

УДК 616-002.77:615.2+616-006

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-3>

### **Федір ГЛАДКИХ**

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини відділу радіології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, індекс 61024; молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, індекс 61016 ([fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com))

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

### **Fedir HLADKYKH**

Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine", Junior Research fellow Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 82, Pushkinska Str., Kharkiv, 61024, Ukraine; Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavka Str., Kharkiv, 61015, Ukraine ([fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com))

**Бібліографічний опис статті:** Гладких Ф. Позациклооксигеназні сигнальні шляхи як механізм терапевтичної активності нестероїдних протизапальних засобів у протипухлинному лікуванні. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2023. Вип. 1 (10), С. 26–31. DOI: DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-3>

**Bibliographic description of the article:** Hladkykh F. (2023). Pozatsyklooksyhenazni syhnalni shliakhy yak mekhanizm terapevtychnoi aktyvnosti nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv u protypukhlynnomu likuvanni [Non-cyclooxygenase signaling pathways as a mechanism of therapeutic activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in anticancer therapy]. *Suchasna medytsyna, far-matsiia ta psykhologichne zdorovia – Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*, 1 (10), 26–31. DOI: DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-3>

## **ПОЗАЦИКЛООКСИГЕНАЗНІ СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ ЯК МЕХАНІЗМ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ У ПРОТИПУХЛИННОМУ ЛІКУВАННІ**

**Анотація. Актуальність теми дослідження.** Запалення має тісний зв'язок з пухлинним процесом та відіграє ключову роль у формуванні та прогресуванні новоутворень. Пухлинні клітини фенотипово подібні до запальних, оскільки експресують цитокіни, хемокіни та їх рецептори. За останні десятиріччя з'ясовано, що нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) знижують смертність від певних видів раку, таких як рак товстої кишки, яєчників, передміхурової залози, шкіри, стравоходу, підшлункової залози, грудної залози, сечового міхура, голови та шиї, а також при гепатоцелюлярній карциномі. З'ясування ролі медіаторів запалення у пухлиногенезі, ангиогенезі та метастазуванні в останні роки, а також дані епідеміологічних досліджень ефективності НПЗЗ у профілактиці онкологічних захворювань, створюють передумови активних досліджень молекулярних механізмів протипухлинної активності препаратів вказаної групи.

**Мета роботи** – узагальнити сучасні відомості про незалежні від циклооксигенази сигнальні шляхи, на які діють НПЗЗ, як можливі мішені у лікуванні хворих на онкологічні захворювання.

**Матеріали та методи дослідження.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library та ін., у яких висвітлювались відомості про застосування НПЗЗ у лікуванні онкологічних захворювань.

**Результати та їх обговорення.** Активація мітоген-активованих кіназ (МАРК), шляху NF-κB, шляху PI3K/Akt/mTOR та шляху Wnt/β-катенін впливає на ключові процеси пухлинного росту, метастазування та апоптозу в ракових клітинах. Інгибування цих сигнальних шляхів за допомогою НПЗЗ може призводити до пригнічення клітинного росту, сприяння апоптозу та зниження інвазивності клітин раку. Крім того, ідентифікація генів, які регулюються НПЗЗ, відкриває можливості для подальшого розуміння молекулярних механізмів протипухлинної активності вказаних засобів. Дослідження в галузі сигнальних шляхів показують потенційну ефективність НПЗЗ в лікуванні різних типів раку та розширення їх застосування у протипухлинній терапії.

**Висновки.** Дослідження позациклооксигеназних ефектів НПЗЗ слугують підґрунтям для проведення клінічних досліджень нових підходів до регуляції сигнальних шляхів пухлинного процесу та відкривають перспективи для покращення стратегій лікування раку.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні засоби, позациклооксигеназні ефекти, PI3K/Akt/mTOR, PI3K/PTEN/Akt, NAG-1, Wnt/β-catenin.

