

Received: 2005.08.30
Accepted: 2006.01.19
Published: 2006.02.27

Cyklooksigenaza i prostanoidy – znaczenie biologiczne*

Cyclooxygenase and prostanoids – biological implications

Franciszek Burdan¹, Anna Chałas², Justyna Szumiło³

¹ Pracownia Teratologii Doświadczalnej Katedry i Zakładu Anatomii Prawidłowej Człowieka Akademii Medycznej im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

² Oddział Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SP ZOZ w Lublinie

³ Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej Akademii Medycznej im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie

Streszczenie

Kwas arachidonowy jest prekursorem wielu eikozanoidów, regulujących funkcję większości narządów i układów. Jest on bezpośrednio uwalniany z fosfolipidów błon komórkowych przez fosfolipazę A_2 , bądź pośrednio z udziałem fosfolipazy C i D. Za pośrednictwem syntazy cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego, nazywanej także cyklooksigenazą (COX), powstają prostanoidy, do których zaliczamy: prostaglandyny (PG), prostacyklinę (PGI_2) i tromboksan A_2 (TXA_2). Spośród znanych 12 prostaglandyn największą aktywność wykazują PGD_2 , PGE_2 i PGF_2 . Pozostałe prostaglandyny powstają w czasie pierwotnych przemian kwasu arachidonowego (PGG_2 , PGH_2), degradacji wspomnianych prostaglandyn lub mogą być syntetyzowane chemicznie i nie występują w warunkach naturalnych (PGK_2 , PGL_2). Związki o zbliżonej aktywności biologicznej powstają również z kwasów dihomog- γ -linoleinowego, α -linoleinowego i eikozapentanowego. Wyróżnia się trzy podstawowe izoenzymy COX: COX-1 – postać konstytutywna, COX-2 – postać indukowana i COX-3, którego obecność fizjologicznie wykazana została zwłaszcza w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Znanych jest także wiele tzw. częściowych postaci COX-1 i COX-2, których znaczenie nie jest dotychczas dokładnie poznane. Struktura krystaliczna wszystkich izoenzymów COX jest zbliżona, mimo różnic dotyczących genów kodujących, czynników warunkujących transkrypcję, odmiennej struktury pierwszorzędowej białek i reaktywności w stosunku do substratów oraz leków hamujących aktywność tych enzymów. W przeciwieństwie do genu kodującego COX-1, którego ekspresja jest charakterystyczna dla większości komórek, stała ekspresja COX-2 została potwierdzona w łożysku i tkankach płodu w późnym okresie ciąży. Po urodzeniu, w warunkach fizjologicznych ekspresja szybko zmniejsza się i u dorosłych utrzymuje się głównie w nerkach, przodomózgowiu oraz rdzeniu kręgowym, a w mniejszym stopniu także w innych narządach. Wzrost ekspresji COX-2 jest charakterystyczny dla zapalenia, zmian zwyrodnieniowych i nowotworowych.

Słowa kluczowe:

cyklooksigenaza • COX-1 • COX-2 • COX-3 • fosfolipaza • inhibitory COX • kwas arachidonowy • prostacyklina • prostaglandyna • NLPZ • tromboksan

Summary

Arachidonic acid is the main precursor of eicosanoids, which regulate the function of various organs and systems. It is released from cellular membrane phospholipids by phospholipase A_2 or indirectly by phospholipases C and D. Prostaglandins, prostacyclin (PGI_2), and thromboxa-

*Praca finansowana przez Komitet Badań Naukowych, grant nr 3 P05A 048 25

ne A_2 (TAX_2) are synthesized from arachidonic acid on a metabolic pathway dependent on prostaglandin H_2 synthase activity, also known as cyclooxygenase (COX). Of the 12 prostaglandins, the most potent are PGD_2 , PGE_2 , and PGF_2 . The others are synthesized in a primary step of arachidonic acid transformation (PGG_2 , PGH_2), by degradation of the above-mentioned prostaglandins, or are not presented physiologically and may be chemically generated (PGK_2 , PGL_2). Similar compounds could originate from dihomono- γ -linolenic, α -linoleic, and eicosapentaenoic acids. Three primary COX isoenzymes are distinguished: COX-1 (constitutive), COX-2 (inducible), and COX-3, which is detected mainly in the central nervous system. A number of partial forms of COX-1 and COX-2 are also known, but their biological functions have not been well evaluated. Although they differ in genes, transcription factors, primary protein structure, reactivity to substrates, and drugs which inhibit enzyme activity, the crystal structure is similar for all the isoenzymes. In contrast to the *COX-1* gene, whose expression is typical for most of the cells, constant *COX-2* expression was detected in the placenta and fetal tissue in late pregnancy. In the postnatal period, COX-2 expression decreases rapidly physiologically, and is observed in kidney, forebrain, spinal cord, as well as some other organs, but to a minor degree. It increases in inflammatory, degenerative, and neoplastic processes.

Key words: arachidonic acid • cyclooxygenase • COX-1 • COX-2 • COX-3 • COX inhibitors • phospholipase • prostacyclin • prostaglandins • NSAID • thromboxane

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/8753.pdf

Word count: 4002

Tables: –

Figures: 6

References: 111

Adres autora: dr hab. n.med. Franciszek Burdan, Pracownia Teratologii Doświadczalnej, Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka AM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin; e-mail: fb3@wp.pl

Wykaz skrótów: **1-ALF** – 1-acylo-fosfolipid; **ADH** – hormon antydiuretyczny; **ARE** – elementy bogate w sekwencje AU; **ASA** – kwas acetylosalicylowy; **cAMP** – 3'-5'-cykliczny adenozymonofosforanu; **CD** – domena katalityczna; **COX** – cyklooksygenazy; **COX-1** – postać konstytutywna cyklooksygenazy; **COX-2** – postać indukowana cyklooksygenazy; **COX-3** – postać ośrodkowa cyklooksygenazy; **DAG** – 1,2-dwuacyloglicerol; **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu; **EGFD** – domena przypominająca naskórkowy czynnik wzrostu; **FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów; **FSH** – hormon folikulotropowy; **GPCR** – receptor sprzężony z białkiem G; **hCG** – ludzka gonadotropina kosmówkowa; **IGF** – insulinopodobny czynnik wzrostu; **IL** – interleukina; **IP₃** – trójfosforan inozytolu; **KA** – kwas arachidonowy; **KF** – kwas fosfatydowy; **KLF** – kwas lizofosfatydowy; **LH** – hormon luteinizujący; **MAG** – monoacyloglicerol; **MBD** – domena łącząca z błoną jądrową; **mRNA** – informacyjny kwas rybonukleinowy; **NF- κ B** – transkrypcyjny czynnik jądrowy κ B; **NGF** – czynnik wzrostu nerwów; **PAF** – czynnik aktywujący płytki; **PCOX-1** – częściowe COX-1; **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu; **PG** – prostaglandyna; **PGHS** – syntaza cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego; **PGI** – prostacyklina; **PIP₂** – fosfatydyloinozytol-4-5-dwufosforan; **PKC** – kinaza białkowa typu C; **PLA₁** – fosfolipaza A₁; **PLA₂** – fosfolipaza A₂; **PLB** – fosfolipaza B; **PLC** – fosfolipaza C; **PLD** – fosfolipaza D; **PS** – peptyd sygnałowy (domena sygnałowa); **RAA** – układ renina-angiotensyna-aldosteron; **SNPs** – polimorfizm pojedynczych nukleotydów; **TNF- α** – czynnik martwicy nowotworów typu α ; **TSH** – hormon tyreotropowy; **TX** – tromboksan.

Cyklooksygenaza (E.C. 1.14.99.1.), a właściwie syntaza cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego (PGHS), jest podstawowym enzymem w procesie syntezy prostanoïdów, tj. prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów. Doświadczalnie udowodniono istnienie co najmniej trzech izoenzymów cyklooksygenazy (COX). Obecnie wyróżnia się postaci: konstytutywną (COX-1), indukowaną (COX-2), a także zlokalizowaną w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – COX-3 [6]. Substratem enzymu są nienasycone kwasy tłuszczowe: dihomono- γ -linoleinowy, α -linoleinowy, eikozapentanowy, a zwłaszcza arachidonowy (KA)

[79]. Kwasy te są uwalniane z błon komórkowych z udziałem fosfolipazy A₂ (PLA₂), a w mniejszym stopniu przez fosfolipazy C i D [71].

Alternatywną drogą przemiany KA jest szlak lipooksygenazowy, w którym trzy lipooksygenazy katalizują przyłączenie tlenu w pozycji 5, 12 i 15 kwasu, co prowadzi do powstania m.in. leukotrienów, hepoksynylin oraz lipoksyn [87,102,108]. Jeżeli przemiany są katalizowane przez monooksygenazy należące do nadrodziny cytochromu P450 to powstają epoksydy lub kwasy epoksyeikozatetraenowe [4,70].

UWALNIANIE KWASU ARACHIDONOWEGO

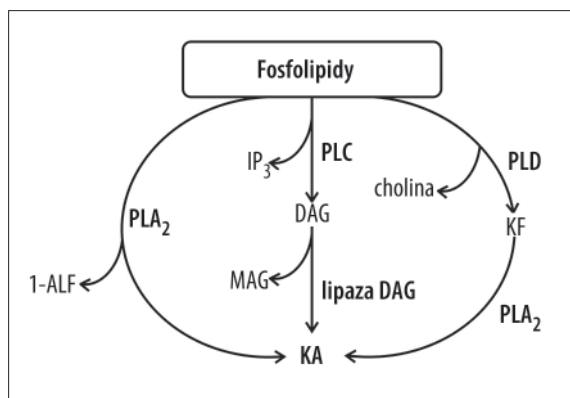
Pierwszym etapem prowadzącym do uwolnienia KA z błon komórkowych jest połączenie substancji sygnałowej (agonisty) z receptorami błonowymi, należącymi do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (*G* protein-coupled receptors – GPCR) [46]. Substancjami tymi mogą być czynniki wzrostu m.in. fibroblastów (FGF), nerwów (NGF), insulinopodobny (IGF), naskórkowy (EGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF); hormony np. FSH, LH, TSH, hCG, wazopresyna, adrenalina, noradrenalina; neuroprzekazniki, m.in. histamina, acetylocholina, a także fotony i substancje zapachowe. Zmiany konformacyjne białka receptorowego prowadzą do aktywacji kompleksu białek G, który pobudza cyklazę adenylową (E.C. 4.6.1.1) i zwiększa stężenie 3'-5'-cyklicznego adenylozomono-fosforanu (cAMP). Ten z kolei aktywuje kinazę białkową typu C (PKC, E.C. 2.7.1.37), która fosforylując kinazy serynowo-treoninowe (E.C. 2.7.1.37) pobudza fosfolipazy A, C i D [46,64].

