

Piotr Mrówka¹, Eliza Głodkowska²

¹Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Immunologii Centrum Biostruktury Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Statyny w prewencji i terapii chorób nowotworowych

Statins in prevention and therapy of cancer

Adres do korespondencji:

mgr Piotr Mrówka
Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa
Tel.: (0 22) 628 63 34, faks: (0 22) 628 78 46
e-mail: pmroovka@ib.amwaw.edu.pl

STRESZCZENIE

Statyny, będące inhibitorami 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), jednego z najważniejszych enzymów szlaku syntezy cholesterolu, należą do grupy leków powszechnie stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii. Obecnie duże zainteresowanie wzbudza ich potencjalne działanie zapobiegające powstawaniu nowotworu i zastosowanie w terapii chorób nowotworowych. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* potwierdzają cytostatyczne i cytotoksyczne działanie statyn w stosunku do różnych linii komórek nowotworowych. Ponadto statyny hamują waskularyzację w obrębie guza i zapobiegają przerzutom. Obserwacje kliniczne nie potwierdzają w pełni wyników badań przedklinicznych. Dotychczas w próbach randomizowanych nie potwierdzono wyników badań kliniczno-kontrolnych, w których wykazano znaczący spadek ryzyka choroby nowotworowej u pacjentów przyjmujących statyny. Również kliniczne próby wykorzystania statyn w terapii nie przyniosły oczekiwanego rezultatu. Niniejsza praca jest podsumowaniem dotychczasowej wiedzy na temat możliwości zastosowania statyn w prewencji i terapii nowotworów, a także prezentacją kierunków obecnie prowadzonych badań.

Słowa kluczowe: statyny, reduktaza HMG-CoA, apoptoza, metastaza, angiogeneza, cykl komórkowy, nowotwór

ABSTRACT

Statins, inhibitors of one of the most important enzymes of cholesterol synthesis pathway - 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme-A (HMG-CoA), are commonly used as cholesterol level reducing drugs. Nowadays, more and more scientists take an interest of statins as potential both preventive and therapeutic anticancer agents. *In vitro* and *in vivo* experiments showed cytotoxic and cytostatic effect of statins in numerous cancer cell lines. Moreover, statins inhibit vascularisation in tumor and prevent metastasis. Optimistic pre-clinical tests results are not completely confirmed by clinical observations. Very promising results of clinical control trials showing a significant reduction of cancer risk in patients receiving statins were not confirmed in randomized clinical trials so far. Clinical trials concerning statins in anticancer therapy were not as successful as supposed. In this article we are trying to summarize current knowledge about potential statins usage in cancer prevention and treatment.

Key words: statins, HMG-CoA reductase, apoptosis, metastasis, angiogenesis, cell cycle, tumor

Onkol. Prak. Klin. 2008; 5: 171-191

Wstęp

Statyny są specyficznymi, kompetycyjnymi inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoAR). Są strukturalnymi analogami 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), przez co konkurują z nim o miejsce aktywne HMG-CoAR. Ponieważ statyny silniej wiążą się z enzymem niż jego naturalny substrat, zahamowana zostaje redukcja HMG-CoA i produkcja kwasu mewalonowego (MVA, *mevalonic acid*) [1, 2]. Ze względu na to, że od aktywności HMG-CoAR zależy komórkowe stężenie MVA, a MVA jest niezbędny do kolejnych reakcji szlaku syntezy cholesterolu, etap ten uważa się za kluczowy dla całego procesu. Z tego względu statyny stosuje się w leczeniu hipercholesterolemii [1–9]. Ponadto statyny zwiększają liczbę receptorów dla lipoprotein o niskiej gęstości na powierzchni hepatocytów, co zwiększa wchłanianie cholesterolu i dodatkowo zmniejsza jego stężenie we krwi [2, 9–11]. Dzięki zdolności do obniżania stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*) statyny hamują postęp miażdżycy i zmniejszają liczbę incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów, u których stwierdzono chorobę niedokrwienną serca (IHD, *ischaemic heart disease*) [12–16]. Korzystne skutki stosowania statyn w leczeniu IHD odnotowano również u pacjentów z prawidłowym stężeniem cholesterolu, co sugeruje, że statyny działają także w mechanizmie niezależnym od wpływu na obniżenie stężenia cholesterolu [17]. Rzeczywiście, statyny oddziałują na komórkę i organizm w kilku niezależnych mechanizmach. Dzięki plejotropowemu działaniu pozytywne efekty ich stosowania obserwuje się w terapii wielu chorób [18]. Należą do nich nie-niedokrwiennie uszkodzenie mięśnia sercowego [19] i demencja [20]. Statyny wykazują działanie przeciwplatekcyjne [21], przeciwnadciśnieniowe [22, 23] i właściwości przeciwzapalne [24, 25]. Zwalniają także progresję chorób nerek i zmniejszają białkomocz [26]. Stymulują także różnicowanie osteoblastów i zwiększają gęstość kości [27, 28]. Ponieważ głównym wskazaniem do stosowania statyn są zaburzenia lipidowe, będące powszechnym schorzeniem, a tę grupę leków stosuje się również w przypadku innych chorób, statyny należą do najczęściej zalecanych leków. Obecnie istnieją przesłanki ku temu, by stosować je także w przypadku chorób nowotworowych.