## NON-CYCLOOXYGENASE SIGNALING PATHWAYS AS A MECHANISM OF THERAPEUTIC ACTIVITY OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN ANTICANCER THERAPY

**Abstract. Introduction.** Inflammation is closely related to the tumor process and plays a key role in the formation and progression of neoplasms. Tumor cells are phenotypically similar to inflammatory cells because they express cytokines, chemokines and their receptors. In recent decades, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been found to reduce mortality from certain types of cancer, such as colon, ovarian, prostate, skin, esophagus, pancreas, breast, bladder, head and neck, and also with hepatocellular carcinoma. Elucidation of the role of inflammatory mediators in tumorigenesis, angiogenesis, and metastasis in recent years, as well as data from epidemiological studies of the effectiveness of NSAIDs in the prevention of cancer diseases, create prerequisites for active research into the molecular mechanisms of the anticancer activity of drugs of this group.

**The aim** of the study was to summarize the current information on cyclooxygenase-independent signaling pathways that are affected by NSAIDs as possible targets in the treatment of cancer patients.

**Materials and methods.** Publications were selected based on PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, etc. databases, which covered information on the use of NSAIDs in the treatment of oncological diseases.

**Research results and their discussion.** Activation of mitogen-activated kinases (MAPK), the NF- $\kappa$ B pathway, the PI3K/Akt/mTOR pathway, and the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway affects the key processes of tumor growth, metastasis, and apoptosis in cancer cells. Inhibition of these signaling pathways with NSAIDs can inhibit cell growth, promote apoptosis, and reduce invasiveness of cancer cells. In addition, the identification of genes regulated by NSAIDs opens up opportunities for further understanding of the molecular mechanisms of the antitumor activity of these drugs. Research in the field of signaling pathways shows the potential effectiveness of NSAIDs in the treatment of various types of cancer and the expansion of their use in anticancer therapy.

**Conclusions.** Studies of non-cyclooxygenase effects of NSAIDs serve as a basis for conducting clinical studies of new approaches to the regulation of tumor signaling pathways and open perspectives for improving cancer treatment strategies.

**Key words:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, extra-cyclooxygenase effects, PI3K/Akt/mTOR, PI3K/PEN/Akt, NAG-1, Wnt/ $\beta$ -catenin.

**Вступ.** Запалення має тісний зв'язок з пухлинним процесом та відіграє ключову роль у формуванні та прогресуванні новоутворень. Відомо, що пухлинні клітини фенотипово подібні до запальних, оскільки вони експресують цитокіни, хемокіни та їх рецептори. Постійна секреція цих медіаторів запалення може викликати пошкодження тканин та ДНК, що призводить до накопичення мутацій, сприяючи їх росту. Мутовані клітини продовжують виробляти цитокіни, створюючи пухлинне запальне мікрооточення, яке сприяє ангіогенезу, міграції та метастазуванню. Тому лікування хронічного запалення, окремо або в поєднанні з хіміотерапією, є важливою терапевтичною мішенню у профілактиці та терапії раку [1].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) – це клас лікарських засобів, що використовуються для фармакотерапії запальних процесів. Механізм дії НПЗЗ пов'язаний із блокуванням першої та/або другої ізоформ ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), які відповідають за синтез простагландинів (ПГ) з арахідонової кислоти. ЦОГ-1 є постійно присутньою в більшості клітин та регулює гомеостаз фізіологічних процесів, тоді як ЦОГ-2 активується під впливом запалення. Пригнічення ЦОГ-1 має антиагрегантний ефект, тоді як пригнічення ЦОГ-2 проявляє виразні протизапальні, жарознижуючі та анагетичні властивості [2].