FOSFOLIPAZY

Fosfolipaza A₂ (E.C. 3.1.1.4.) uwalnia z fosfolipidów błonowych 1-acylo-fosfolipid (1-AFL) oraz nienasycony kwas tłuszczowy (ryc. 1). W przeciwieństwie do niej PLA1 (E.C. 3.1.1.3.) uwalnia jedynie kwasy nasycone [46]. Oba białka są umiejscowione w trzech odrębnych frakcjach: lizosomalnej, cytosolowej i pozakomórkowej (sekrecyjnej) [2].

PLA₂ występuje pod postacią dwóch niezależnych izoenzymów różniących się powinowactwem do jonów wapniowych, które katalizują uwalnianie KA z fosfatydylocholiny i fosfatydyloetanolaminy błony komórkowej [71]. Aktywność enzymatyczna izoenzymu wiążącego Ca²⁺ jest modulowana przez kinazę białkową zależną od kompleksu wapniowo-kalmodulinowego (Ca(2+)-calmodulin dependent protein kinase; E.C. 2.7.1.123) [66], lipokortyny [80], melityny [21] oraz podjednostki α białka Gs [31]. Na aktywność izoenzymu niezależnego od jonów wapnia wpływają gangliozydy, kwas sialowy i sialoglikoproteiny [106]. Z 19 opisanych grup białek o aktywności PLA₂ u człowieka zidentyfikowano aż 18. Wśród nich 10 ma małą masę cząsteczkową (13-16 kDa), a dużą liczbę wiązań dwusiarczkowych. Ich aktywność zależy od jonów wapnia i w terminologii biochemicznej są określane jako fosfolipazy wydzielnicze. Wyróżnia się dwie grupy tych fosfolipaz: trzustkową i pozatrzustkową [71]. Pierwsza syntetyzowana głównie w trzustce jest wydzielana w postaci zymogenu, który po proteolitycznej aktywacji w świetle jelita uczestniczy w trawieniu tłuszczów. Enzymy te występują także w niewielkich ilościach w płucach i śledzionie [35]. Fosfolipazy drugiej grupy występują w wielu komórkach, a także trombocytach oraz płynie stawowym i są syntetyzowane *de novo*, jako dojrzałe białka preferencyjnie metabolizujące fosfolipidy [2,71].

W przeciwieństwie do fosfolipaz wydzielniczych, fosfolipazy cytosolowe dzielą się na zależne i niezależne od jonów wapnia. Enzymy z grupy zależnej od Ca²⁺ mają dużą masę cząsteczkową (61-114 kDa) i preferencyjnie uwalniają KA. Obecność wapnia jest wymagana do wiązania białka z błonami komórkowymi. Grupa fosfolipaz cytosolowych, niezależnych od jonów wapnia jest najsłabiej poznana. Należy



Ryc. 1. Uwalnianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów błony komórkowej. 1-AFL – 1-acylo-fosfolipid, DAG – 1,2-dwuacyloglicerol, IP₃ – trójfosforan inozytoli; KA – kwas arachidonowy, KLF – kwas fosfatydowy, MAG – monoacyloglicerol, PLA₂ – fosfolipaza A₂, PLC – fosfolipaza C, PLD – fosfolipaza D

do nich m.in. fosfolipaza IVA (cPLA2α; E.C. 3.1.1.-), która jest głównym enzymem warunkującym dostarczenie KA w odpowiedzi zapalnej [71]. Uważa się, że przez uwalnianie kwasów tłuszczowych uczestniczą one w syntezie 2-lizofosfolipidów i czynnika aktywującego płytki (PAF) [2].

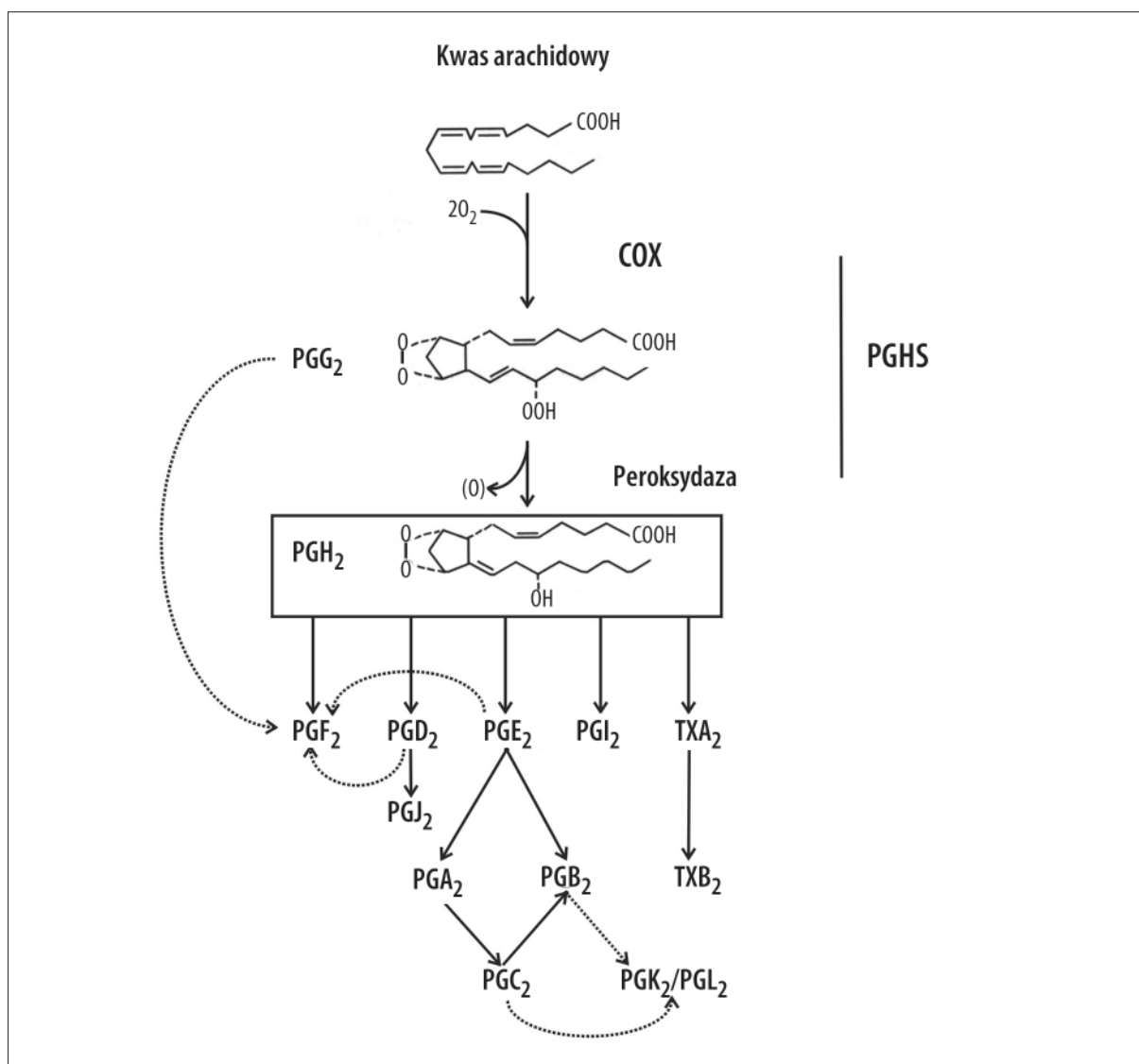
Najmniej poznana ze wszystkich fosfolipaz jest postać B (E.C. 3.1.1.5), zwana także lizofosfolipazą. Enzym ten katalizuje uwalnianie wolnego kwasu tłuszczowego z połączenia z 1-AFL. W wyniku tej reakcji oprócz kwasu tłuszczowego powstaje także zasada glicerolofosforanowa, której dalsze przemiany zależą od aktywności swojej esterazy [46].

Fosfolipaza C (E.C. 3.1.4.3.) katalizuje reakcję hydrolizy fosfoinozytydów z błon komórkowych zwłaszcza fosfatydyloinozytolo-4,5-dwufosforanu (PIP₂). W wyniku tego procesu uwolnione zostają 1,2-dwuacyloglicerol (DAG) i inozytolo-1,4,5-trójfosforan (IP₃). IP₃ łącząc się ze swoim receptorem umiejscowionym w siateczce śródplazmatycznej stymuluje uwalnianie jonów Ca²⁺, co nasila aktywność PKC. Kinaza ta jest jednocześnie bezpośrednio stymulowana przez DAG, który pod wpływem lipazy DAG (E.C. 3.1.1.23) zostaje przekształcony do monoacyloglicerolu (MAG) z uwolnieniem KA (ryc. 1). MAG jest rozkładany do glicerolu i nasyconego kwasu tłuszczowego z udziałem lipazy MAG (E.C. 3.1.1.34) [46,59].

Fosfolipaza D (E.C. 3.1.4.4.) hydrolizuje fosfatydylocholinę do choliny i kwasu fosfatydowego, który pod wpływem PLA₂ ulega przemianie do KA i kwasu lizofosfatydowego (KLF). KLF zostaje przekształcony do DAG z udziałem acetylotransferazy (EC 2.3.1.). Dalsze etapy są analogiczne do opisanych wyżej dla fosfolipazy C [46].

SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ EIKOZANOIDÓW ZALEŻNYCH OD CYKLOOKSYGENAZY

Substratem cyklooksygenazy są uwolnione nienasycone kwasy tłuszczowe. Dalsze przemiany zostały dokładnie poznane zwłaszcza dla KA, który jest najważniejszym substratem w syntezie prostanoidów. Podstawową rolę w me-



Ryc. 2. Biosynteza i przemiany prostanoidów (alternatywne drogi oznaczono linią przerywaną). COX – cyklooksygenazy, PG – prostaglandyna, PGHS – syntaza cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego; PGI – prostacyklina, TX – tromboksany. Dokładne mianownictwo poszczególnych prostanoidów zamieszczono w tekście

tabolizmie kwasu spełnia syntaza cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego (PGHS), która ma dwie odmienne aktywności enzymatyczne: cyklooksygenazy oraz peroksydazy. Z udziałem komponenty cyklooksygenazowej następuje cyklizacja KA do labilnego, cyklicznego 15-hydroksynadtlenu (PGG₂) i podwójna oksydacja w pozycji 9–11. Cyklooksygenacja jest pierwszym etapem kaskady reakcji prowadzących do otrzymania związków zawierających kwas prostanowy, jako centralny element strukturalny. W drugim etapie, dzięki aktywności peroksydazowej PGHS, następuje redukcja cząsteczki PGG₂ w obrębie grupy 15-hydroxynadtlenkowej (ryc. 2). Powstaje prostaglandyna H (PGH₂), której dalsze przemiany zależą od swoich syntaz, warunkujących powstanie prostaglandyn D, F i E (PGD₂, PGF₂, PGE₂), prostacykliny (PGI₂) i tromboksanu A₂ (TXA₂) [26,55].