Wpływ statyn na cykl komórkowy

Wszystkie związki znajdujące się na szlaku syntezy cholesterolu są istotne dla prawidłowego funkcjonowania komórki. Mewalonian powstający z HMG-CoA z udziałem HMG-CoAR jest prekursorem wielu bardzo ważnych produktów regulujących cykl komórkowy, takich

jak dolichol, pirofosforan geranylu (GPP, *geranylpyrophosphate*), pirofosforan farnezyli (FPP, *farnesylpyrophosphate*) czy pirofosforan geranylgeranylu (GGPP, *geranylgeranylpyrophosphate*) [11]. Dolichol w komórkach nowotworowych stymuluje syntezę DNA i uczestniczy w glikozylacji białek [29]. Odgrywa również pewną rolę w regulacji procesu angiogenezy [30]. Pirofosforan geranylgeranylu i FPP można przyłączać do białek, modyfikując ich funkcję. Proces ten nazywa się izoprenylacją. Jest on ważnym czynnikiem regulacji wewnątrzkomórkowych białek, takich jak RAS i RHO, które kontrolują szlaki transdukcji sygnałów odpowiedzialne za procesy najistotniejsze dla życia komórki: cykl komórkowy, różnicowanie i apoptozę. Zwiększona ekspresja genu RHO w przebiegu nowotworu piersi koreluje ze stopniem zaawansowania nowotworu i indeksem proliferacji komórek nowotworowych [31]. Mutacje białek RAS i RHO są czynnikiem ułatwiającym lub bezpośrednio odpowiedzialnym za transformację nowotworową komórki i stwierdza się ich obecność w wielu przypadkach [m.in. nowotworze trzustki (90%), okrężnicy (50%), płuc (30%), tarczycy (50%), białaczce szpikowej (30%)] [32]. Poprzez zablokowanie szlaku MVA statyny zmniejszają dostępność dolicholu, GGPP i FPP, czym tłumaczy się ich zdolność do hamowania cyklu komórkowego zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [33]. Statyny redukują ilość prenylowanych białek RHO w komórce, równocześnie mogąc zwiększać ich cytoplazmatyczne stężenie [34]. Hamowanie aktywności białek RHO w modelu czerniaka B16 powoduje różnicowanie jego komórek [35]. Ceriwastatyna blokuje podziały komórkowe zależne od aktywności białek RAS i RHO w komórkach raka piersi [36]. Lowastatyna i simwastatyna wykazują działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne poprzez hamowanie aktywności RHOA [37].

Lowastatyna zwiększa stężenie inhibitorów cyklin w komórce (białek p21 i p27), zatrzymując cykl komórkowy komórek raka piersi w fazie G1 [38]. Podobne działanie lowa- i simwastatyny odnotowano w leczeniu raka gruczołu krokowego [37]. Wpływ na stężenia białek związanych z cyklem komórkowym, takich jak p21, p27, powodujących wzrost ich stężenia czy kinazy zależnej od cyklin 2 (CDK2, *cyclin dependent kinase 2*) wywołujący spadek stężenia tych białek może zarówno zależeć od HMG-CoA, jak i być niezależny od tego związku [38, 39]. Dzięki zdolności statyn (także tych niezdolnych do hamowania HMG-CoAR) do blokowania proteasomalnej degradacji białek, w tym również inhibitorów cyklu komórkowego p21 i p27 [39, 40], wykazują one działanie niezależne od szlaku MVA. Efekt hamowania aktywności proteasomu ujawnia się jednak dopiero przy relatywnie dużych dawkach statyn. Opisanym ostatnio dodatkowym przeciwnowotworowym mechanizmem działania statyn jest aktywacja

receptora PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*). Prowadzi ona do indukcji wytwarzania czynnika supresorowego nowotworów (PTEN, *tumor suppressor gene*), czemu towarzyszy zmniejszenie fosforylacji kinaz AKT/PKB (*protein kinase B*) i MAPK (*mitogen activated protein kinases*) oraz zablokowania cyklu komórkowego w fazie G1 [41]. Pewną rolę w cytostatycznym działaniu statyn można przypisać również indukcji procesu różnicowania w komórkach nowotworowych. Wiadomo, że statyny indukują różnicowanie osteoblastów i chondroblastów [42, 43]. Efekt ten wynika między innymi z indukowania wytwarzania czynników różnicujących z grupy morfogenetycznych białek kości (BMP, *bone morphogenic factor*). Wykazano, że indukcja BMP-2 jest odpowiedzialna za cytostatyczne i cytotoksyczne działanie lowastatyny i simwastatyny w stosunku do komórek raka okrężnicy *in vitro* oraz w modelu mysim [44].

Podsumowując, potwierdzono działanie antyproliferacyjne statyn w leczeniu raka gruczołu krokowego, żołądka, trzustki, piersi, płuc, gruczolakoraka okrężnicy, neuroblastoma, glioblastoma, międzybłoniaka, czerniaka i ostrej białaczki szpikowej [37, 44–53]. Zahamowanie cyklu komórkowego i uniemożliwienie podziałów komórkowych może wystąpić na etapie G1/S [54, 55] lub G2/M [56, 57]. Temu działaniu podlegają również komórki prawidłowe. Statyny hamują wzrost prawidłowych komórek śródbłonna, mięśni gładkich i fibroblastów [58, 59]. Działanie statyn na prawidłowe komórki jest jednak znacznie słabsze prawdopodobnie ze względu na mniejszy potencjał proliferacyjny, wyższą aktywność HMG-CoAR i większe zapotrzebowanie na jej produkty w komórkach nowotworowych [60–63]. Cytostatyczne działanie poszczególnych statyn na różne linie komórek nowotworowych nie jest identyczne. Efekt ich stosowania zależy przede wszystkim od dawki i właściwości chemicznych, a także rodzaju nowotworu [64].

