

АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ. ЧАСТЬ I

А.С. Керимкулова, А.М. Норузбаева, Э.М. Миррахимов

Проведен литературный обзор результатов экспериментальных и клинических исследований статинов.

Ключевые слова: статины; плейотропные эффекты; неопластические заболевания.

В настоящее время сфера применения ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в клинической практике уверенно перешагнула узкие рамки гипохлипидемической терапии. Рандомизированные исследования показали эффективность статинов в предупреждении основных сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Тем не менее, серьезную обеспокоенность и опасения медицинской общественности в свое время вызвали результаты крупных рандомизированных исследований: «Cholesterol and Recurrent Events» (CARE) [3] и «Prospective Study of Pravastatin in

the Elderly at Risk» (PROSPER) [4], показавших более частую встречаемость рака молочной железы у женщин, получавших правастатин. Проведенный статистический анализ результатов PROSPER показал, что прирост частоты случаев рака не был статистически достоверным [4]. Тем не менее, опубликованные данные вызвали опасения среди врачей, зачастую удерживая их от назначения статинов при наличии показаний.

Результаты PROSPER и CARE привлекли пристальное внимание ученых к ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы. Проведенные в последую-

щем проспективные исследования не выявили ассоциации между применением статинов и риском развития рака молочной железы. Исследование «Women's Health Initiative», включившее более 156 тысяч участниц в менопаузе, не подтвердило ассоциации между использованием статинов (наряду с другими гиполипидемическими средствами) и повышением риска развития рака молочной железы [5]. В исследовании «The Nurses' Health Study» в результате длительного (6-12 лет) наблюдения за 79 994 участницами также не выявлена связь между приемом статинов, уровнем общего холестерина и раком молочной железы [6].

Между тем интерес ученых к метаболизму холестерина при неопластических процессах наблюдался давно. Связь между ингибированием синтеза холестерина и замедлением роста опухолевых клеток впервые была отмечена еще в 1960-х годах. В экспериментальном исследовании было показано, что культивированные опухолевые клетки головного мозга синтезировали повышенное количество холестерина [9]. Очевидно, резкое увеличение цикличности клеток, характерное для неопластических процессов, сопровождалось нарушением регуляции синтеза холестерина. Позже (в начале 1980-х) была выявлена повышенная активность фермента ГМГ-КоА редуктазы во многих типах злокачественных клеток [10].

В последующие годы для изучения возможного ингибирующего влияния статинов на неопластические клетки был проведен ряд экспериментальных работ. Так, в колонии опухолевых клеток добавляли статины в различных концентрациях. В присутствии ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы наблюдалось прекращение роста колоний, и даже гибель раковых клеток [11]. При этом выявленные эффекты статинов различались и зависели от типа опухоли, явившейся прародительницей колонии раковых клеток. К примеру, в присутствии ловастатина наблюдался апоптоз клеток гематологических и солидных опухолей, сквамозных клеток рака шеи и головы. Отмечено существенное подавление жизнеспособности клеток острой миелогенной лейкемии, медуллобластомы, почечной карциномы и сквамозных клеток рака шейки матки. В то же время в клетках острого лимфолейкоза, меланомы, рака простаты и молочной железы указанный эффект ловастатина не подтвердился [11].

В свою очередь ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы различаются по воздействию на неопластические клетки. В сравнительных исследова-

ниях более мощное антипролиферативное действие на колонии клеток миелогенной лейкемии было продемонстрировано у церивастатина (в последствии отозванный с фармацевтического рынка в связи с выявленной токсичностью), которое значительно превосходило другие статины: ловастатин, флювастатин и аторвастатин [12]. Вероятно, это обусловлено различным сродством представителей семейства статинов к ГМГ-КоА редуктазе, а также отличиями по метаболизму, «беспримесности» и способам синтеза. Также в исследованиях отмечено, что статины, являющиеся производными грибовой ферментации, обладали большим антипролиферативным эффектом [13].