Перші повідомлення про зв'язок між тривалим прийомом НПЗЗ (ацетилсаліцилової кислоти) та зниженням захворюваності на колоректальний рак датовані ще 1980 р. [3]. За останні десятиріччя з'ясовано, що НПЗЗ знижують смертність від певних видів раку, таких як рак товстої кишки, яєчників,

передміхурової залози, шкіри, стравоходу, підшлункової залози, грудної залози, сечового міхура, голови та шиї, а також при гепатоцелюлярній карциномі [4].

Останні дослідження наводять переконливі докази, що НПЗЗ можуть проявляти ефективність при певних типах онкологічних захворювань, хоча їх провідна роль, згідно сучасних уявлень, полягає у інгібуванні запалення, зниженні больових відчуттів та покращенні якості життя пацієнтів. Крім того, вказані засоби можуть модулювати відповідь імунної системи на ракову пухлину [5].

З'ясування ролі медіаторів запалення у пухлинногенезі, ангіогенезі та метастазуванні в останні роки, а також дані епідеміологічних досліджень ефективності НПЗЗ у профілактиці онкологічних захворювань, створюють передумови активних досліджень молекулярних механізмів протиракової активності препаратів вказаної групи.

**Мета дослідження** – узагальнити сучасні відомості про незалежні від циклооксигенази сигнальні шляхи, на які діють нестероїдні протизапальні засоби, як можливі мішені у лікуванні хворих на онкологічні захворювання.

### **Матеріали та методи дослідження.**

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) опублікованих у період 2013–2023 рр., у яких висвітлювались відомості про застосування нестероїдних протизапальних засобів у лікуванні онкологічних

захворювань. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: нестероїдні протизапальні засоби, онкологічні захворювання, сигнальні шляхи, циклооксигеназа. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

НПЗЗ є одними з найуживаніших лікарських засобів у лікуванні запалення, болювого синдрому, гіпертермії та ін. Невдовзі після відкриття та ідентифікації ферменту ЦОГ науковцями Kornfeld I. та Samuelsson B., у 1971 р. Vane J. з'ясував, що НПЗЗ діють, переважно, шляхом інгібування зазначеного ензиму [5].

Механізм дії НПЗЗ полягає у зв'язуванні з активним сайтом ЦОГ, яка каталізує перетворення арахідонової кислоти у ПГ та інші простагландиноподібні сполуки, які виконують різноманітні функції в організмі, включаючи регуляцію запалення, болю, терморегуляцію та захист слизової оболонки шлунку. У людей виділяють дві основних ізоформи ЦОГ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 є конститутивною формою ферменту, що відіграє роль у підтримці функцій органів, таких як шлунок, нирки, а також мають вплив на тромбоцити. Інгібування ЦОГ-1 може спричинити побічні ефекти, такі як виразки шлунку та збільшення ризику кровотечі. ЦОГ-2 є індукцибельною формою ферменту, яка виразно експресується у запальних тканинах та пухлинах. Вона грає важливу роль у виробленні ПГ, що сприяють запаленню. Саме інгібування ЦОГ-2 є цільовим механізмом дії НПЗЗ [6].

На сьогодні наявні численні відомості, що підвищений рівень експресії ЦОГ-2 пов'язаний з канцерогенезом [7, 8, 9]. Також підвищені рівні ЦОГ-2 були виявлені й при передракових ураженнях та злоякісних пухлинах, включаючи рак молочної залози, легенів, підшлункової залози, шлунка, стравоходу, печінки, передміхурової залози та шлунка. На підтвердження цього експериментально доведено, що на моделі деноматозного поліпозу з нокаутом ЦОГ-2 відмічено зменшення кількості поліпів, тоді як на тлі надмірної експресії ЦОГ-2 розвивається метастатичний рак молочної залози [10, 11]. Крім того, вибіркоче інгібування ЦОГ-2 у різних експериментальних моделях зменшує утворення, ріст та метастазування пухлин [10, 12].