Apoptoza

Przeciwnowotworowe działanie statyn obejmuje również indukcję apoptozy w transformowanych komórkach. Proapoptotyczne działanie statyn odnotowano w wielu przypadkach nowotworów. Lowastatyna indukuje apoptotyczną śmierć komórek białaczki szpikowej, *rhabdomyosarcoma*, rdzeniaka, międzybłoniaka, gwiaździaka, nowotworów szyjki macicy, raków głowy i szyi [47, 61, 65, 66]. Podobne efekty obserwowano w przypadku ceriwastatyny [67, 68] i innych statyn. Linie komórkowe wyprowadzone z różnego typu nowotworów różnią się wrażliwością na cytotoksyczne działanie statyn. W badaniach porównawczych komórki przewlekłej białaczki szpikowej i neuroblastoma były najbardziej podatne na cytotoksyczne działanie statyn

[69, 70]. W przypadku ostrej białaczki szpikowej ceriwastatyna wykazywała 10-krotnie silniejsze działanie proapoptotyczne niż inne statyny [68].

Statyny mogą indukować apoptozę poprzez oddziaływanie na różne szlaki sygnałowe w komórkach. Zmniejszają także fosforylację kinazy ERK1/ERK2 [71, 72]. Zahamowanie szlaku RAF-MAP-ERK uwrażliwia na apoptozę indukowaną lowastatyną [73]. Proapoptotyczne działanie statyn przynajmniej częściowo można wyjaśnić ich oddziaływaniem na komórkowe stężenie białek pro-apoptotycznych (BIM, *Bcl-2-interacting mediator of cell death*) i anty-apoptotycznych (BCL-2, surwiwina) [74–76]. Lowastatyna zwiększa ilość BIM w komórkach glioblastoma i indukuje ich apoptotyczną śmierć [76]. Indukuje również przemieszczenie Bax (*Bcl-2-associated X protein*) do błony mitochondrialnej i uwolnienie cytochromu c [77]. Zmniejszenie puli komórkowej surwiwiny, zahamowanie ścieżki sygnalizacyjnej angażującej RAS i kinazę PI3K również ma działanie proapoptotyczne [75]. Białko BCL-2 podlega częściowej kontroli RHOA. Nadekspresja RHOA przeciwdziała zmniejszeniu ilości wytwarzanego BCL-2. Wprowadzenie do komórek raka kości stale aktywnego RHOA zmniejsza wrażliwość tych komórek na apoptozę wywołaną przez lowastatynę [78]. Zahamowanie izoprenylacji białek rodziny RHO jest również ważnym mechanizmem, w którym statyny indukują apoptozę w komórkach mięśni gładkich [79] i czerniaka [80]. W komórkach różnych linii raka okrężnicy można zablokować apoptozę indukowaną statynami poprzez podanie GGPP, co pośrednio potwierdza udział białek RHO w tym procesie [81]. Niezależnie od tego statyny indukują apoptozę poprzez ekstrakcję cholesterolu z traterek lipidowych błony komórkowej i w jej wyniku — aktywację receptora FAS (CD95) [82, 83].

Zarówno komórki nowotworów litych, jak i wywodzące się z komórki macierzystej hematopoezy podatne są na apoptozę indukowaną statynami. W procesie apoptozy wywołanej statynami w komórkach obserwuje się aktywację kaspaz. W badaniach wykorzystujących lowastatynę i ceriwastatynę opisano aktywację kaspaz: -7, -8 i -9 w różnych typach komórek nowotworowych [84–86]. Obserwowano również kondensację chromatyny i degradację DNA charakterystyczne dla apoptozy [77, 87]. Proapoptotyczne działanie fluwastatyny potwierdzono w stężeniach leku osiągalnych w surowicy przyjmujących go pacjentów [88].

Działanie antyangiogenne

Funkcjonowanie litego guza kontroluje się przez różnego rodzaju czynniki, takie jak odpowiednia ilość substancji odżywczych i regulatorowych, równowaga kwasowo-zasadowa, jonowa, termoregulacja i inne. Una-

czynienie zapewnia utrzymanie odpowiednich warunków w obrębie masy guza, przez co jest niezbędne dla wzrostu nowotworu, a także umożliwia mu przerzutowanie [89]. Działanie antyangiogenne staje się ważnym aspektem walki z nowotworem. Statyny wykazują zarówno działanie proangiogenne [90, 91], jak i antyangiogenne [92–94] w zależności od procesu chorobowego, narządu, którego on dotyczy, typu komórek, a także dawki lub stężenia (*in vitro*) leku [95]. Wysokie dawki ceriwastatyny redukują wzrost guza i wzrost naczyń w mysim modelu raka płuca o 51% [96]. Efekt antyangiogeny przynajmniej częściowo może wynikać z hamowania produkcji czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [97, 98]. Odnotowano również zahamowanie tworzenia kapilar przez komórki śródbłonka naczyń [93, 99]. Proangiogenne działanie statyn w niskich stężeniach może wynikać z zależnej od AKT lub KLF2 (*Krüppel-like factor 2*) aktywacji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) zwiększającej aktywność proliferacyjną komórek śródbłonka [90, 100, 101]. Białko szoku cieplnego (Hsp90, *heat shock protein 90*) i kaweolina, białko hamujące aktywację eNOS, biorą udział w regulacji waskularyzacji indukowanej przez statyny [102].

Z kolei proangiogenne działanie statyn w niskich dawkach, stosowanych klinicznie w zapobieganiu hipercholesterolemii, może promować rozwój nowotworów. Sata i wsp. w swoich badaniach wykazali, że dawki statyn zwiększające ukrwienie tkanek poddanych uprzednio niedotlenieniu nie wpływają na rozwój naczyń i przepływ krwi w przeszczepionym nowotworze [103]. Wynika z tego, że wpływ statyn na funkcjonowanie naczyń jest bardziej skomplikowany, a zależność od dawki nie tak jednoznaczna, jak sądzono.