В клиническом исследовании «Women's Health Initiative» было отмечено, что применение именно липофильных статинов (ловастатин, симвастатин, флювастатин) в отличие от гидрофильных, сопровождалось 18% снижением встречаемости рака молочной железы ($p=0,02$) [5]. Какова взаимосвязь липофильности статинов с неопластическими процессами? Известно, что статины (как липофильные, так и гидрофильные) вследствие конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА редуктазы в печени снижают содержание холестерина сыворотки крови. Это ведет к сокращению продукции в печени предшественника холестерина – мевалоната, что сопровождается компенсаторной индукцией ГМГ-КоА редуктазы и синтезом мевалоната во внепеченочных тканях [14]. Роль мевалоната в канцерогенезе изучалась в экспериментальных исследованиях на животных моделях. Так, в организме мышей в присутствии мевалоната отмечено ускорение пролиферации и роста опухоли, выделенной из клеток рака молочной железы [15]. Результаты исследований позволяют предположить, что усиленный синтез мевалоната внепеченочными тканями может ускорять рост латентных неопластических или предраковых клеток [1, 2] [15]. В клинических исследованиях PROSPER и CARE, выявивших повышенную встречаемость случаев рака молочной железы, применялся гидрофильный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы – правастатин. Вероятно, увеличение продукции мевалоната внепеченочными тканями могло спровоцировать пренеопластические и латентные неопластические процессы у пожилых участников исследования PROSPER, где, как известно, средний возраст пациентов составлял 75 лет [4].

В то же время результаты исследований с липофильными ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы позволяют предположить возможное пода-

вление статинами опухолевого роста. При назначении ловастатина здоровым лицам отмечалось ослабление прироста синтеза мевалоната во внепеченочных клетках [16]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечено угнетение липофильными статинами роста опухолей различных типов [11, 17, 18], в том числе и клеточной культуры рака молочной железы [19]. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования липофильных статинов не выявили прироста онкологических случаев [2, 20], а длительное отслеживание отдаленных исходов обнаружило общее снижение смертности от рака в группе лиц, принимавших симвастатин [21]. В исследовании пациентов, принимавших ловастатин, было выявлено достоверное снижение частоты случаев меланомы [21].

Подавление роста культуры опухолевых клеток статинами, вероятно, может быть связано с различными механизмами: активацией апоптоза; стимуляцией клеточной дифференциации; прерыванием клеточного цикла; подавлением активности протеасом; ингибированием фарнезиляции белков Ras; ингибированием ангиогенеза; нарушением липидной структуры клеточных мембран; увеличением чувствительности к радиоактивному облучению [22–27]. Большинство из перечисленных механизмов, возможно, связано с ингибированием синтеза промежуточных продуктов биосинтеза холестерина. Так, установлено, что геранил-геранил пирофосфат необходим в прениляции белков семейства Rho, а фарнезил пирофосфат – в фарнезиляции. Известно, что Ras GTP-аза является важным клеточным ферментом. При его мутации или чрезмерной экспрессии в экспериментальных исследованиях отмечался безудержный рост опухолей [22, 23].

Таким образом, что клинические исследования – когортные, рандомизированные – не подтвердили увеличения частоты риска развития рака при назначении статинов. Проведенные экспериментальные исследования статинов в условиях *in vitro* и *in vivo* обнаружили подавление опухолевого роста, апоптоза раковых клеток, что, вероятно, отражает антинеопластические проявления ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. В последующем проведенные мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований развеяли сомнения, не выявив ассоциации рака с приемом статинов [7, 8].