Izomeraza 9-ket-prostaglandynowa, inaczej syntaza PGE (E.C. 5.3.99.3) katalizuje przemianę powstającego w wy-

niku cyklizacji kwasu dihomo- γ -linoleinowego PGH₁ w PGE₁, PGH₂ i PGE₂. PGF₂ syntetyzowana jest w wyniku redukcji PGH₂, PGD₂ i PGE₂, bądź nieenzymatycznej hydrolizy nadtlenu prostaglandyn. Prostacykliny powstają zaś z udziałem swoistych syntaz prostacyklinowych (E.C. 5.3.99.4). Pozostałe prostaglandyny, tj. PGA, PGB, PGC oraz PGJ są produktami pośrednimi, bądź końcowymi przemian tych związków. Dla przykładu PGA i PGB są metabolitami PGE, a w czasie ich przemian powstaje PGC (ryc. 2). PGK oraz PGL nie występują naturalnie, można je jednak zsyntetyzować z PGB i PGC [76,104].

Pod wpływem zależnej od cytochromu P450 syntazy tromboksanowej (E.C. 5.3.99.5) powstają aktywne enzymatycznie tromboksany (TXA₁₋₃). Najważniejszą rolę w pobudzeniu agregacji płytek krwi odgrywa TXA₂, powstający z PGH₂, mniejszą – syntetyzowany z PGH₁ – TXA₁. TXA₃ powstający podczas przemian kwasu eikozapentanowego nie wpływa na funkcję trombocytów, aczkolwiek podob-

nie jak PGI_3 silnie hamuje uwalnianie KA. W czasie dalszych przemian TXA_{1-3} są przekształcane do mniej aktywnych TXB_{1-3} [38].

Biologicznie aktywne prostanoidy działają na komórki docelowe poprzez swoiste receptory błonowe, wśród których wyróżnia się: receptory DF dla PGD_2 , EP_{1-4} dla PGE_2 , FP dla PGF_2 , IP dla PGI_2 oraz TP dla TXA_2 . Należy zaznaczyć, że PGJ_2 działa przez pobudzenie receptorów jądrowych z grupy PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) [104].

Prostaglandyny G i H pobudzają skurcz mięśniówki gładkiej naczyń i agregację płytek. Prostaglandyny E (PGE_{1-3}) działają rozkurczowo na mięśniówkę gładką naczyń tętniczych, stymulują natomiast skurcz włókien mięśniowych w ścianie żył [5,46]. Hamują także aktywność granulocytów obojętnochłonnych, limfocytów T i makrofagów. PGE_1 , pobudzając receptor PGI_1 , hamuje agregację płytek. PGE_2 powstrzymuje również wydzielanie kwasu solnego i pepsyny oraz działa cytoprotekcyjnie na błonę śluzową żołądka [76,99]. Prostaglandyna ta pobudza także czynność skurczową macicy. W przeciwieństwie do $\text{PGF}_{1\alpha}$, której rola nie jest znana, $\text{PGF}_{2\alpha}$ pobudza skurcz mięśni gładkich oskrzeli, naczyń i macicy [99]. Syntetyzowana w śródbłonku naczyń prostacyklina jest jedynym prostanoidem, który hamuje agregację płytek. Zwiększając stężenie cAMP PGI_2 hamuje bowiem uwalnianie z płytek TXA_2 . Działa ponadto cytoprotekcyjnie, przeciwmiażdżycowo i rozkurczowo na mięśniówkę naczyń. PGJ_2 nasila zaś proliferację komórek, zwłaszcza tkanki tłuszczowej [46,76].

CHARAKTERYSTYKA ISOENZYMÓW COX

Izoforma konstytutywna cyklooksigenazy została wyizolowana z większości komórek. Dzięki regulacji syntezy prostanoidów odpowiada ona za utrzymanie prawidłowej funkcji narządów wewnętrznych [55]. Jednakże, zwiększona immunokspresja COX-1 została potwierdzona także w stanach patologicznych. Nasiloną ekspresję *COX-1* zaobserwowano w komórkach śródbłonka i miocytach w bezpośrednim sąsiedztwie blaszek miażdżycowych, a także w obrębie samych zmian [75]. Postać konstytutywną wykryto także w komórkach maziówki w przebiegu choroby reumatoidalnej [24].

Izoforma indukowana była do niedawna utożsamiana tylko z odpowiedzią na stres i czynniki inicjujące zapalenie. Jej fizjologiczną obecność potwierdzono jednak m.in. w mózgu, rdzeniu kręgowym i nerce osobników dorosłych, łożysku, a także chrząstce, nerce, sercu, płucach i skórze płodu [14,55,88,89].

Immunokspresja COX-3 została wykazana zwłaszcza w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [5,6,77,78,79,81].

GENY KODUJĄCE COX

U człowieka, COX-1 jest kodowana przez gen zawierający 11 eksonów (22 kb), znajdujący się na 9 chromosomie.

Ma on tylko pojedyncze miejsca wiązania czynników transkrypcyjnych. Natomiast gen kodujący COX-2 został zlokalizowany na chromosomie 1. Jest mniejszy (8,3 kb) i zawiera tylko 10 eksonów [52,79].

W przypadku obu genów wykazano polimorfizm pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphisms, SNPs) [27]. Warunkuje on odmienną funkcję obu izoenzymów, a także odpowiedź na leki hamujące ich aktywność [32,37]. Ulrich i wsp. [96] stwierdzili, iż częstość występowania SNPs dla *COX-1* w populacji kaukaskiej oraz afroamerykańskiej wynosi około 4% i obejmuje co najmniej 18 sekwencji nukleotydowych. Jednak tylko w 7 przypadkach wykazano zmianę struktury aminokwasowej produktu białkowego. Jak zauważyli autorzy, heterozygotyczna zmiana sekwencji A842G¹ i C50T² wywołała silniejsze hamowanie enzymu przez kwas acetylosalicylowy (ASA) niż w wypadku białka kodowanego przez sekwencję dominującą, „właściwą” dla danej populacji. Ponadto, u osób będących heterozygotami COX-1: L15-L16del, którzy nie przyjmowali inhibitorów COX, wykazano zwiększone ryzyko występowania gruczolaków jelita grubego [43,86]. Zmniejszenie ryzyka transformacji nowotworowej w jelicie obserwowano w przypadku mutacji P17L³ [97]. SPNs w genie kodującym COX-2, obejmujący 40 znanych typów, nie powodowały jednak żadnych zmian patologicznych w tkankach ani odmiernej reakcji na stosowane inhibitory enzymu [43,86].

Dotąd nie poznano ani wielkości, ani umiejscowienia genu kodującego izoenzym COX-3. Został on wyizolowany z tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego [78,79] i ściany aorty [18]. Obecnie uważa się, że COX-3 jest posttranskrypcyjną modyfikacją COX-1 [5,6,81], aczkolwiek istnieją również prace wiążące go z COX-2 [105].

Doświadczalnie udowodniono, że ekspresja genu kodującego COX-1 jest stała i podlega niewielkiej regulacji przez czynniki wewnątrzkomórkowe. Gen ten jest zaliczany do genów podstawowego cyklu komórkowego (housekeeping genes). Potwierdzeniem tego jest brak sekwencji regulatorowych TATA w rejonie 5' oraz liczne miejsca inicjacji transkrypcji [65]. Jednak zaburzenia wewnątrzkomórkowej, bądź lokalnej homeostazy mogą prowadzić do nasilenia transkrypcji genu *COX-1* [77]. W przeciwieństwie do *COX-1*, ekspresja genu *COX-2* pobudzana jest przez wiele czynników. Najsilniejsze działanie wykazują czynniki wzrostu (w większości tożsame z pobudzającymi uwalnianie KA) oraz niektóre mediatory zapalenia, takie jak np. interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworu typu α (TNF- α), liposacharydy, oraz czynniki transkrypcyjne i produkty białkowe onkogenów [34,110]. Częściowe lub całkowite zahamowanie ekspresji genu obserwowano pod wpływem glikokortykosteroidów [53], a także IL-4 i -10 [67].

W wyniku transkrypcji genów syntetyzowany jest mRNA, którego wielkość u ludzi wynosi 2,8 i 4,1 kb, odpowiednio dla COX-1 i COX-2 [79]. mRNA COX-2 jest mniej stabilny na skutek obecności licznych sekwencji oktameroowych ARE (UUAUUUAU, AU rich elements) w obrębie intro-

¹ Zmiana adeniny w guaninę w pozycji 86 genu COX-1.

² Zmiana cytozyny w tyminę w pozycji 50 genu COX-1

³ Zmiana proliny w leucynę w pozycji 17 łańcucha białkowego COX-1

nów [65]. Mimo nieznanego położenia genu COX-3 (najprawdopodobniej jego braku), u psa wyizolowano jednak mRNA, którego wielkość przewyższa obie postaci występujące u ludzi i wynosi 5,2 kb [18].

BIĄŁKA ENZYMATYCZNE COX

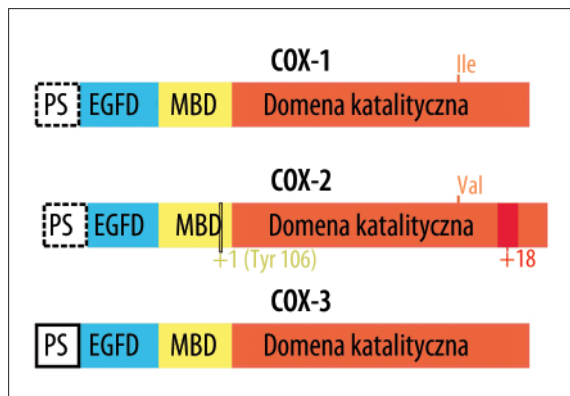
Wszystkie izoenzymy COX są umiejscowione na wewnętrznej powierzchni siateczki śródplamacyjnej, a także na wewnętrznej i zewnętrznej powierzchni otoczki jądrowej [79]. Enzymy COX-1 i COX-2 mają zbliżoną, typową dla homodimerów budowę, podobną strukturę krystaliczną i aktywność katalityczną. Ludzkie białko COX-1 ma masę cząsteczkową 70 kDa i składa się z 599 aminokwasów. Natomiast masa białka COX-2 wynosi 70-72 kDa i jest ono zbudowane z 604 aminokwasów [109]. Po odłączeniu peptydów sygnałowych (PS) liczących po 22–26 oraz 16–22 aminokwasów, odpowiednio dla COX-1 i COX-2, powstaje enzym w pełni aktywny katalitycznie. Z pionierskich badań Chandrasekharana i wsp. [18] wynika, że cząsteczka COX-3 zawiera 633 aminokwasy, a jej masa wynosi około 65 kDa.