Działanie hamujące przerzutowanie

Przerzutowanie jest istotnym aspektem progresji choroby nowotworowej. Wyniki badań eksperymentalnych mogą stanowić dowody na to, iż statyny zapobiegają powstawaniu przerzutów. Statyny hamują migrację komórek nowotworowych, adhezję do macierzy zewnątrzkomórkowej i naciekanie błony podstawnej. Lowastatyna i fluwastatyna hamują inwazyjność komórek raka trzustki indukowaną czynnikiem wzrostu naskórka (EGF, *epithelial growth factor*) [62]. Lowastatyna zmniejsza wzrost ilości selektyny E na komórkach śródbłonka indukowany czynnikiem martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), co hamuje inwazyjność komórek nowotworowych [104]. W innych doświadczeniach wykazano, że lowastatyna redukuje wytwarzanie metaloproteinazy macierzy 9 (MMP, *matrix metalloproteinase*), co również zmniejsza

inwazyjność komórek nowotworu [105]. Ponadto odnotowano zdolność prawastatyny do zmniejszenia aktywacji MMP-2, poprzez zmniejszenie wytwarzania MMP-14 i inhibitora Mmp-2 niezbędnych do jej aktywacji [106]. Wymienione wyżej efekty wynikają z blokowania izoprenylacji białek RHO i RAS. Zastosowanie atorwastatyny w modelu czerniaka zmniejszało geranylgeranylację białek RHO i hamowało powstawanie przerzutów [107, 108]. Statyny mogą również zmieniać organizację cytoszkieletu i przez to hamować migrację, adhezję i inwazyjność komórek, co pokazano w modelu raka piersi [109]. Hamowanie powstawania przerzutów przez statyny może się również wiązać z zahamowaniem syntezy oksysterolu (hydroksylowanego cholesterolu), będącego produktem szlaku miewalonianu i indukującego migrację komórek raka piersi MCF-7 *in vitro*. Inhibitory HMG-CoAR blokują również działanie egzogenego oksysterolu [110].

W badaniach eksperymentalnych *in vivo* wykazano zmniejszenie liczby i zahamowanie rozwoju powstałych przerzutów raka trzustki pod wpływem fluwastatyny i lowastatyny [62] oraz czerniaka pod wpływem atorwastatyny [107, 108]. Stwierdzono, że statyny hamują przerzutowanie raków nerek i piersi do płuc oraz gruczolakoraka okrężnicy do wątroby [109, 111, 112]. Należy jednak zauważyć, iż istnieją inne doniesienia. Nie powiodła się na przykład próba zahamowania powstawania przerzutów przez stosowanie lowastatyny w leczeniu raka okrężnicy i glioblastoma [113], choć w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach obserwowano zmniejszoną pod wpływem lowastatyny zdolność do rozprzestrzeniania się komórek raka [112].

Działanie przeciwzapalne

Chorobie nowotworowej zawsze towarzyszy proces zapalny rozwijający się w obrębie guza. Aktywność układu odpornościowego jest ważnym czynnikiem kontrolującym i ograniczającym rozwój nowotworu. Jednocześnie produkty reakcji zapalnej, przede wszystkim reaktywne formy tlenu i aldehydy, mogą powodować bezpośrednie uszkodzenia DNA, wzrost syntezy DNA, uszkodzenia systemów naprawy DNA, posttranslacyjne modyfikacje białek kontrolujących cykl komórkowy oraz apoptozę i w efekcie — proliferację komórek, zahamowanie apoptozy, waskularyzację i wzrost inwazyjności komórek nowotworowych. Przewlekły proces zapalny wiąże się z podwyższonym ryzykiem choroby nowotworowej [114–116]. Istnieje przypuszczenie, iż działanie przeciwzapalne stanowi nową metodę prewencji i terapii nowotworów. Przeciwzapalne działanie statyn rozpatrywano głównie w kontekście IHD.

Opisano wiele mechanizmów odpowiedzialnych za to działanie. Statyny wpływają na procesy adhezji ko-

mórek układu odpornościowego poprzez oddziaływanie na cząsteczki adhezji, między innymi antygen związany z czynnością limfocytów (LFA1, *lymphocyte function-associated antigen*) cząsteczki adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM1, *intercellular adhesion molecule 1*), cząsteczki adhezji naczyniowej (VCAM1, *vascular adhesion molecule*) czy E-selektynę. Statyny blokują wytwarzanie LFA1 i zmniejszają syntezę ICAM1 w komórce w procesie zależnym od szlaku MVA, ponieważ efekt ten jest odwracalny przez dodanie GGPP i MVA. Ponadto wiadomo, że lowastatyna, simwastatyna i mewastatyna mogą blokować LFA1 poprzez bezpośrednie wiązanie do miejsca L w domenie I oraz stabilizację cząsteczki w nieaktywnym stanie. Mogą również uniemożliwić połączenie z ICAM1 [117]. Antygen LFA1 bierze udział w procesach aktywacji i migracji limfocytów T, a jego inaktywacją można częściowo tłumaczyć przeciwdrożdżycowe, przeciwinwazyjne i przeciwzapalne właściwości statyn.

Opisano również przeciwzapalne i immunomodulujące działanie statyn poprzez mediatory reakcji zapalnej, takie jak CD40, interleukiny 1 β i 6 (IL, *interleukin*), TNF oraz inne cytokiny, a także cząsteczki MHC-II i białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*). Białko to jest ważnym wskaźnikiem reakcji zapalnej, a spadek jego stężenia wiąże się z efektem leczniczym, jaki obserwuje się u chorych na IDS w wyniku stosowania statyn [118].

Inną drogą oddziaływania statyn na reakcję zapalną jest receptor jądrowy NF- κ B, który odgrywa kluczową rolę w kontroli wytwarzania wielu cytokin, chemokin i cząsteczek adhezji, jak również CRP. Statyny blokują jego aktywację, a ponieważ białka RHO kontrolują ten proces, efekt ów prawdopodobnie zależy od modyfikacji statyn produktami szlaku MVA [119]. Aktywacja NF- κ B wiąże się z pobudzeniem prozapalnej odpowiedzi komórkowej (Th1).