ЦОГ-2 може опосередковувати свій протуморогенний ефект за допомогою різних механізмів, таких як індукція клітинної проліферації, інгібування апоптозу та пригнічення імунної відповіді господаря. Крім того, ЦОГ-2 може індукувати вироблення

факторів росту ендотелію судин, отже, сприяючи ангиогенезу. Здатність інгібіторів ЦОГ-2 вибірково обмежувати проліферацію пухлинних клітин і опосередковувати апоптоз забезпечує багатообіцяючі терапевтичні цілі для хворих на рак [10].

Інноваційним вектором для розуміння терапевтичної активності НПЗЗ у онкологічних пацієнтів є вивчення позациклооксигеназних сигнальних шляхів. Дослідження показують, що НПЗЗ можуть модулювати різні сигнальні шляхи, які відіграють ключову роль, зокрема у пухлинному процесі. Інгібування цих сигнальних шляхів може призводити до припинення проліферації клітин, індукції апоптозу та зниження запалення.

Мітоген активовані кінази (**MAPK** – *mitogen-activated protein kinase*) сімейство кіназ, яке включає включають p38, N-кінцеву кіназу c-Jun (JNK) та кіназу, регульовану позаклітинним сигналом (ERK – *extracellular signal-regulated kinase*). Активація MAPK-шляхів може бути спричинена різними факторами, включаючи ростові фактори, гормони та стресові сигнали. При наявності аномалій у цих сигнальних шляхах, наприклад, внаслідок мутацій або дисрегуляції, вони можуть сприяти необмеженому росту клітин, блокуванню апоптозу, а також сприяти ангиогенезу та метастазуванню [13]. Показано, що інгібування MAPK-кіназ індометацином призводить до пригнічення проліферації та росту клітин раку шлунка, нирки та прямої кишки [14, 15, 16]. У низці досліджень [17, 18] продемонстровано, що протипухлинна активність целекоксибу опосередкована супресією MAPK-кіназ при раку товстої кишки, просоклітинному раку голови та шиї, а також посилює апоптоз клітин раку печінки через регуляцію ERK/JNK/p38 шляху.

Шлях **NF-κB** (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ініціюється запальними цитокінами, вірусними інфекціями, стресом або інші подразниками. Цей шлях грає важливу роль у регуляції запальної реакції, імунної відповіді та розвитку ракових захворювань [19, 20]. NF-κB утримується в цитоплазмі неактивним білком IκB, який під час фосфорильовання протеасомно розкладається, і NF-κB дисоціює з цього комплексу. Ядерна транслокація NF-κB приводить його в контакт із сайтом зв'язування в генах-мішенях, що дозволяє здійснювати транскрипцію та експресію генів, які беруть участь у запаленні [13, 21].

Cho M. та співав. встановили, що диклофенак натрію послаблює передачу сигналів Wnt/β-катеніну в клітинах раку товстої кишки шляхом активації NF-κB [22]. Stark L.A. та співав. [23] показали, що активація сигнального шляху NF-κB, викликана аспірином, стимулює апоптозу у клітинах раку товстої кишки, що згодом було підтверджено у роботі Drew D.A. та співав. [24].