Pełna zgodność sekwencji aminokwasowej między ludzkim COX-1 a COX-2 sięga 63%, a w 78% uznaje się ją za zbliżoną – wykazującą różnice dotyczące pojedynczych aminokwasów. Zgodność sekwencji między ludzkimi białkami COX a białkami COX innych gatunków ssaków wynosi około 85%. W przypadku innych kręgowców sięga jedynie 65% [9].

W łańcuchu aminokwasowym COX wyróżnia się: (I) domenę przypominającą naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor-like domain, EGFD), (II) domenę wiążącą się z błonami (membrane binding domain, MBD) oraz (III) domenę katalityczną (catalytic domain, CD). W przeciwieństwie do COX-2, cząsteczka COX-1 ma większą domenę EGFD. Ponadto w domenie MBD brak jest proliny w pozycji 107. Domena katalityczna w pozycji 523 ma izoleucynę a nie walinę i jest krótsza o 18 aminokwasów od strony C-końcowej [50,60,65].

W cząsteczce COX-3, od strony N-końcowej w stosunku do peptydu sygnałowego, znajduje się intron białkowy (I1) liczący 30–34 aminokwasy. Kolejną różnicą w stosunku do obu podstawowych izoenzymów jest nieodłączenie peptydu sygnałowego podczas modyfikacji posttranslacyjnych (ryc. 3). Zbliżoną budowę do COX-3 mają także inne tzw. częściowe COX-1 (partial COX-1, PCOX-1), nazywane także połączonymi odmianami COX-1. Obecnie w grupie tej wyróżnia się COX-1_{SNP}, PCOX-1_a, PCOX-1_b i COX-1V₁. Na przykład odmiana PCOX-1_a nie ma osiemnastu aminokwasów w pozycjach 119-337 w porównaniu z cząsteczką COX-3. Podobne częściowe odmiany zostały także wykazane dla COX-2 - COX-2SNP, COX-2V₁ [27].

Drugo- i trzeciorzędowa struktura białek warunkowana jest obecnością licznych mostków dwusiarczkowych (-S-S-). Jednakże do pełnej aktywności enzymów niezbędne jest przyłączenie grup hydrofobowych, pozwalających na odpowiednie uwodnienie cząsteczki [26]. Zgodnie z obserwacjami Malkowskiego i wsp. [60], ze względu na duże podobieństwo struktury pierwszorzędowej, budowa przestrzenna cząsteczek białek COX-1 i COX-2 jest również bar-

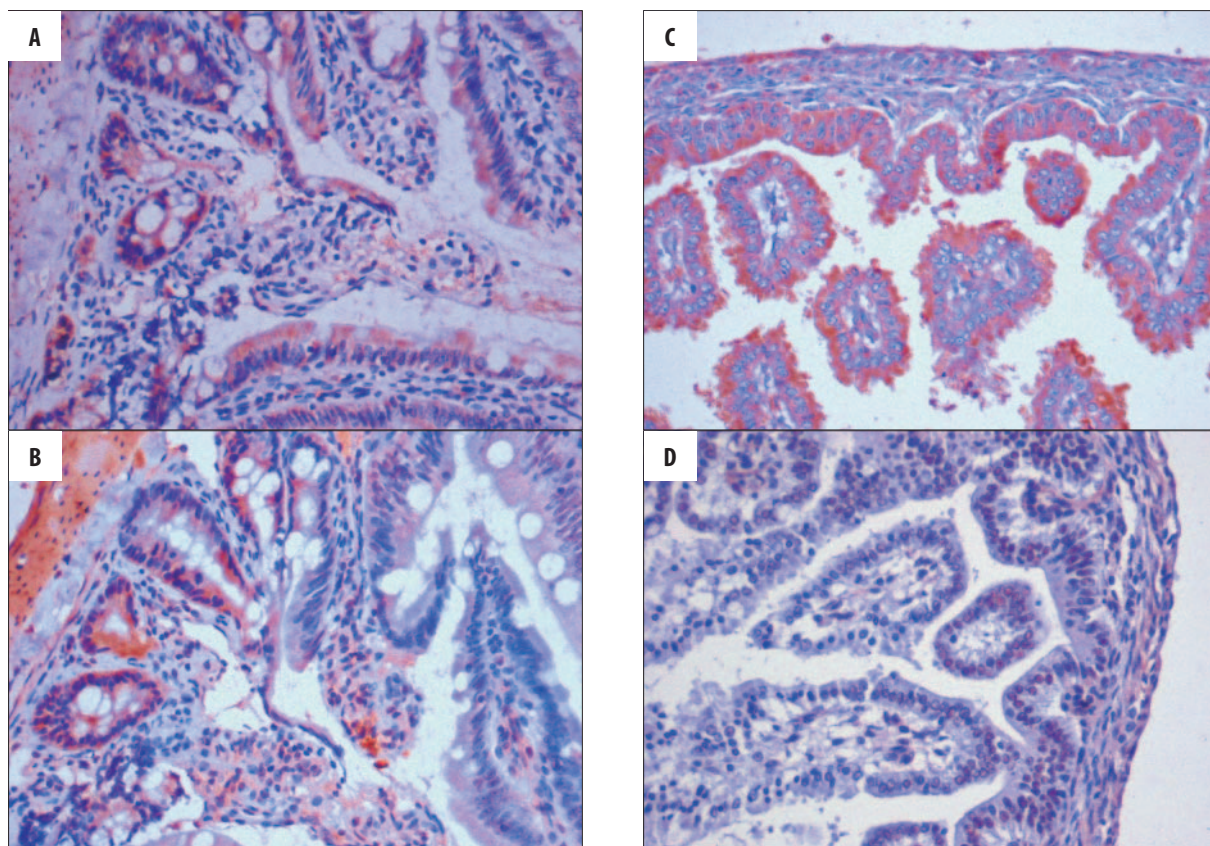


Ryc. 3. Schemat struktury pierwszorzędowej izoenzymów COX. EGFD – domena przypominająca naskórkowy czynnik wzrostu, MBD – domena łącząca z błoną jądrową, PS – domena sygnałowa

dzo zbliżona. Oba izoenzymy składają się z dimerów, z których każdy ma własne, opisane wyżej domeny. Położona centralnie domena EGFD odpowiada za przestrzenne fałdowanie łańcucha białka i w przeważającej części otoczona jest przez dominującą domenę katalityczną. Obwodowym N-końcem EGFD łączy się z niewielką, położoną brzeżnie prawoskrętną α -spiralą MBD, która otacza hydrofobowy kanał prowadzący do centrum aktywnego enzymu. Część obwodowa kanału wykazuje aktywność perosydazy i ma cząsteczkę hemu w roli kofaktora. Natomiast położony w głębi, ślepo zakończony koniec odpowiada za cyklizację, a tym samym za właściwą aktywność cyklooksygenazową enzymu [60].

Mimo niewielkich różnic w strukturze pierwszorzędowej oraz w budowie przestrzennej cząsteczek białek COX, reaktywność obu izoenzymów w stosunku zarówno do substratów, jak i inhibitorów jest znaczna. Dowiedziono, że substratem dla ludzkiego COX-1 może być jedynie KA i kwas dihomog- γ -linoleinowy, natomiast COX-2 wykorzystuje także kwas α -linoleinowy i eikozapentanowy. Brak jest analogicznych danych dla COX-3 [79]. W przypadku COX-1 owcy, który jest najlepiej poznanym izoenzymem COX, KA łączy się z tyrozyną w pozycji 385 (Tyr385) [60] i arginina w pozycji 120 (Arg120) łańcucha białka [92]. W COX-2 myszy ten sam substrat wiąże się z tyrozyną i glicyną, w pozycjach 348 (Tyr348) i 533 (Gly533) [50]. Kwas dihomog- γ -linoleinowy łączy się z owczym COX-1 w pozycji Val349, Try387 i Leu534 [61]. Dotąd nie poznano dokładnie miejsca wiązania kwasu eikozapentanowego i α -linoleinowego. Z badań Malkowskiego i wsp. [61] wynika, że przyłączają się one aż do 11 bliżej niezidentyfikowanych aminokwasów.

Podobnie jak nienasycone kwasy tłuszczowe, także poszczególne inhibitory COX mają swoiste, charakterystyczne dla siebie miejsca wiązania w centrum katalitycznym, np. ASA łączy się z seryną w pozycji 530 (Ser530), a ibuprofen z arginina (Arg120) [16]. Należy podkreślić, że przyłączenie ASA, jedynego znajdującego się w sprzedaży nieodwracalnego inhibitora COX, do cząsteczki COX-1 blokuje całkowicie aktywność enzymu. Jeżeli jednak dojdzie do acetylowania izoenzymu COX-2 to oksydacja KA nie jest zahamowana i syntetyzowany jest kwas 15-hydroperoksyekoizotetraenowy [57,62]. Inne miejsca łączenia ASA z COX podaje Schwab



Ryc. 4. Odczyn immunohistochemiczny na cyklooksigenazę 1 (B, C) i cyklooksigenazę 2 (B, D) w jelicie cienkim szczura (A, B – osobnik dorosły, C, D – 21-dniowy płód; materiał własny) (przeciwciała NCL-COX-1 i NCL-COX-2, Novocastra; DakoEnvision⁺/HRP; A, B, D – powiększenie ok. 200×; C – powiększenie ok. 100×)

i wsp. [79], wg których w cząsteczce COX-1 lek acetyluje serynę w pozycji 529, a w COX-2 w pozycji 516.