Литература

1. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study // JAMA. – 1998. – V.279. – P. 1615–1622.
2. Pedersen T.R., Kjekshus J., Berg K., et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4s) // Lancet. – 1994. – V.344. – P. 1383 – 1389.
3. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators // N. Engl. J. Med. – Vol. 1996, № 335. – P. 1001 – 1009.
4. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // Lancet. – 2002. – V.360. – P.1623 – 1630.
5. Cauley J.A., McTiernan A., Rodabough R.J., et al. Statin Use and Breast Cancer: Prospective Results from the Women’s Health Initiative // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – V.98. – P.700–707.
6. Eliassen A.H., Colditz G.A., Rosner B., et al. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer // Arch. Intern. Med. – 2005. №165. – P. 2264 – 2271.
7. Bjerre L.M., LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials // Am. J. Med. – 2001. – V.110. – P.716–723.
8. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // Lancet. – 2005. – V.366. – P. 1267–1278.
9. Fumagalli R. Occurrence and significance of sterol precursors of cholesterol in human brain tumors // J Neurochem. – 1964. – V.11. – P. 561–565.
10. Maltese W. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in human brain tumors // Neurology. – 1983. – V.33. – P. 1294–1299.
11. Dimitroulakos J., Ye L., Benzaquen M., et al. Differential sensitivity of various pediatric cancers and squamous cell carcinomas to lovastatin-induced apoptosis: therapeutic implications // Clin. Cancer Res. – 2001. – V.7. – P. 158 – 1567.
12. Wong W-L., Tan M., Xia Z., et al. Cerivastatin triggers tumor-specific apoptosis with higher efficacy than lovastatin // Clin. Cancer Res. – 2001. – V.7. – P. 2067–2075.
13. Lennernas H., Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase

- inhibitors: similarities and differences // *Clin. Pharmacokinet.* – 1997. – V.232. – P.403–425.
14. *Harwood H.J.J., Bridge D.M., Stacpoole P.W.* In vivo regulation of human mononuclear leukocyte 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Studies in normal subjects // *J. Clin. Invest.* – 1987. – V.79. – P.1125 – 1132.
 15. *Duncan R.E., El-Sohemy A., Archer M.C.* Mevalonate promotes the growth of tumors derived from human cancer cells in vivo and stimulates proliferation in vitro with enhanced cyclin-dependent kinase-2 activity // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V.279. – P. 33079 – 33084.
 16. *Stone B.G., Evans C.D., Prigge W.F., et al.* Lovastatin treatment inhibits sterol synthesis and induces HMG-CoA reductase activity in mononuclear leukocytes of normal subjects // *J. Lipid Res.* – 1989. – V.30. – P. 1943 – 1952.
 17. *Kikuchi T., Nagata Y., Abe T.* In vitro and in vivo antiproliferative effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on human glioma cells // *J. Neurooncol.* – 1997. – V.34. – P.233 – 239.
 18. *Matar P., Rozados V.R., Roggero E.A., Scharovsky O.G.* Lovastatin inhibits tumor growth and metastasis development of a rat fibrosarcoma // *Cancer Biother Radiopharm.* – 1998. – V.13. – P.387 – 393.
 19. *Seeger H., Wallwiener D., Mueck A.O.* Statins can inhibit proliferation of human breast cancer cells in vitro // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes.* – 2003. – V.111. – P.47–48.
 20. *Downs J.R., Clearfield D.O., Weis S., et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels // *JAMA.* – 1998. – V.279. – P.1615 – 1622.
 21. *Pedersen T.R., Wilhelmsen L., Faergeman O., et al.* Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4s) of cholesterol lowering // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – V.86. – P.257 – 262.
 22. *Xia Z., Tan M., Wong W., et al.* Blocking protein geranylgeranylation is essential for lovastatin-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells // *Leukemia.* – 2001. – V.15. – P. 1398–1407.
 23. *Ohkanda J., Knowles D., Blaskovich M., et al.* Inhibitors of protein farnesyltransferase as novel anticancer agents // *Curr. Top Med. Chem.* – 2002. – V.2. – P.303–323.
 24. *Feleszko W., Balkowiec W., Sieberth E., et al.* Lovastatin and tumor necrosis factor alpha exhibit potentiated antitumor effects against H-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-induced angiogenesis // *Int. J. Cancer.* – 1999. – V.81. – P. 560–567.
 25. *Wojcik C., Bury M., Stoklosa T., et al.* Lovastatin and simvastatin are modulators of the proteasome // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2000. – V.32. – P.957–965.
 26. *Keyomarsi K., Sandoval L., Band V., Pardee A.* Synchronization of tumor and normal cells from G1 to multiple cell cycles by lovastatin // *Cancer Res.* – 1991. – V.51. – P. 3602–3609.
 27. *Bouterfa H., Sattelmeyer V., Czub S., et al.* Inhibition of ras farnesylation by lovastatin leads to down regulation of proliferation and migration in primary cultured human glioblastoma cells // *Anticancer Res.*–2000. – V.20. – P.2761–2772.