Statyny zmniejszają intensywność reakcji zapalnej także poprzez wpływ na różnicowanie limfocytów. Zarówno w doświadczeniach *in vitro*, jak i obserwacjach *in vivo* odnotowano, iż statyny zwiększały wytwarzanie cytokin prowadzących do rozwoju odpowiedzi humoralnej (Th2) związanej ze spadkiem nasilenia procesów zapalnych i hamowały wydzielanie cytokin Th1 [119–121].

Badania przedkliniczne

Mimo uznania statyn za leki bezpieczne i dopuszczenia lowastatyny w 1987 roku do sprzedaży, pojawiały się głosy o możliwym karcynogennym działaniu statyn. Już rok po wprowadzeniu lowastatyny na rynek leków w Stanach Zjednoczonych opublikowano doniesienie na temat prawdopodobieństwa zwiększania ryzyka roz-

woju raka płuc i raka wątroby u zwierząt doświadczalnych, którym podano statyny [122]. W innej pracy zaobserwowano większą częstość hipertrofii tarczycy i gruczolaka komórek pęcherzykowych u zwierząt, którym podano simwastatynę [123]. Fluwastatyna w doświadczeniach na gryzoniach zwiększała ryzyko raka tarczycy i brodawczaka przedłożądka [124]. Spekulacje o prokarcynogennym działaniu statyn opierały się między innymi na obserwacji zaburzeń mitozy fibroblastów i komórek nabłonkowych *in vitro* [125]. Ponieważ w badaniach tych stosowano dawki znacznie przekraczające stosowane u ludzi w leczeniu hipercholesterolemii, nie można na ich podstawie jednoznacznie wnioskować o pronowotworowym działaniu statyn. W wypadku niższych dawek statyn nie obserwowano działania prokarcynogenne [122].

Równocześnie, na podstawie zwiększającej się liczby dowodów doświadczalnych można było wnioskować, że stosowanie statyn zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju chorób nowotworowych, a także wykazuje selektywne działanie cytostatyczne i cytotoksyczne w stosunku do komórek nowotworowych [48–50]. W badaniach *in vivo* na różnych modelach mysich statyny redukowały ryzyko rozwoju raka okrężnicy o 30–67% [1]. W badaniach indukowanej karcynogenezy w obrębie jelita grubego na zwierzętach doświadczalnych zaobserwowano znaczący efekt prewencyjny prawastatyny i simwastatyny [126–128]. Wykazano też działanie chemoprewencyjne naturalnych isoprenoidów, takich jak farnesol, lanosterol i alkohol perilylowy, które mogą zwrótnie hamować reduktazę HMG-CoA, na raka okrężnicy występującego u zwierząt doświadczalnych [129].

Pośrednie dane wskazują również na możliwość przeciwnowotworowego działania statyn w mysim modelu indukowanego czerniaka [130]. W badaniach, w których rak płuc indukowany był u myszy 4-(N-metylo-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanonem (NNK), nie zaobserwowano wpływu lowastatyny na częstość powstawania nowotworów i wielkość guzów, ale w sposób zależny od dawki lowastatyna zmniejszała liczebność zmian nowotworowych [53].

Wyniki najnowszych badań wskazują, że efekt, jaki statyny wywierają na komórki nowotworowe, może zależeć od profilu ekspresji genów komórek. Kodach i wsp., wychodząc z założenia, że statyny indukują syntezę Bmp i aktywują zależny od niego szlak przekazywania sygnałów, wykazali, że w wykorzystanym przez nich modelu przeciwnowotworowego działania simwastatyny konieczna jest obecność białka Smad-4, kluczowego dla szlaku Bmp [44]. Jego brak powodował przyspieszenie wzrostu nowotworu w grupie zwierząt otrzymujących statyny w porównaniu z grupą zwierząt, u których Smad-4 był aktywny. Prawdopodobnie właściwości pro- i antykarcynogenne statyn zależą również od ekspresji innych genów.

Tabela 1. Mechanizmy przeciwnowotworowego działania statyn

Table 1. Mechanisms of statins' antitumor activity

Hamowanie podziałów komórkowych

- ↓ Synteza czynniki strukturalne i regulatorowe szlaku cholesterolu (cholesterol, dolichol, IPP, FPP, GGPP)
- ↓ Proliferacja zależna od izoprenylacji RAS i RHO
- ↑ Inhibitory cyklu komórkowego (p21, p27)

Indukcja apoptozy

- ↑ Białka proapoptotyczne (BIM, BAX)
- ↓ Białka antyapoptotyczne (BCL-2)
- ↑ Aktywacja kaspaz: -3, -7 i -9

Wpływ na angiogenezę

Niskie stężenia — stymulują tworzenie naczyń:

- ↑ Aktywacja kinazy białkowej B
- ↑ Aktywacja eNOS

Wysokie stężenia — hamują tworzenie naczyń:

- ↓ Hamowanie tworzenia kapilar
- ↓ Zmniejszenie uwalniania VEGF

Hamowanie przerzutów

- ↓ E-selektyna na leukocytach
- ↓ MMP-9
- ↓ Inwazyjność komórek nowotworowych indukowanej podawaniem EGF

Działanie przeciwzapalne

Modulacja odpowiedzi immunologicznej w kierunku odpowiedzi humoralnej (Th2)

- ↓ Aktywność NF- κ B
- ↓ Częsteczki adhezji (LFA1, ICAM1, VCAM1 czy E-selektyna)
- ↓ CD40, IL-1 β , IL-6, TNF- α