FUNKCJA CYKLOOKSYGENAZY W ORGANIZMIE

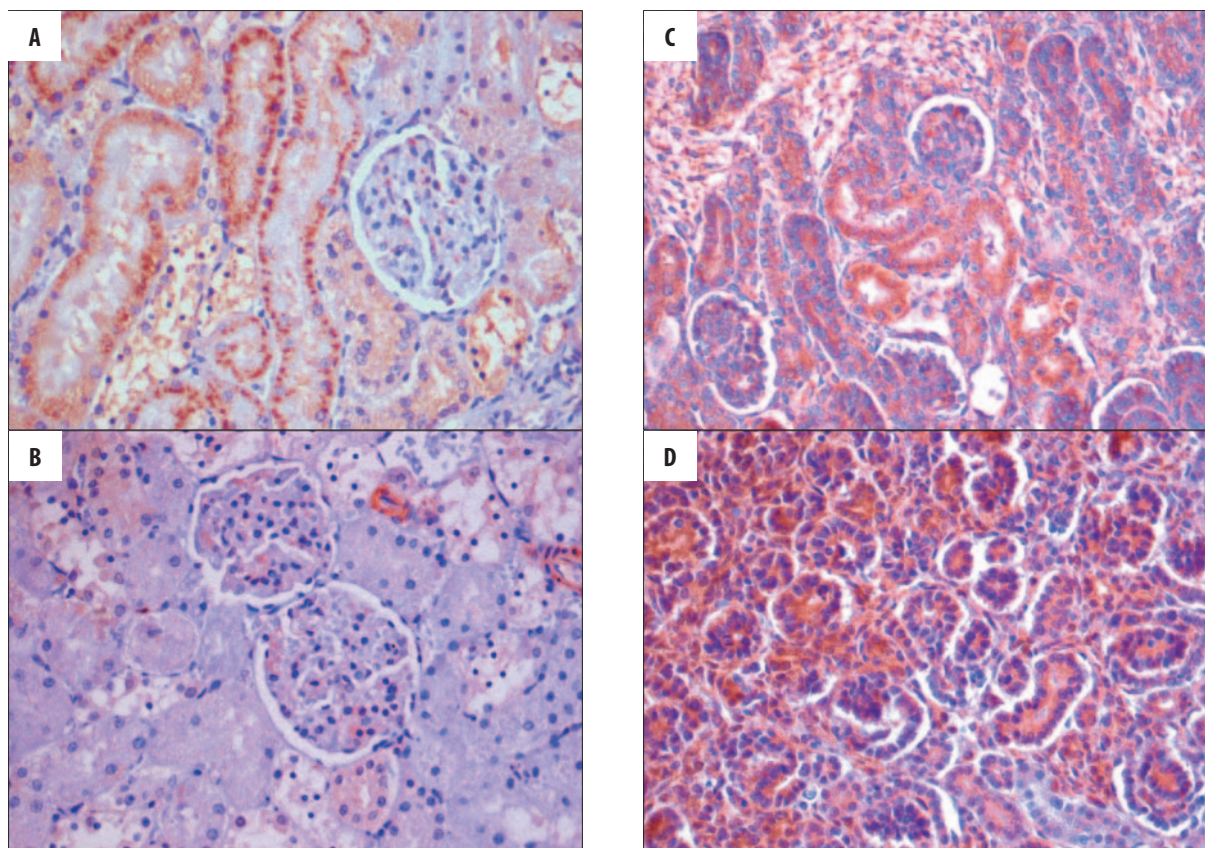
Ze względu na szerokie rozpowszechnienie izoenzymów COX w tkankach, a także dużą aktywność prostanoidów, cyklooksigenazy spełniają ważną rolę w regulacji funkcji różnych narządów i układów, zwłaszcza: trawiennego, krążenia, moczowego, rozrodczego, oddechowego i nerwowego.

Układ trawienny

W badaniach klinicznych i doświadczalnych wykazano fizjologiczną ekspresję genów kodujących COX-1 w błonie śluzowej przewodu pokarmowego [99]. Natomiast ekspresja COX-2 występuje przeważnie w zmianach patologicznych, takich jak np. gruczolaki i raki gruczołowe jelit [33]. Spostrzeżenia te potwierdzają także obserwacje epidemiologiczne. Dowiedziono, że długotrwałe przyjmowanie inhibitorów COX zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworów nabłonkowych jelit [42]. Jednakże, jak wskazują badania doświadczalne, aktywność przeciwnowotworowa tych leków jest również niezależna od wpływu na COX [91]. Prostanoidy, zwłaszcza syntetyzowane z udziałem COX-2, mogą również działać chemioprewencyjnie poprzez transkrypcyjny czynnik jądrowy NF- κ B (nuclear factor kappa B). Na przykład PGI₂ nasila apoptozę poprzez pośrednią aktywację receptora PPAR- δ [41].

W warunkach fizjologicznych aktywność COX-2 w błonie śluzowej żołądka u ludzi i u szczurów jest niewielka [45,47,94]. Podanie zdrowym szczurom SC-560 i celekoksibu, będących selektywnymi inhibitorami odpowiednio COX-1 i COX-2 nie działało niekorzystnie na błonę śluzową żołądka [103]. Jednak przy jednoczesnym podaniu obu związków, działania niepożądane były podobne do tych, obserwowanych przy zastosowaniu nieselektywnej, gastrotoksycznej indometacyny. Analogiczną reakcję opisano przy stosowaniu SC-560 i rofekoksibu u szczurów z uszkodzoną błoną śluzową [36]. Wykazano, iż toksyczne działanie obu leków przypomina zmiany widywane u zwierząt, którym po uszkodzeniu błony śluzowej podano selektywny inhibitor COX-1. Spostrzeżenia te potwierdza również brak samoistnych krwawień z błony śluzowej żołądka u transgenicznych myszy pozbawionych genu *COX-1* [54]. Jest to tym bardziej zrozumiałe, że PGE₂ hamuje wydzielanie kwasu solnego i pepsyny w żołądku oraz działa cytoprotekcyjnie na jego błonę śluzową. Ponadto do prawidłowego funkcjonowania błony śluzowej żołądka niezbędne jest właściwe unaczynienie, które miejscowo jest regulowane również przez prostanoidy [103], a także eikazanoidy powstałe w wyniku aktywności lipooksygenazy [102].

W jelicie cienkim immunoekspresję COX-1 wykazano w kryptach jelitowych u myszy. Bardziej intensywnej ekspresji występował u zwierząt naświetlanych promieniami X, u których jednocześnie obecne były zmiany regeneracyjne nabłonka [22]. Podobne umiejscowienie odczynu, zarówno dla COX-1 i COX-2, obserwowano u szczura (ryc. 4).



Ryc. 5. Odczyn immunohistochemiczny na cyklooksigenazę 1 (A, C) i cyklooksigenazę 2 (B, D) w nerce szczura (A, B – osobnik dorosły, C, D – 21-dniowy płód; materiał własny) (przeciwciała NCL-COX-1 i NCL-COX-2, Novocastra; DakoEnvision⁺™/HRP; A, B – powiększenie ok. 200×; C, D – powiększenie ok. 100×)

Selektywna ekspresja COX-2 jest charakterystyczna dla komórek wysp trzustkowych. Pozostała część narządu wykazuje stałą aktywność postaci konstytutywnej [104].

Układ naczyniowy

Stać ekspresja genów *COX* jest niezbędna do utrzymania prawidłowego przepływu krwi. Wykazano, że COX-2 obecna w śródbłonku naczyń odpowiada za syntezę PGI₂, która może być także syntetyzowana z udziałem COX-1 [19,20,95]. Prostagliny są również najsilniejszymi antagonistami TXA₂ wytwarzanego przez płytki krwi. W warunkach fizjologicznych ekspresja COX-1 w śródbłonku jest niewielka. Jej zwiększenie świadczy o uszkodzeniu ściany naczyń, w tym o inicjacji procesu miażdżycowego [75]. Ocena immunoekspresji obu izoenzymów COX jest obecnie uważana za czuły wskaźnik diagnostyczny w ocenie uszkodzenia ściany naczyń krwionośnych i serca [75,107].

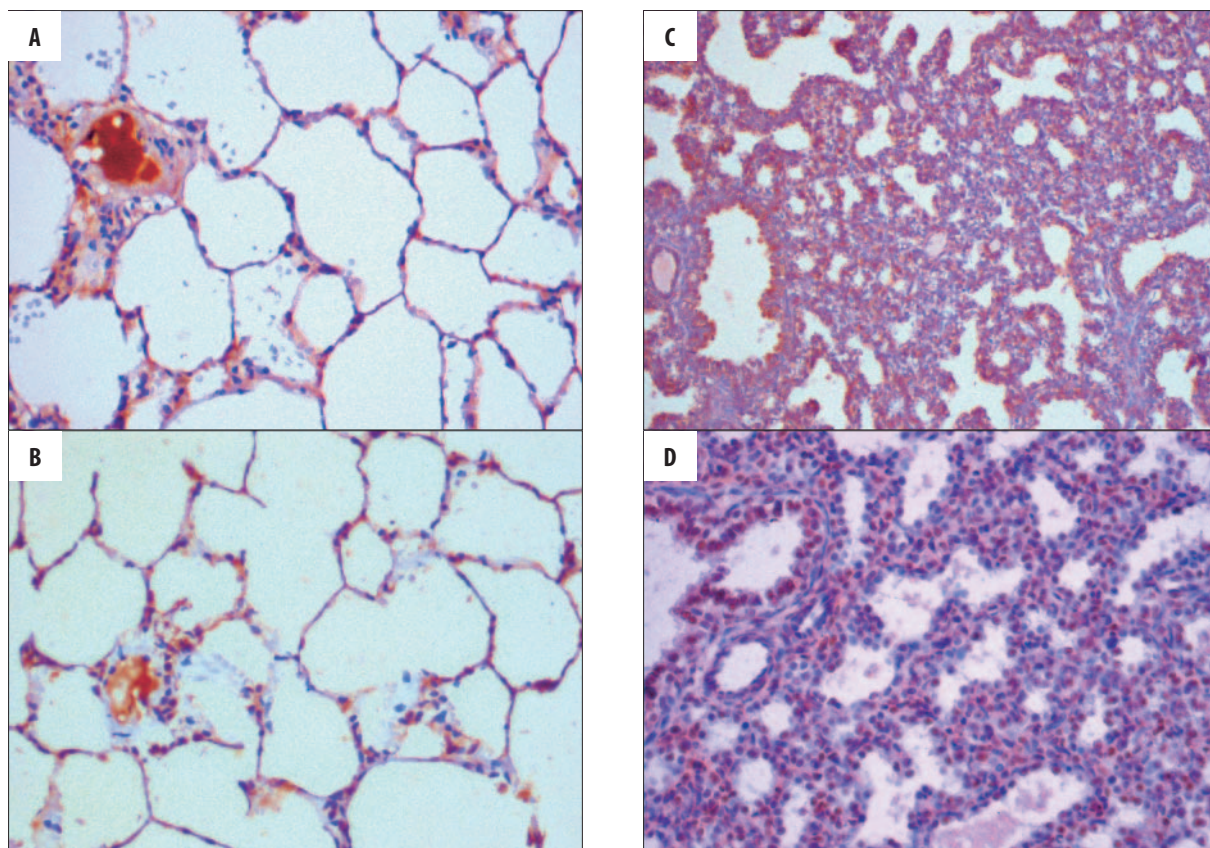
TXA₂ syntetyzowany dzięki aktywności COX-1 nie tylko zwiększa agregację płytek krwi, lecz także aktywuje inne czynniki działające synergistycznie [30]. Przy zahamowaniu syntezy PGI₂, np. w czasie stosowania selektywnych inhibitorów COX-2, dochodzi do zaburzenia równowagi między obydwoma prostanoidami, co może powodować wykrzepianie wewnątrznaczyniowe. Powikłania zakrzepowo-zatorowe były często obserwowane podczas stosowania celekoksibu i rofekoksibu [28]. Powikłania te występują rzadziej u pacjentów przyjmujących nieselektywne

inhibitory COX, co wynika z jednoczesnego blokowania przez nie COX-1 w płytkach krwi [25]. Wykazano jednak, że niektóre inhibitory COX, w tym selektywnie hamujące COX-2, wiążąc się z centrum aktywnym COX uniemożliwiają przyłączenie do niego ASA, stosowanego w profilaktyce przeciwzakrzepowej [16].

