

## MOLEKULARNI MEHANIZMI POTENCIJALNO SINERGISTIČKOG EFEKTA KETOPROFENA I MELOKSIKAMA SA KONVENCIONALNIM CITOSTATICIMA U ČELIJSKOJ LINIJI HUMANOG KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

Ivana Damnjanović<sup>1</sup>, Gordana Kocić<sup>2</sup>, Stevo Najman<sup>3</sup>, Sanja Stojanović<sup>3</sup>, Katarina Tomović<sup>1</sup>, Budimir Ilić<sup>4</sup>, Andrej Veljković<sup>2</sup>, Andrija Šmelcerović<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju, Niš, Srbija

<sup>2</sup>Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za biohemiju, Niš, Srbija

<sup>3</sup>Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Odeljenje za ćelijsko i tkivno inženjerstvo, Institut za biologiju i humanu genetiku, Niš, Srbija

<sup>4</sup>Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Katedra za hemiju, Niš, Srbija

*Kontakt:* Ivana Damnjanović

Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Departman za farmaciju

Bulevar dr Zorana Đinđića 81 18000 Niš, Srbija

E-mail: ivanad.ph@gmail.com

Ciklooksigenaze su jasno uključene u proces karcinogeneze. Zabeleženo je da je COX-2 eksprimirana tokom celog evolutivnog procesa razvoja i napredovanja karcinoma. Različiti molekularni mehanizmi mogu biti odgovorni za te procese. Epidemiološke i eksperimentalne studije su pokazale da nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i selektivni COX-2 inhibitori mogu smanjiti rizik za nastanak karcinoma. Inhibicija ciklooksigenaza jedno je od prihvatljivih objašnjenja uloge NSAIL i prevencije karcinoma. Međutim, molekularni putevi ovih efekata još uvek nisu u potpunosti poznati, dok njihova kompleksnost verovatno uključuje COX zavisne i nezavisne mehanizme, proapoptične i antiapoptične članove Bcl-2 familije.

U sprovedenom istraživanju ispitivan je efekat ketoprofena (KT), kao neselektivnog COX-1/2 i meloksikama (MC) kao selektivnog COX-2 inhibitora. Efekat KT i MC je ispitivan samostalno ili u kombinaciji sa 5-fluorouracilom (FU) i cisplatinom (CP) na proliferaciju (MTT test) i ekspresiju Bcl-2/Bax u ćelijskoj liniji humanog karcinoma grlića materice (HeLa ćelije).

MC, sam ili u kombinaciji sa konvencionalnim citostaticima FU i CP, pokazuje bolji citotoksični i antiproliferativni efekat u odnosu na KT. MC i KT dovode do dozno-zavisnog smanjenja ekspresije Bcl-2 i povećanja ekspresije Bax proteina. Značajnije povećanje ekspresije Bax proteina zabeleženo je u ispitivanim grupama HeLa ćelija tretiranim sa MC.

Primećena sinergija u efektima ketoprofena i meloxicama sa cisplatinom i 5-fluorouracilom u liniji humanog karcinoma grlića materice može biti posledica indukcije apoptoze u ćelijama. Stoga, ketoprofen i meloxicam mogu predstavljati nove terapeutske kandidate u cilju poboljšanja hemoprevencije i terapije karcinoma grlića materice.

*Acta Medica Medianae 2018;57(4):52-59.*

**Ključne reči:** molekularni mehanizmi, sinergistički efekat, ketoprofen, meloksikam, HeLa ćelije