IPP (*isopentenyl pyrophosphate*) — pirofosforan izopentenu; FPP (*farnesylpyrophosphate*) — pirofosforan farnezyli; GPP (*geranylpyrophosphate*) — pirofosforan geranyli; e-NOS (*endothelial nitric oxide synthase*) — śródbłonkowa sytnaza tlenku azotu; MMP-9 (*matrix metalloproteinase 9*) — metaloproteinaza 9; EGF (*epithelial growth factor*) — czynniki wzrostu naskórka; NF- κ B (*nuclear factor kappa beta*) — czynnik jądrowy κ B; LFA1 (*lymphocyte function-associated antigen*) — antygen związany z czynnością limfocytów; ICAM1 (*intercellular adhesion molecule*) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej; VCAM1 (*vascular adhesion molecule*) — cząsteczka adhezji naczyniowej

Obserwacje kliniczne

Dane kliniczne dotyczące wpływu statyn na powstawanie nowotworów u ludzi również nie są jednoznaczne. Wpływ stężenia cholesterolu we krwi na ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej wzbudza wiele kontrowersji. Z jednej strony wykazano, że obniżone stężenie cholesterolu nie jest przyczyną zwiększonego ryzyka śmierci, a w szczególności nie zwiększa ryzyka choroby nowotworowej [131], z drugiej w niektórych badaniach stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem cholesterolu a częstością różnych typów nowotworów [132, 133]. Coraz większa liczba badań potwierdza tezę o protekcyjnym działaniu statyn w odniesieniu do chorób nowotworowych. Wyniki dużych prospektywnych badań obserwacyjnych obejmujących róż-

ne statyny i różne typy nowotworów w większości wskazują, iż statyny zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób. Demierre i wsp. opisali trzy duże badania prowadzone w Kanadzie, Holandii i Danii, w których zaobserwowano znamieny statystycznie spadek zapadalności na różnego typu nowotwory wynoszący 14–28% [1, 134–136]. Najpomyślniej wypadły badania kliniczno-kontrolne zagnieżdżone przeprowadzone w Kanadzie na podstawie danych zgromadzonych w *Quebec Administrative Health Database* [134]. Dla wszystkich grup nowotworów odnotowano zamienny statystycznie 28-procentowy spadek ryzyka zapadalności u pacjentów stosujących statyny. W badaniach tych wykazano, iż statyny nie wywierają istotnego statystycznie efektu prewencyjnego na raka piersi, odbytu i okrężnicy, skóry oraz gruczołu krokowego. Podobne duże badania prowadzo-

no w Wielkiej Brytanii [137], ale w trakcie ich przebiegu nie zaobserwowano ani protekcyjnego, ani pronowotworowego działania statyn. Ponadto na podstawie innych badań można wnioskować o protekcyjnym działaniu statyn na raka gruczołu krokowego (w zaawansowanym stadium) [138, 139], raka płuc [140], trzustki [141], nerek [142], raka jelita grubego [143], raka piersi [144], czerniaków [145] i chłoniaków nieziarniczych [146]. W międzynarodowym badaniu obserwacyjnym EPILYMPH odnotowano blisko 40-procentowy spadek ryzyka zachorowań na chłoniaki B- i T-komórkowe w grupie pacjentów stosujących statyny [147].

Równocześnie pewna liczba badań obserwacyjnych nie potwierdza prewencyjnego działania statyn. Wei i wsp. nie stwierdzili istnienia żadnego związku pomiędzy krótkotrwałym stosowaniem statyn a częstością występowania nowotworów jelita grubego [148]. Również w późniejszych badaniach dotyczących działania statyn stosowanych dłużej niż 5 lat nie wykazano znaczącego statystycznie zmniejszenia częstości zachorowań na nowotwory jelita grubego, choć nie zaprzeczano, iż istnieje możliwość prewencyjnego wpływu statyn w przypadku stosowania dużych dawek [149]. Skomplikowane wydają się wyniki prób klinicznych dotyczących występowania raka piersi i chłoniaków wśród osób stosujących statyny. Obok doniesień sugerujących protekcyjne działanie statyn w leczeniu raku piersi [144] pojawiały się takie, w których nie wykazano żadnej istotnej zależności tego typu [150, 151], a także takie, w których odnotowano nieistotne statystycznie zwiększenie ryzyka tego nowotworu w grupie kobiet stosujących statyny [152]. W badaniach przeprowadzonych w Japonii wykazano wzrost ryzyka wystąpienia chłoniaków wśród pacjentów przyjmujących statyny [153].

Ogólnie korzystne wnioski płynące z badań obserwacyjnych nie znajdują odzwierciedlenia w kontrolowanych badaniach randomizowanych. W dotychczasowych kontrolowanych badaniach randomizowanych podjętych w celu oceny prewencyjnego działania statyn w IHD nie wykazano żadnych różnic w zakresie zapaadalności na choroby nowotworowe, prawdopodobieństwa zgonu spowodowanego tą chorobą, a także częstości występowania poszczególnych nowotworów wśród pacjentów przyjmujących statyny w porównaniu z grupą stosujących placebo [154–157]. Downs i wsp. odnotowali efekt przeciwnowotworowy statyn jedynie w wypadku czerniaka [158]. W jednym z badań wykazano również istotny wzrost przypadków wystąpienia raka piersi w grupie kobiet stosujących prawastatynę w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo [159]. Wyników tych nie potwierdzono w innych badaniach.