Układ moczowy

Pierwsze doniesienia na temat ekspresji genów kodujących COX w nerkach różnych gatunków ssaków pochodzą z lat 70. XX w. COX-1 została początkowo wykryta w śródbłonku naczyń tętniczych [85]. Obecność mRNA i białka COX-2 wykazano następnie w aparacie przykłębuszkowym, komórkach nabłonkowych kanalika nefronu oraz komórkach śródmiąższowych brodawki nerkowej. Należy podkreślić, że ekspresja *COX-2* w płamce gęstej u prawidłowo żywionych szczurów była niewielka, natomiast znacznie rosła przy przewlekłym niedoborze soli [39]. Podobne umiejscowienie obu postaci COX zaobserwowano w nerce płodowej szczura [88,111]. W przeciwieństwie do stałej ekspresji *COX-1*, *COX-2* wykazano dopiero od 16 dnia ciąży u szczura [88]. Dane to zostały potwierdzone w obserwacjach własnych (ryc. 5).

Dane doświadczalne zostały w pełni potwierdzone u ludzi. U dorosłych osób COX-1 wykryto w komórkach śródbłonka oraz mięśniach gładkich tętnic i żył, w komórkach nabłonkowych kanalików zbiorczych, a także w komórkach



Ryc. 6. Odczyn immunohistochemiczny na cyklooksigenazę 1 (A, C) i cyklooksigenazę 2 (B, D) w płucu szczura (A, B – osobnik dorosły, C, D – 21-dniowy płód; materiał własny) (przeciwciała NCL-COX-1 i NCL-COX-2, Novocastra; DakoEnvision⁺/HRP; A, B – powiększenie ok. 200×; C, D – powiększenie ok. 100×)

śródmiażdżowych kory i rdzenia nerki. Natomiast ekspresję COX-2 zaobserwowano w podocytach [51]. W nerce płodowej silną ekspresję COX-2 wykazywała plamka gęsta, część gruba ramienia wstępującego pętli Henlego, podocyty i komórki śródbłonka. Intensywność odczynu zmniejszała się szybko po urodzeniu [48,49].

Spośród prostanoidów, największą aktywność w nerce wykazuje PGE₂ syntetyzowana przez komórki śródmiażdżowe i PGI₂ powstająca w śródbłonku naczyń i kłębuszków, a w mniejszym stopniu PGF_{2α} [44]. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych z różnymi inhibitorami COX dowiodły, że substancje te hamując syntezę prostaglandyn obniżają przepływ krwi przez nerki i filtrację kłębuszkową. PGE₂ zmniejsza ponadto absorpcję sodu, a łącznie z PGI₂ pośredniczy także w uwalnianiu reniny i aktywacji szlaku renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) [19,57]. Należy podkreślić, że hormon antydiuretyczny (ADH), przez aktywację PLA₂ stymuluje wewnątrznerkową syntezę PGE₂ i PGF₂ [101].

Układ rozrodczy

Ekspresję COX-1 stwierdzono w większości wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych męskich, natomiast ekspresja COX-2 obserwowana była tylko w nabłonku części dystalnej nasieniowodu [63]. Ponadto, stosując suplementację androgenami u wykastrowanych szczurów wykazano pozytywną zależność między immunoekspre-

sją COX-2 a poziomem testosteronu. Podobne obserwacje poczyniono także wśród innych gatunków zwierząt. Ekspresja COX-2 została wykazana tylko w komórkach nabłonkowych dystalnej części najądra u myszy i pęcherzykach nasiennych u małpy [56].

Ekspresja COX-2 jest nieodzownym czynnikiem warunkującym prawidłową owulację [29]. Potwierdzają to zarówno obserwacje immunoekspresji białka, jak również to, iż u zwierząt pozbawionych genu COX-2 proces uwalniania komórki jajowej jest zaburzony przy prawidłowej oogenezie [82]. Zaburzenia owulacji obserwowano także w czasie stosowania inhibitorów COX [72]. Podawanie tych leków wpływa również na zapłodnienie i implantację, co wskazuje na rolę COX w tych procesach. Van Voorhits i wsp. [98] stosując poliklonalne przeciwciało przeciwko COX, stwierdzili immunoekspresję enzymu w żeńskich wewnętrznych narządach płciowych. Silny odczyn występował w komórkach wydzielniczych nabłonka jajowodów, a całkowity brak reaktywności wykazywały komórki urzęsione. Najbardziej intensywny odczyn obserwowano w nabłonku błony śluzowej trzonu macicy. Badania doświadczalne na myszach dowiodły, że ekspresja COX-1 obniża się znacznie po zetknięciu się zapłodnionego jaja z błoną śluzową macicy [17]. Jednocześnie w bezpośrednim sąsiedztwie blastocysty pojawia się ekspresja COX-2, która jest największa w nabłonku powierzchni i przylegającym podścielisku. Badacze sugerują, że aktywność COX-2 jest odpowiedzialna za angiogenezę i rozpoczęcie formowania

łożyska. Nasilającą się wraz z wiekiem ciążowym ekspresję *COX-2* wykazano w nabłonku owodni, warstwie siatkowatej kosmówki oraz w doczesnej u ludzi [83]. Nie obserwowano ekspresji *COX-2* w trofoblastcie. Natomiast ekspresja *COX-1* była słabsza i nie wykazywała różnic w zależności od okresu ciąży. *COX-1* zlokalizowano w nabłonku owodni, mezodermie kosmówki i owodni, a także w doczesnej [83,84]. Jednak mimo dużych różnic w ekspresji obu genów *COX*, poziom aktywnych enzymów nie wykazywał dużych wahań [74]. Zważywszy, iż ekspresja *COX-1* jest stała, różnice w ilości prostanoidów w macicy zależą wyłącznie od indukcji *COX-2*. Warto w tym miejscu wspomnieć, że naturalnym zabezpieczeniem przed nadmierną syntezą prostaglandyn w okresie ciąży jest zwiększona aktywność 15-hydroksydehydrogenazy prostaglandynowej (E.C. 1.1.1.141) – odpowiadającej za degradację tych prostanoidów. Fizjologicznie ekspresja genu kodującego ten enzym spada w okresie bezpośrednio poprzedzającym rozwiązanie i w czasie porodu [73].

Nadmienić należy, że zaburzenia fizjologicznej aktywności *COX-1* w tkankach płodowych mogą prowadzić do powstania wad wrodzonych, m.in. przepukliny pępkowej i przeponowej, wytrzewienia oraz ubytku przegrody międzykomorowej serca [10,11,23]. Ze względu na późne pojawienie się ekspresji *COX-2* [88,89], selektywne zahamowanie aktywności postaci indukowanej prowadzi najczęściej jedynie do zaburzeń rozwojowych, czego dobrym przykładem jest wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu [10,12]. W większości zaburzenia te są odwracalne i ulegają wyrównaniu w okresie postnatalnym [10,12,13,15,69].

Układ oddechowy

Obecność *COX-1* potwierdzono zarówno w obrębie górnych, jak i dolnych dróg oddechowych, a także w opłucnej. W warunkach fizjologicznych w okresie postnatalnym ekspresja *COX-2* jest niewielka i ogranicza się do nabłonka drzewa oskrzelowego i pęcherzyków płucnych (ryc. 6) [1,68,100]. Natomiast wzrost ekspresji *COX-2* towarzyszy zapaleniom lub zmianom rozrostowym [8,40].

W przeciwieństwie do leukotrienów, powstających w wyniku aktywacji 5-lipooksygenazy, większość prostanoidów powoduje rozszerzenie światła oskrzeli. Jednakże, efekt ten

jest niewielki, a PGE_2 i TXA_2 , a zwłaszcza $\text{PGF}_{2\alpha}$ działają wręcz synergistycznie do leukotrienów [13,26,87,108].

Układ nerwowy

W ośrodkowym układzie nerwowym wykazano ekspresję obu genów *COX* oraz wszystkich trzech izoenzymów *COX*. Ekspresja *COX-1* jest największa w obrębie kresomózgowia i międzymózgowia [7,90,109]. Przodomózgowie i rdzeń kręgowy są jedynymi częściami układu nerwowego, w których obserwowano fizjologiczną ekspresję *COX-2* [109]. Jest ona największa w obrębie zwojów korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych, a także rogach przednich i tylnych istoty szarej rdzenia kręgowego. Stałą ekspresję obu postaci, niezależnie od umiejscowienia wykazują także astrocyty [90]. Synteza enzymu zwiększa się w stresie, stanach zapalnych, chorobach zwyrodnieniowych i nowotworowych [26].

Ponadto w obrębie podwzgórza i rdzenia kręgowego wykazano immunoekspresję charakterystycznego dla układu nerwowego izoenzymu *COX-3*. W związku z selektywną inhibicją *COX-3* przez paracetamol, enzym ten wydaje się integralnym składnikiem tzw. bramki analgetycznej w rdzeniu kręgowym oraz regulatorem w obrębie ośrodką termoregulacji [5,6,77,78,79,81].

PODSUMOWANIE

Ostatnie lata zaowocowały intensyfikacją prac nad cyklooksygenazą i przemianami kwasu arachidowego. Pozwoliły one na poznanie trzech podstawowych izoenzymów *COX* oraz wielu dotychczas nieznanych mechanizmów działania ich inhibitorów, m.in. aktywności neuroprotektoryjnej i chemioprewencyjnej [55]. Doprowadziły także do obalenia dogmatu czysto fizjologicznej ekspresji *COX-1* i indukcyjnego charakteru *COX-2*. Ponieważ inhibitory *COX* należą do najczęściej przyjmowanych leków [58,93] dalsze badania powinny się koncentrować na poznaniu mechanizmów reakcji niepożądanych towarzyszących ich stosowaniu [3,13,55].