Butler D.E. та співав. (2018 р.) [25] встановили, що інгібування шляху **PI3K/Akt/mTOR** (*phosphoinositide 3-kinase – protein kinase B, mechanistic target of rapamycin*) активує аутофагію та компенсаторну передачу сигналів **RAS/RAF/MEK/ERK** (*rat sarcoma virus, rapidly accelerated fibrosarcoma 1, extracellular signal-regulated kinase*) при раку простати, що дозволяє розглядати модуляцію активності вказаних шляхів, як мішень у протипухлинній терапії. Сигнальний шлях **PI3K/AKT/mTOR** є одним із найбільш часто мутованих шляхів у багатьох типах раку, включаючи колоректальний рак, рак грудної залози та плоскоклітинний рак голови та шиї [26, 27, 28, 29, ]. Як відомо, застосування НПЗЗ корелює зі зниженням захворюваності та смертності від колоректального раку та раку грудної залози. Подальші аналізи показали, що цей ефект був найбільш поширеним у пацієнтів із мутованим геном **PIK3CA**. Мутація гена **PIK3CA**, в свою чергу, призводить до конститутивної активації шляху **PI3K/AKT/mTOR**, що слугує підґрунтям розглядати вказаний сигнальний шлях як позациклооксигеназну терапевтичну мішень НПЗЗ у протипухлинній терапії [27]. Ще одним шляхом, опосередкованим мутацією зазначеного вище гена виступає **PI3K/PTEN/Akt** (*phosphatase and tensin homolog*). Активація вказаного шляху бере участь як у патогенезі злоякісних новоутворень, так і у розвитку резистентності до протипухлинної терапії. Тому інгібітори **PI3K/Akt/mTOR** є багатообіцяючим терапевтичним підходом у поєднанні з системною цитотоксичною та біологічною терапією, щоб забезпечити стійкі клінічні результати лікування раку [31].

Активація шляху **Wnt/β-catenin** в ракових клітинах впливає на кілька аспектів пухлинного процесу, включаючи клітинну проліферацію та інвазивність. У роботі [32] продемонстровано, що генетичне та фармакологічне інгібування β-катеніну інгібітором спрямоване на резистентні до іматинібу стовбурові клітини лейкемії опосередковане **Wnt/β-catenin** шляхом. Дослідження [33] встановили, що диклофенак натрію та целекоксиб послаблюють сигнальний шлях **Wnt/β-catenin/Tcf** у клітинах гліобластоми людини. Huang C. та співав. довели, що целекоксиб впливає на стовбурові клітини раку грудної залози шляхом пригнічення

синтезу ПГ-Е та інгібування сигнального шляху **Wnt** [34].

Ідентифікація генів, які регулюються НПЗЗ, може привести до кращого розуміння їхньої проапоптотичної та протипухлинної активності [35]. Одним з таких генів виступає представник родини **TGF-β** (*transforming growth factor beta*) – НПЗЗ-активований ген (**NAG-1** – NSAID-activated gene). За даними літератури **NAG-1** має протипухлинні властивості та сприяє апоптозу. Експресія **NAG-1** регулюється НПЗЗ, зокрема ацетилсаліциловою кислотою ібупрофеном, піроксикамом, диклофенаком натрію та ін. при раку товстої кишки, яєчників, шлунка, грудної, підшлункової та передміхурової залоз [36, 37, 38, 39].

До числа позациклооксигеназних сигнальних шляхів, якими може бути опосередкована дія НПЗЗ можна віднести також шлях **PPAR** (*peroxisome proliferator-activated receptors*) [40], **PDEs**-шлях (*phosphodiesterases*) [41], **Vcl-2**-шлях [42] та ін., які наразі активно вивчаються, як потенційна молекулярна мішень у лікування злоякісних новоутворень.

**Висновок.** Дослідження нових підходів до регуляції сигнальних шляхів пухлинного процесу є одним з найперспективніших напрямків для актуалізації стратегій лікування раку. Мітоген активовані кінази (**MAPK**) та шлях **NF-κB** грають важливу роль у регуляції клітинної проліферації, апоптозу та запальних процесів, а їх аномалії можуть сприяти необмеженому росту клітин та розвитку раку. Інгібування цих шляхів може призводити до пригнічення росту та поширення ракових клітин. Крім того, сигнальні шляхи **Wnt/β-catenin**, **PI3K/Akt/mTOR** та **NAG-1** можуть бути мішенями для протипухлинної терапії. Дослідження позациклооксигеназних ефектів НПЗЗ слугуватимуть підґрунтям для розширення показів до їх застосування у онкологічних пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження нових підходів до регуляції сигнальних шляхів пухлинного процесу відкривають перспективи для покращення стратегій лікування раку та розширення застосування НПЗЗ в онкологічній терапії, що слугує підґрунтям активних клінічних досліджень, зважаючи на вже відомі профілі безпечності зазначених препаратів.