W metaanalizach randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących efektów stosowania statyn różnych grup na powstawanie różnego typu nowo-

tworów i ryzyko zgonu spowodowanego chorobą nowotworową również nie potwierdzono żadnego związku pomiędzy przyjmowaniem statyn a karcynogenezą. Tego związku nie stwierdzono także, analizując oddzielnie wpływ różnych statyn na ryzyko rozwoju różnych nowotworów [160–162]. Freeman i wsp. w metaanalizie, której celem była ocena zależności między stosowaniem statyn i ryzykiem występowania czerniaka, również nie potwierdzili jednoznacznie właściwości prewencyjnych statyn. Znamienne statystycznie efekt prewencyjny uzyskano jedynie w przypadku lowastatyny [163, 164]. Rozbieżność w danych pochodzących z kontrolowanych badań randomizowanych i badań kliniczno-kontrolnych może wynikać z długości czasu obserwacji. Również profil przytoczonych randomizowanych kontrolowanych badań nakierowany na ocenę właściwości statyn w odniesieniu do IHD, a także stosunkowo niewielka liczba przypadków poszczególnych nowotworów, ograniczają możliwość uzyskania przekonujących wyników. Badania kliniczno-kontrolne pozbawione są tego ograniczenia i pozwalają na obserwację odległych efektów stosowania statyn. Na podstawie wyników tych badań można wnioskować o pozytywnym, prewencyjnym działaniu statyn występującym po dłuższym czasie stosowania. Wniosek ten zdaje się popierać fakt znalezienia odwrotnej zależności między przyjmowaniem statyn oraz częstością zachorowań i zgonów spowodowanych nowotworami w najdłuższych, trwających 10 lat kontrolowanych badaniach randomizowanych. Efekt ten jest wyraźny, choć nieznamienne statystycznie [155]. Równocześnie warto wspomnieć, że w wynikach badań Karpa i wsp. dotyczących zależności między stosowaniem lipofilnych statyn a ryzykiem choroby nowotworowej nie zaobserwowano zależności pomiędzy czasem stosowania leku a przeciwnowotworowym działaniem statyn [165].

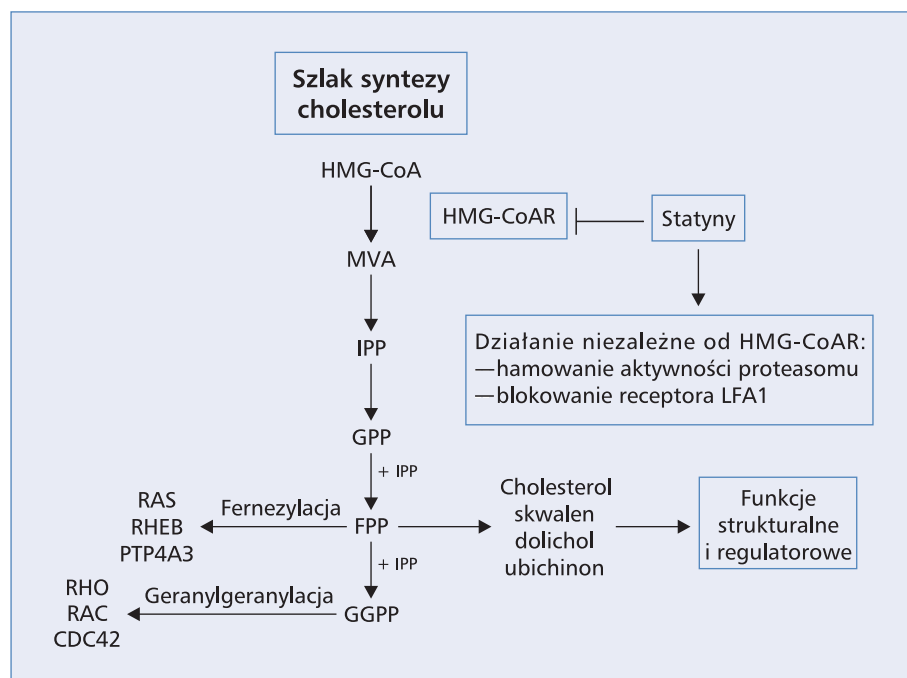
Możliwości zastosowania statyn w terapii przeciwnowotworowej

Ze względu na obiecujące wyniki badań przedklinicznych wskazujące na właściwości przeciwnowotworowe statyn, jak również wiele obserwacji sugerujących ich prewencyjne działanie w stosunku do chorób nowotworowych podjęto kliniczne próby zastosowania statyn w terapii nowotworów. W warunkach klinicznych z akceptowalnym poziomem toksyczności potwierdzono możliwość osiągnięcia wysokich dawek statyn (do ok. 25–30 mg/kg/dzień), które odpowiadają stężeniom działającym antyproliferacyjnie *in vitro* [166–169]. W jednym z pierwszych badań, którego celem było ustalenie możliwości terapeutycznych simwastatyny w odniesieniu do przewlekłej białaczki limfatycznej, obejmującym grupę 10 chorych, nie zaobserwowano żadnej zmiany

Tabela 2. Podsumowanie badań klinicznych dotyczących ryzyka choroby nowotworowej u pacjentów przyjmujących statyny

Table 2. Summary of clinical trials on the risk of cancer among statin using patients