PODZIĘKOWANIA

Autorzy są wdzięczni Robertowi Klepaczowi za przygotowanie dokumentacji fotograficznej i opracowanie schematów.

PIŚMIENICTWO

- [1] Asano K., Lilly C.M., Drazen J.M.: Prostaglandin G/H synthase-2 is the constitutive and dominant isoform in cultured human lung epithelial cells. *Am. J. Physiol.*, 1996; 271: L126-L131
- [2] Balsinde J., Winstead M.V., Dennis E.A.: Phospholipase A(2) regulation of arachidonic acid mobilization. *FEBS Lett.*, 2002; 531: 2-6
- [3] Birney Y., Redmond E.M., Sitzmann J.V., Cahill P.A.: Eicosanoids in cirrhosis and portal. Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2003; 72: 3-18
- [4] Boelsterli U.A.: Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2003; 192: 307-322
- [5] Botting R.: *COX-1* and *COX-3* inhibitors. *Thromb. Res.*, 2003; 110: 269-272
- [6] Botting R., Ayoub S.S.: *COX-3* and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005; 72: 85-87
- [7] Breder C.D., Dewitt D., Kraig R.P.: Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J. Comp. Neurol.*, 1995; 355: 296-315
- [8] Brown J.R., DuBois R.N.: Cyclooxygenase as a target in lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 4266s-4269s
- [9] Browner M.F.: The structure of human cyclooxygenase-2 and selective inhibitors. W: *Selective COX-2 inhibitors – pharmacology, clinical effects and therapeutic potential*. Red.: Vane J., Botting J. Kluwer Academic Publishers., Dordrecht 1998, 19-26
- [10] Burdan F.: Comparison of developmental toxicity of selective and non-selective cyclooxygenase-2 inhibitors in CRL: (WI)WUBR Wistar rats – DFU and piroxicam study. *Toxicology*, 2005; 211: 12-25
- [11] Burdan F.: Developmental toxicity evaluation of ibuprofen and tolmetin administered in triple daily doses to Wistar CRL: (WI)WUBR rats. *Birth Defects Res. Part B Dev. Reprod. Toxicol.*, 2004; 71: 321-330
- [12] Burdan F., Dudka J., Szumilo J., Korobowicz E., Klepacz L.: Prenatal effects of DuP-697 – the irreversible, highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Reprod. Toxicol.*, 2003; 17: 413-419

- [13] Burdan F., Korobowicz A.: Koksiby: wysoce selektywne inhibitory cyklooksigenazy-2 (Część II) – działania niepożądane. *Pol. Merkuriusz Lek.*, 2003; 14: 352–355
- [14] Burdan F., Szumilo J., Marzec B., Klepacz R., Dudka J.: Skeletal developmental effects of selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors administered through organogenesis and fetogenesis in Wistar CRL:(WI)WUBR rats. *Toxicology*, 2005; 216: 204–223
- [15] Cappon G.D., Cook J.C., Hurtt M.E.: Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 2003; 68: 47–56
- [16] Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C., Cucchiara A.J., DeMarco S., Tournier B., Vyas S.N., FitzGerald G.A.: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 1809–1817
- [17] Chakraborty I., Das S.K., Wang J., Dey S.K.: Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the perimplantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J. Mol. Endocrinol.*, 1996; 16: 107–122
- [18] Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L.: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 13926–13931
- [19] Cheng H.F., Harris R.C.: Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr. Pharm. Des.*, 2005; 11: 1795–1804
- [20] Cheng Y., Austin S.C., Rocca B., Koller B.H., Coffman T.M., Grosser T., Lawson J.A., FitzGerald G.A.: Role of prostacyclin in the cardiovascular responses to thromboxane A2. *Science*, 2002; 296: 539–541
- [21] Clark M.A., Conway T.M., Shorr R.G., Crooke S.T.: Identification and isolation of a mammalian protein which is antigenically and functionally related to the phospholipase A2 stimulatory peptide melittin. *J. Biol. Chem.*, 1987; 262: 4402–4406
- [22] Cohn S.M., Schloemann S., Tessner T., Seibert K., Stenson W.F.: Crypt stem cell survival in the mouse intestinal epithelium is regulated by prostaglandins synthesized through cyclooxygenase-1. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 1367–1379
- [23] Cook J.C., Jacobson C.F., Gao F., Tassinari M.S., Hurtt M.E., DeSesso J.M.: Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*, 2003; 68: 5–26
- [24] Crofford L.J., Wilder R.L., Ristimaki A.P., Sano H., Remmers E.F., Epps H.R., Hla T.: Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93: 1095–1101
- [25] Dachman R.: Increased risk of cardiovascular events with coxibs and NSAIDs. *Lancet*, 2005; 365: 1537–1538
- [26] Dannhardt G., Kiefer W.: Cyclooxygenase inhibitors-current status and future prospects. *Eur. J. Med. Chem.*, 2001; 36: 109–126
- [27] Davies N.M., Good R.L., Roupe K.A., Yanez J.A.: Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? – not as easy as 1,2,3. *J. Pharm. Pharmacol. Sci.*, 2004; 7: 217–226
- [28] Dogne J.M., Supuran C.T., Pratico D.: Adverse cardiovascular effects of the coxibs. *J. Med. Chem.*, 2005; 48: 2251–2257
- [29] Espey L.L.: Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biol. Reprod.*, 1994; 50: 233–238
- [30] FitzGerald G.A.: Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. *Am. J. Cardiol.*, 1991; 68: 11B–15B
- [31] Freissmuth M., Cassey P.J., Gilman A.G.: G proteins control diverse pathways of transmembrane signaling. *FASEB J.*, 1989; 3: 2125–2131
- [32] Fritsche E., Baek S.J., King L.M., Zeldin D.C., Eling T.E., Bell D.A.: Functional characterization of cyclooxygenase-2 polymorphisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001; 299: 468–476
- [33] Fux R., Schwab M., Thon K.P., Gleiter C.H., Fritz P.: Cyclooxygenase-2 expression in human colorectal cancer is unrelated to overall patient survival. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 4754–4760
- [34] Ganey P.E., Barton Y.W., Kinser S., Sneed R.A., Barton C.C., Roth R.A.: Involvement of cyclooxygenase-2 in the potentiation of allyl alcohol-induced liver injury by bacterial lipopolysaccharide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2001; 174: 113–121
- [35] Gijon M.A., Leslie C.C.: Phospholipases A2. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 1997; 8: 297–303
- [36] Gretzer B., Maricic N., Respondek M., Schuligoi R., Peskar B.M.: Effects of specific inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 132: 1565–1573
- [37] Halushka M.K., Walker L.P., Halushka P.V.: Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2003; 73: 122–130
- [38] Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B.: Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975; 72: 2294–2298
- [39] Harris R.C., McKanna J.A., Akai Y., Jacobson H.R., Dubois R.N., Breyer M.D.: Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J. Clin. Invest.*, 1994; 94: 2504–2510
- [40] Hasturk S., Kemp B., Kalapurakal S.K., Kurie J.M., Hong W.K., Lee J.S.: Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in bronchial epithelium and non-small cell lung carcinoma. *Cancer*, 2002; 94: 1023–1031
- [41] Hatae T., Wada M., Yokoyama C., Shimonishi M., Tanabe T.: Prostacyclin-dependent apoptosis mediated by PRAR delta. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 46260–46267
- [42] Hull M.A.: Cyclooxygenase-2: how good is it as a target for cancer chemoprevention? *Eur. J. Cancer*, 2005; 41: 1854–1863
- [43] Humar B., Giovanoli O., Wolf A., Attenhofer M., Bendik I., Meier L., Muller H., Dobbie Z.: Germline alterations in the cyclooxygenase-2 gene are not associated with the development of extracolonic manifestations in a large swiss familial adenomatous polyposis kindred. *Int. J. Cancer*, 2000; 87: 812–817
- [44] Ito S., Carretero O.A., Abe K., Beierwaltes W.H., Yoshinaga K.: Effect of prostanoids on renin release from rabbit afferent arterioles with and without macula densa. *Kidney Int.*, 1989; 35: 1138–1144
- [45] Jackson L.M., Wu K.C., Mahida Y.R., Jenkins D., Hawkey C.J.: Cyclooxygenase (COX) 1 and 2 in normal, inflamed, and ulcerated human gastric mucosa. *Gut*, 2000; 47: 762–770
- [46] Jakowicki J.A., Rechberger T. (red): Prostaglandyny we współczesnej ginekologii i położnictwie. BiFolium, Lublin 1998
- [47] Kargman S., Charleson S., Cartwright M., Frank J., Riendeau D., Mancini J., Evans J., O'Neill G.: Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology*, 1996; 111: 445–454
- [48] Khan K.N., Stanfield K.M., Dannenberg A., Seshan S.V., Baergen R.N., Baron D.A., Soslow R.A.: Cyclooxygenase-2 expression in the developing human kidney. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2001; 4: 461–466
- [49] Khan K.N., Stanfield K.M., Harris R.K., Baron D.A.: Expression of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human kidney in hypertension, congestive heart failure, and diabetic nephropathy. *Ren. Fail.*, 2001; 23: 321–330
- [50] Kiefer J.R., Pawlitz J.L., Moreland K.T., Stegeman R.A., Hood W.F., Gierse J.K., Stevens A.M., Goodwin D.C., Rowlinson S.W., Marnett L.J., Stallings W.C., Kurumbail R.G.: Structural insights into the stereochemistry of the cyclooxygenase reaction. *Nature*, 2000; 405: 97–101
- [51] Kömhoff M., Grone H.J., Klein T., Seyberth H.W., Nusing R.M.: Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: F460–F468
- [52] Kosaka T., Miyata A., Ihara H., Hara S., Sugimoto T., Takeda O., Takahashi E., Tanabe T.: Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2. *Eur. J. Biochem.*, 1994; 221: 889–897
- [53] Kujubu D.A., Herschman H.R.: Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TIS10 prostaglandin synthase/cyclooxygenase gene. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 7991–7994
- [54] Langenbach R., Morham S.G., Tian H.F., Loftin C.D., Ghanayem B.I., Chulada P.C., Mahler J.F., Lee C.A., Goulding E.H., Kluckman K.D., Kim H.S., Smithies O.: Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell*, 1995; 83: 483–492
- [55] LaValle J.B.: The COX-2 connection natural breakthrough treatment for arthritis, Alzheimer's and Cancer. Healing Arts Press, Rochester 2001
- [56] Lazarus M., Eguchi N., Matsumoto S., Nagata N., Yano T., Killian G.J., Urade Y.: Species-specific expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 and cyclooxygenases in male monkey reproductive organs. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2004; 71: 233–240