#### References:

1. Zappavigna, S., Cossu, A. M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G. A., Nicoletti, G. F., Filosa, R., & Caraglia, M. (2020). Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>
2. Kazberuk, A., Zareba, I., Palka, J., & Surazynski, A. (2020). A novel plausible mechanism of NSAIDs-induced apoptosis in cancer cells: the implication of proline oxidase and peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmacological reports : PR*, 72(5), 1152–1160. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00140-z>
3. Kune, G. A., Kune, S., & Watson, L. F. (1988). Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer research*, 48(15), 4399–4404.

4. Kolawole, O. R., & Kashfi, K. (2022). NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1432. <https://doi.org/10.3390/ijms23031432>
5. Mahmud, S., & Rosen, N. (2019). History of NSAID Use in the Treatment of Headaches Pre and Post-industrial Revolution in the United States: the Rise and Fall of Antipyrine, Salicylic Acid, and Acetanilide. *Current pain and headache reports*, 23(1), 6. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0744-6>
6. Ye, Y., Wang, X., Jeschke, U., & von Schönfeldt, V. (2020). COX-2-PGE2-EPs in gynecological cancers. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301(6), 1365–1375. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05559-6>
7. Regulski, M., Regulska, K., Prukala, W., Piotrowska, H., Staniszc, B., & Murias, M. (2016). COX-2 inhibitors: a novel strategy in the management of breast cancer. *Drug discovery today*, 21(4), 598–615. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.12.003>
8. Nagaraju, G. P., & El-Rayes, B. F. (2019). Cyclooxygenase-2 in gastrointestinal malignancies. *Cancer*, 125(8), 1221–1227. <https://doi.org/10.1002/cncr.32010>
9. Hugo, H. J., Saunders, C., Ramsay, R. G., & Thompson, E. W. (2015). New Insights on COX-2 in Chronic Inflammation Driving Breast Cancer Growth and Metastasis. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 20(3-4), 109–119. <https://doi.org/10.1007/s10911-015-9333-4>
10. Frejborg, E., Salo, T., & Salem, A. (2020). Role of Cyclooxygenase-2 in Head and Neck Tumorigenesis. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9246. <https://doi.org/10.3390/ijms21239246>
11. Yang, C. C., & Chang, K. W. (2018). Eicosanoids and HB-EGF/EGFR in cancer. *Cancer metastasis reviews*, 37(2-3), 385–395. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9746-9>
12. Lin, D. T., Subbaramaiah, K., Shah, J. P., Dannenberg, A. J., & Boyle, J. O. (2002). Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer. *Head & neck*, 24(8), 792–799. <https://doi.org/10.1002/hed.10108>
13. Kolawole, O. R., & Kashfi, K. (2022). NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1432. <https://doi.org/10.3390/ijms23031432>
14. Husain, S. S., Szabo, I. L., Pai, R., Soreghan, B., Jones, M. K., & Tarnawski, A. S. (2001). MAPK (ERK2) kinase--a key target for NSAIDs-induced inhibition of gastric cancer cell proliferation and growth. *Life sciences*, 69(25-26), 3045–3054. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01411-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01411-4)
15. Ou, Y. C., Yang, C. R., Cheng, C. L., Raung, S. L., Hung, Y. Y., & Chen, C. J. (2007). Indomethacin induces apoptosis in 786-O renal cell carcinoma cells by activating mitogen-activated protein kinases and AKT. *European journal of pharmacology*, 563(1-3), 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.01.071>
