίου ΣΚ. Ειδική Παθολογική Ανατομική (Συστηματική Παθολογία), Εκδόσεις Λίτσα, Παθήσεις του δέρματος, 2001: σελ. 716.
- Junquiera CL, Carneiro J. Basic Histology, McGraw-Hill Company, In: Skin, 2003: p. 493-4.
- Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2006; 150:25-38.
- Afaq F, Adhami MV, Mukhtar H. Photochemoprevention of ultraviolet B signaling and photocarcinogenesis. *Mutation Research* 2005; 571:153-73.
- Kim HH, Cho S, Lee S et al. Photoprotective and anti-skin-aging effects of eicosapentaenoic acid in human skin in vivo. *J Lipid Res* 2006; 47:921-30.
- Kligman HL. The hairless mouse model for photoaging. *Clinics in Dermatology* 1996; 14:183-95.
- Zeilhofer UH, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *TIPS* 2006; 27:467-74.
- Langford MR, Mehta V. Selective cyclooxygenase inhibition: its role in pain and anaesthesia. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006; 60:323-8.
- Botting MR. Cyclooxygenase: past, present and future. A tribute to John R. Vane (1927-2004). *J Therm Biol* 2006; 31:208-19.
- Harvey AR, Champe CP. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, In chapter 39: "Antiinflammatory Drugs", JB Lippincott 2000.
- Katzung GB. Basic & Clinical Pharmacology, In chapter 36: "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics and drugs used in gout" Lange medical book, McGraw - Hill, 2004.
- Hawkey CJ, Wight NJ. Clinician's manual on NSAIDs and Gastrointestinal Complications. Science Press, 2004.
- Brunton L, Lazo J. and Parker K. Goodman and Gillmans: the pharmacological basis of therapeutics. Chapter 27: Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. McGraw-Hill, 2005.
- Δόκος Χ, Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ. Θεραπευτικές στρατηγικές στην αντιμετώπιση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ): από τα κλασικά θεραπευτικά σχήματα στα νέα βιολογικά φάρμακα. *Ορθοπαιδική* 2007; 20:23-32.
- Εθνικό Συνταγολόγιο. Εκδόσεις ΕΟΦ Κεφ. 10.2 Αθήνα 2003.
- Δόκος Χ, Μυρωνίδου-Τζουβελέκη Μ. Η ανασταλτική δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην πάρωση των καταγμάτων. *Επιθεώρηση Κλινικής Φαρμακολογίας και Φαρμακοκινητικής* 2007; 25:38-9.
- Buckamn YS, Gresham A, Hale P et al. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis* 1998; 19:723-9.
- Ruegg C, Zaric J, Stupp R. Non steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors as anti-cancer therapeutics: hypes, hopes and reality. *Ann Med* 2003; 35:476-87.
- Einspahr JG, Krouse RS, Yochim JM et al. Association between cyclooxygenase expression and colorectal adenoma characteristics. *Cancer Res* 2003; 63:3891-3.
- Sano H, Kawahito Y, Wilder R et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55:3785-9.
- Gasparini G, Longo R, Sarmiento R et al. Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncology* 2003; 4:605-15.
- Eisengart AC, Mestre RJ, Naama AH. Prostaglandins regulate melanoma-induced cytokine production in macrophages. *Cellular Immunology* 2000; 204:143-9.
- Chiu MCL, Tong FK, Ooi CEV. Cytostatic and cytotoxic effects of cyclooxygenase inhibitors and their synergy with docosahexaenoic acid on the growth of human skin melanoma A-375 cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005; 59:S293-7.
- Seo YJ, Kim KE, Lee HS et al. Enhanced expression of

- cyclooxygenase-2 by UV in aged human skin in vivo. *Mechanisms of Ageing and Development* 2003; 124:903-10.
27. Tanaka S, Sato T, Akimoto N et al. Prevention of UVB-induced photoinflammation and photoaging by a polymethoxy flavonoid, nobiletin, in human keratinocytes in vivo and in vitro. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68:433-9.