- [57] Lecomte M., Laneuville O., Ji C., DeWitt D.L., Smith W.L.: Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 13207–13215
- [58] Lichtenstein D.R., Wolfe M.M.: COX-2- Selective NSAIDs: new and improved? *JAMA*, 2000; 284: 1297–1299
- [59] Liscovitch M., Chalifa V., Pertile P., Chen C.S., Cantley L.C.: Novel function of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate as a cofactor for brain membrane phospholipase D. *J. Biol. Chem.*, 1994; 269: 21403–21406
- [60] Malkowski M.G., Ginell S.L., Smith W.L., Garavito R.M.: The productive conformation of arachidonic acid bound to prostaglandin synthase. *Science*, 2000; 289: 1933–1937
- [61] Malkowski M.G., Thureson E.D., Lakkides K.M., Rieke C.J., Micielli R., Smith W.L., Garavito R.M.: Structure of eicosapentaenoic and linoleic acids in the cyclooxygenase site of prostaglandin endoperoxide H synthase-1. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 37547–37555
- [62] Mancini J.A., O'Neill G.P., Bayly C., Vickers P.J.: Mutation of serine-516 in human prostaglandin G/H synthase-2 to methionine or aspirin acetylation of this residue stimulates 15-R-HETE synthesis. *FEBS Lett.*, 1994; 342: 33–37
- [63] McKanna J.A., Zhang M.Z., Wang J.L., Cheng H., Harris R.C.: Constitutive expression of cyclooxygenase-2 in rat vas deferens. *Am. J. Physiol.*, 1998; 275: R227–R233
- [64] McLaughlin J.N., Shen L., Holinstat M., Brooks J.D., Dibenedetto E., Hamm H.E.: Functional selectivity of G protein signaling by agonist peptides and thrombin for the protease-activated receptor-1. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 25048–25059
- [65] Mejza F., Nizankowska E.: Selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2). *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2001; 55: 287–302
- [66] Miller S.G., Kennedy M.B.: Regulation of brain type II Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase by autophosphorylation: a Ca²⁺-triggered molecular switch. *Cell*, 1986; 44: 861–870
- [67] Niuro H., Otsuka T., Izuhara K., Yamaoka K., Ohshima K., Tanabe T., Hara S., Nemoto Y., Tanaka Y., Nakashima H., Niho Y.: Regulation by interleukin-10 and interleukin-4 of cyclooxygenase-2 expression in human neutrophils. *Blood*, 1997; 89: 1621–1628
- [68] O'Neill G.P., Ford-Hutchinson A.W.: Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett.*, 1993; 330: 156–160
- [69] Ostensen M.E., Skomsvoll J.F.: Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2004; 5: 571–580
- [70] Sacerdoti D., Gatta A., McGiff J.C.: Role of cytochrome P450-dependent arachidonic acid metabolites in liver physiology and pathophysiology. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2003; 72: 51–71
- [71] Sadurska B., Szumilo M.: Fosfolipazy A w komórkach ssaków - budowa, właściwości, rola fizjologiczna i patologiczna. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 116–123
- [72] Salhab A.S., Gharaibeh M.N., Shomaf M.S., Amro B.I.: Meloxicam inhibits rabbit ovulation. *Contraception*, 2001; 63: 329–333
- [73] Sangha R.K., Walton J.C., Ensor C.M., Tai H.H., Challis J.R.: Immunohistochemical localization, messenger ribonucleic acid abundance, and activity of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in placenta and fetal membranes during term and preterm labor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 78: 982–989
- [74] Sawdy R.J., Slater D.M., Dennes W.J., Sullivan M.H., Bennett P.R.: The roles of the cyclo-oxygenases types one and two in prostaglandin synthesis in human fetal membranes at term. *Placenta*, 2000; 21: 54–57
- [75] Schonbeck U., Sukhova G.K., Graber P., Coulter S., Libby P.: Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am. J. Pathol.*, 1999; 155: 1281–1291
- [76] Schror K., Smith E.F.: Dictionary of prostaglandins and related compounds. *Medikon Verlag, Munchen* 1990
- [77] Schwab J.M., Beiter T., Linder J.U., Laufer S., Schulz J.E., Meyermann R., Schluesener H.J.: COX-3 a virtual pain target in humans? *FASEB J.*, 2003; 17: 2174–2175
- [78] Schwab J.M., Schluesener H.J., Laufer S.: COX-3: just another COX or solitary elusive target of paracetamol? *Lancet*, 2003; 361: 981–982
- [79] Schwab J.M., Schluesener H.J., Meyermann R., Serhan C.N.: COX-3 the enzyme and the concept: steps towards highly specialized pathways and precision therapeutics? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003; 69: 339–343
- [80] Serhan C.N.: Lipoxin synthesis and its impact in inflammatory and vascular events. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994; 1212: 1–25
- [81] Simmons D.L.: Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. *Thromb. Res.*, 2003; 110: 265–268
- [82] Sirois J.: Induction of prostaglandin endoperoxide synthase-2 by human chorionic gonadotropin in bovine preovulatory follicles *in vivo*. *Endocrinology*, 1994; 135: 841–848
- [83] Slater D., Berger L., Newton R., Moore G., Bennett P.: The relative abundance of type 1 to type 2 cyclo-oxygenase mRNA in human amnion at term. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 198: 304–308
- [84] Slater D., Dennes W., Sawdy R., Allport V., Bennett P.: Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human fetal membranes throughout pregnancy. *J. Mol. Endocrinol.*, 1999; 22: 125–130
- [85] Smith W.L., Bell T.G.: Immunohistochemical localization of prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal cortex. *Am. J. Physiol.*, 1978; 235: F451–F457
- [86] Spirio L.N., Dixon D.A., Robertson J., Robertson M., Barrows J., Traer E., Burt R.W., Leppert M.F., White R., Prescott S.M.: The inducible prostaglandin biosynthetic enzyme, cyclooxygenase 2, is not mutated in patients with attenuated adenomatous polyposis coli. *Cancer Res.*, 1998; 58: 4909–4912
- [87] Stajszczyk M., Gminski J.: Lipoksyny – nowe pochodne kwasu arachidonowego. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1993; 47: 137–147
- [88] Stanfield K.M., Bell R.R., Lisowski A.R., English M.L., Saldeen S.S., Khan K.N.: Expression of cyclooxygenase-2 in embryonic and fetal tissues during organogenesis and late pregnancy. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.*, 2003; 67: 54–58
- [89] Streck R.D., Kumpf S.W., Ozolins T.R., Stedman D.B.: Rat embryos express transcripts for cyclooxygenase-1 and carbonic anhydrase-4, but not for cyclooxygenase-2, during organogenesis. *Birth Defects Res. Part B Dev. Reprod. Toxicol.*, 2003; 68: 57–69
- [90] Svensson C.I., Yaksh T.L.: The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2002; 42: 553–583
- [91] Tegeger I., Pfeilschifter J., Geisslinger G.: Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.*, 2001; 15: 2057–2072
- [92] Thureson E.D., Malkowski M.G., Lakkides K.M., Rieke C.J., Mulichak A.M., Ginell S.L., Garavito R.M., Smith W.L.: Mutational and X-ray crystallographic analysis of the interaction of dihomo-gamma-linoleic acid with prostaglandin endoperoxide H synthases. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 10358–10365
- [93] Tillet J., Kostich L.M., VandeVusse L.: Use of over-the-counter medications during pregnancy. *J. Perinat. Neonatal Nurs.*, 2003; 17: 3–18
- [94] To K.F., Chan F.K., Cheng A.S., Lee T.L., Ng Y.P., Sung J.J.: Up-regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in human gastric ulcer. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001; 15: 25–34
- [95] Topper J.N., Cai J., Falb D., Gimbrone M.A. Jr: Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 10417–10422
- [96] Ulrich C.M., Bigler J., Sibert J., Greene E.A., Sparks R., Carlson C.S., Potter J.D.: Cyclooxygenase 1 (COX1) polymorphisms in African-American and Caucasian populations. *Hum. Mutat.*, 2002; 20: 409–410
- [97] Ulrich C.M., Bigler J., Sparks R., Whitton J., Sibert J.G., Goode E.L., Yasui Y., Potter J.D.: Polymorphisms in PTGS1 (=COX-1) and risk of colorectal polyps. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004; 13: 889–893
- [98] Van Voorhis B.J., Huettner P.C., Clark M.R., Hill J.A.: Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the female reproductive tract and endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynaecol.*, 1990; 163: 57–62
- [99] Vane J.R., Botting R.M.: Selective COX-2 inhibitors. *pharmacology, clinical effects and therapeutic potential*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998
- [100] Walenga R.W., Kester M., Coroneos E., Butcher S., Dwivedi R., Statt C.: Constitutive expression of prostaglandin endoperoxide G/H synthase (PGHS)-2 but not PGHS-1 in human tracheal epithelial cells *in vitro*. *Prostaglandins*, 1996; 52: 341–359
- [101] Walker L.A., Whorton A.R., Smigel M., France R., Frolich J.C.: Antidiuretic hormone increases renal prostaglandin synthesis *in vivo*. *Am. J. Physiol.*, 1978; 235: F180–F185
- [102] Wallace J.L., de Lima O.M. Jr, Fiorucci S.: Lipoxins in gastric mucosal health and disease. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005; 73: 251–255

-
- [103] Wallace J.L., McKnight W., Reuter B.K., Vergnolle N.: NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*, 2000; 119: 706–714
- [104] Warner T.D., Mitchell J.A.: Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.*, 2004; 18: 790–804
- [105] Willoughby D.A., Moore A.R., Colville-Nash P.R.: COX-1, COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet*, 2000; 355: 646–648
- [106] Wolf M.J., Izumi Y., Zorumski C.F., Gross R.W.: Long-term potentiation requires activation of calcium-independent phospholipase A2. *FEBS Lett.*, 1995; 377: 358–362
- [107] Wong S.C.Y., Fukuchi M., Melnyk P., Rodger I.W., Giaid A.: Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor- κ B in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1998; 98: 100–103
- [108] Woszczek G., Pawliczak R., Kowalski M.L.: Leukotrieny – mediatory zapalenia. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2003; 57: 593–610
- [109] Yamagata K., Andreasson K.I., Kaufmann W.E., Barnes C.A., Worley P.F.: Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons; regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron*, 1993; 11: 371–386
- [110] Yamamoto Y., Yin M.J., Lin K.M., Gaynor R.B.: Sulindac inhibits activations of the NF- κ B pathway. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 27307–27314
- [111] Zhang M.Z., Wang J.L., Cheng H.F., Harris R.C., McKanna J.A.: Cyclooxygenase-2 in rat nephron development. *Am. J. Physiol.*, 1997; 273: F994–F1002