16. Kim, T. I., Jin, S. H., Kim, W. H., Kang, E. H., Choi, K. Y., Kim, H. J., Shin, S. K., & Kang, J. K. (2001). Prolonged activation of mitogen-activated protein kinases during NSAID-induced apoptosis in HT-29 colon cancer cells. *International journal of colorectal disease*, 16(3), 167–173. <https://doi.org/10.1007/s003840100301>
17. Setia, S., Nehru, B., & Sanyal, S. N. (2014). Upregulation of MAPK/Erk and PI3K/Akt pathways in ulcerative colitis-associated colon cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 68(8), 1023–1029. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.09.006>
18. Jia, Z., Zhang, H., Ma, C., Li, N., & Wang, M. (2021). Celecoxib enhances apoptosis of the liver cancer cells via regulating ERK/JNK/P38 pathway. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 26(3), 875–881.
19. Park, S. W., Kim, H. S., Hah, J. W., Jeong, W. J., Kim, K. H., & Sung, M. W. (2010). Celecoxib inhibits cell proliferation through the activation of ERK and p38 MAPK in head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Anti-cancer drugs*, 21(9), 823–830. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833dada8>
20. Fan, Y., Mao, R., & Yang, J. (2013). NF-κB and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein & cell*, 4(3), 176–185. <https://doi.org/10.1007/s13238-013-2084-3>
21. Park, M. H., & Hong, J. T. (2016). Roles of NF-κB in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells*, 5(2), 15. <https://doi.org/10.3390/cells5020015>
22. Cho, M., Gwak, J., Park, S., Won, J., Kim, D. E., Yea, S. S., Cha, I. J., Kim, T. K., Shin, J. G., & Oh, S. (2005). Diclofenac attenuates Wnt/beta-catenin signaling in colon cancer cells by activation of NF-kappaB. *FEBS letters*, 579(20), 4213–4218. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.06.049>
23. Stark, L. A., Din, F. V., Zwacka, R. M., & Dunlop, M. G. (2001). Aspirin-induced activation of the NF-kappaB signaling pathway: a novel mechanism for aspirin-mediated apoptosis in colon cancer cells. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 15(7), 1273–1275.
24. Drew, D. A., Cao, Y., & Chan, A. T. (2016). Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nature reviews. Cancer*, 16(3), 173–186. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.4>
25. Butler, D. E., Marlein, C., Walker, H. F., Frame, F. M., Mann, V. M., Simms, M. S., Davies, B. R., Collins, A. T., & Maitland, N. J. (2017). Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway activates autophagy and compensatory Ras/Raf/MEK/ERK signalling in prostate cancer. *Oncotarget*, 8(34), 56698–56713. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18082>
26. Lu, Y., Liu, X. F., Liu, T. R., Fan, R. F., Xu, Y. C., Zhang, X. Z., & Liu, L. L. (2016). Celecoxib exerts antitumor effects in HL-60 acute leukemia cells and inhibits autophagy by affecting lysosome function. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 84, 1551–1557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.026>
27. Cai, Y., Yousef, A., Grandis, J. R., & Johnson, D. E. (2020). NSAID therapy for PIK3CA-Altered colorectal, breast, and head and neck cancer. *Advances in biological regulation*, 75, 100653. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2019.100653>
28. Danielsen, S. A., Eide, P. W., Nesbakken, A., Guren, T., Leithe, E., & Lothe, R. A. (2015). Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer. *Biochimica et biophysica acta*, 1855(1), 104–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.09.008>
29. Lui, V. W., Hedberg, M. L., Li, H., Vangara, B. S., Pendleton, K., Zeng, Y., Lu, Y., Zhang, Q., Du, Y., Gilbert, B. R., Freilino, M., Sauerwein, S., Peyser, N. D., Xiao, D., Diergaarde, B., Wang, L., Chiosea, S., Seethala, R., Johnson, J. T., Kim, S., Grandis, J. R. (2013).

Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer discovery*, 3(7), 761–769. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0103>

30. Noorolyai, S., Shajari, N., Baghbani, E., Sadreddini, S., & Baradaran, B. (2019). The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer. *Gene*, 698, 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.076>

31. Lim, H. J., Crowe, P., & Yang, J. L. (2015). Current clinical regulation of PI3K/PTEN/Akt/mTOR signalling in treatment of human cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 141(4), 671–689. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1803-3>

32. Heidel, F. H., Bullinger, L., Feng, Z., Wang, Z., Neff, T. A., Stein, L., Kalaitzidis, D., Lane, S. W., & Armstrong, S. A. (2012). Genetic and pharmacologic inhibition of  $\beta$ -catenin targets imatinib-resistant leukemia stem cells in CML. *Cell stem cell*, 10(4), 412–424. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.02.017>

33. Sareddy, G. R., Kesanakurti, D., Kirti, P. B., & Babu, P. P. (2013). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and celecoxib attenuates Wnt/ $\beta$ -catenin/Tcf signaling pathway in human glioblastoma cells. *Neurochemical research*, 38(11), 2313–2322. <https://doi.org/10.1007/s11064-013-1142-9>

34. Huang, C., Chen, Y., Liu, H., Yang, J., Song, X., Zhao, J., He, N., Zhou, C. J., Wang, Y., Huang, C., & Dong, Q. (2017). Celecoxib targets breast cancer stem cells by inhibiting the synthesis of prostaglandin E2 and down-regulating the Wnt pathway activity. *Oncotarget*, 8(70), 115254–115269. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23250>

35. Baek, S. J., Kim, K. S., Nixon, J. B., Wilson, L. C., & Eling, T. E. (2001). Cyclooxygenase inhibitors regulate the expression of a TGF-beta superfamily member that has proapoptotic and antitumorigenic activities. *Molecular pharmacology*, 59(4), 901–908.

36. Jang, T. J., Kang, H. J., Kim, J. R., & Yang, C. H. (2004). Non-steroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1) expression is closely related to death receptor-4 and -5 induction, which may explain sulindac sulfide induced gastric cancer cell apoptosis. *Carcinogenesis*, 25(10), 1853–1858. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh199>

37. Huang, M. T., Chen, Z. X., Wei, B., Zhang, B., Wang, C. H., Huang, M. H., Liu, R., & Tang, C. W. (2007). Preoperative growth inhibition of human gastric adenocarcinoma treated with a combination of celecoxib and octreotide. *Acta pharmacologica Sinica*, 28(11), 1842–1850. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00652.x>

38. Iguchi, G., Chrysovergis, K., Lee, S. H., Baek, S. J., Langenbach, R., & Eling, T. E. (2009). A reciprocal relationship exists between non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 (NAG-1) and cyclooxygenase-2. *Cancer letters*, 282(2), 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.006>

39. Wynne, S., & Djakiew, D. (2010). NSAID inhibition of prostate cancer cell migration is mediated by Nag-1 Induction via the p38 MAPK-p75(NTR) pathway. *Molecular cancer research: MCR*, 8(12), 1656–1664. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-10-0342>

40. Michalik, L., Auwerx, J., Berger, J. P., Chatterjee, V. K., Glass, C. K., Gonzalez, F. J., Grimaldi, P. A., Kadowaki, T., Lazar, M. A., O'Rahilly, S., Palmer, C. N., Plutzky, J., Reddy, J. K., Spiegelman, B. M., Staels, B., & Wahli, W. (2006). International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. *Pharmacological reviews*, 58(4), 726–741. <https://doi.org/10.1124/pr.58.4.5>

41. Azevedo, M. F., Faucz, F. R., Bimpaki, E., Horvath, A., Levy, I., de Alexandre, R. B., Ahmad, F., Manganiello, V., & Stratakis, C. A. (2014). Clinical and molecular genetics of the phosphodiesterases (PDEs). *Endocrine reviews*, 35(2), 195–233. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1053>

42. Cory, S., & Adams, J. M. (2002). The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature reviews. Cancer*, 2(9), 647–656. <https://doi.org/10.1038/nrc883>