Badanie	Statyna	Wynik
Badania obserwacyjne		
Blais L. [134]	Wszystkie	Zmniejszenie zapadalności na nowotwory (28%)
Graaf M.R. [135]	Wszystkie	Zmniejszenie zapadalności na nowotwory (20%)
Friis S. [136]	Wszystkie	Zapadalności na nowotwory (14%)
Platz E.A. [138]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka zaawansowanego raka gruczołu krokowego (49%); Zmniejszenie ryzyka stadium ciężkiego i przerzutu raka gruczołu krokowego (61%)
Shannon J. [139]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka raka gruczołu krokowego (61%)
Khurana V. [140]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka raka płuc (55%)
Khurana V. [141]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka raka trzustki (67%)
Khurana V. [142]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka raka nerek (48%)
Poynter J.N. [143]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka raka okrężnicy (50%)
Cauley J.A. [144]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka raka piersi u kobiet (72%)
Dellavalle R.P. [164]	Wszystkie	Nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka czerniaka (10%)
Zhang Y. [146]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka chłoniaka nieziarniczego
Fortuny J. [147]	Wszystkie	Zmniejszenie ryzyka chłoniaków B- i T-komórkowych (49%)
Kaye J.A. [137]	Wszystkie	Brak korelacji między ryzykiem nowotworów i stosowaniem statyn
Wei J.T. [148]	Wszystkie	Brak korelacji między ryzykiem nowotworu jelita grubego i stosowaniem statyn
Yang Y.X. [149]	Wszystkie	Brak korelacji między ryzykiem nowotworu jelita grubego i stosowaniem statyn
Boudreau D.M. [150]	Wszystkie	Brak korelacji między ryzykiem raka piersi i stosowaniem statyn; wzrost ryzyka raka piersi w grupie kobiet przyjmujących statyny dłużej niż 5 lat (27%)
Pocobelli G. [151]	Wszystkie	Brak korelacji między ryzykiem raka piersi i stosowaniem statyn; nieistotne statystycznie zmniejszenie ryzyka raka piersi w grupie przyjmującej fluwastatynę (50%)
Beck P. [152]	Wszystkie	Wzrost ryzyka raka piersi w grupie kobiet > 55 lat (15%)
Iwata H. [153]	Wszystkie	Wzrost ryzyka rozwoju chłoniaka
Badania randomizowane		
Dellavalle R.P. [145]	Lowastatyna	Zmniejszenie ryzyka czerniaka
Shepherd J. [154]	Prawastatyna	Brak korelacji między ryzykiem nowotworów i stosowaniem statyn
Strandberg T.E. [155]	Simwastatyna	Brak korelacji między ryzykiem nowotworów i stosowaniem statyn
LIPID [156]	Prawastatyna	Brak korelacji między ryzykiem nowotworów i stosowaniem statyn
Heart Protection Study [157]	Simwastatyna	Brak korelacji między ryzykiem nowotworów i stosowaniem statyn
Downs J.R. [158]	Lowastatyna	Brak korelacji między ryzykiem nowotworów i stosowaniem statyn; zmniejszenie ryzyka wystąpienia czerniaka
Sacks F.M. [159]	Prawastatyna	Brak korelacji między ryzykiem nowotworów i stosowaniem statyn; wzrost ryzyka raka piersi w grupie kobiet



Rycina 1. Szlak syntezy cholesterolu i sposoby przeciwnowotworowego oddziaływania statyn. Przeciwnowotworowe efekty statyn podzielono na zależne i niezależne od szlaku syntezy cholesterolu. Ze znanych mechanizmów niezależnych wymieniono hamowanie aktywności proteasomu czy blokowanie cząsteczki LFA1. Działania zależne od szlaku mewalonianu sprowadzają się do zmniejszenia produkcji substancji strukturalnych i regulatorowych w tym substratów izoprenylacji (FPP i GGPP). Objasnienia skrótów w tekście

Figure 1. Cholesterol synthesis pathway and statins' antitumor activities. Antitumor effects of statins are cholesterol pathway-dependent or independent. Cholesterol-independent actions are inhibition of proteasome activity and LFA1 blocking. Cholesterol-dependent effects are a consequence of decrease in production of structural and regulatory substances including substrates of isoprenylation (FPP and GGPP). For abbreviations see the text

stanu pacjentów [170]. Również w późniejszych obserwacjach wpływu fluwastatyny na leczenie nowotworów u dzieci nie odnotowano żadnych efektów [171]. W badaniach II fazy podjętych w celu oceny efektywności lowastatyny w terapii gruczolakoraka żołądka nie otrzymano odpowiedzi na leczenie wysokimi dawkami statyny u żadnego spośród 16 pacjentów [166]. W próbach stosowania prawastatyny u 56 pacjentów, u których stwierdzono raka wątrobowokomórkowego, nie uzyskano istotnego wydłużenia czasu przeżycia [172]. Ukazały się jednak obiecujące dane pochodzące z prób klinicznych. W badaniach z użyciem fluwastatyny u pacjentów z płaskokomórkowymi nowotworami głowy i szyi nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie. Zwrócono natomiast uwagę, że u 23% spośród 26 chorych objętych badaniem wystąpiła trwająca przynajmniej 3 miesiące faza stabilna [173]. Opisano również antyproliferacyjne działanie lowastatyny w stosunku do komórek blastycznych w przypadku ostrej białaczki szpikowej [174].

W świetle obecnej wiedzy zastosowanie statyn jako jedynego leku w terapii przeciwnowotworowej wydaje się niemożliwe. Obiecujące może być natomiast wykorzy-

stanie ich w różnego rodzaju terapiach łączonych. Wyniki eksperymentów przedklinicznych, w których stosowano statyny równocześnie z klasycznymi chemioterapeutykami, wykazały, że statyny wzmacniają przeciwnowotworowy efekt cisplatyny [175, 176], 5-fluorouracylu [177], paklitakselu [178] i doksorubicyny [176, 179, 180]. W przypadku ostatniej kombinacji dodatkową korzyścią było zmniejszenie kardiotoxyczności doksorubicyny [179]. Podobny efekt przeciwnowotworowy uzyskano, łącząc statyny z cytokiną, TNF [181, 182]. Kombinacja ta działa również antyangiogennie [98]. Przeprowadzono już wiele udanych badań klinicznych, w których łączono statyny ze standardowo stosowanymi chemioterapeutykami. Należy jednak podkreślić, iż są to na razie wstępne doświadczenia obejmujące próby kliniczne I i II fazy. W randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych czas przeżycia w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym stosujących prawastatynę w kombinacji z 5-fluorouracylem był 2-krotnie dłuższy (18 vs. 9 miesięcy) niż w grupie przyjmującej placebo zamiast prawastatyny [183]. Zachęcające wyniki uzyskano w pró-

bach z prawastatyną w przypadku ostrej białaczki szpikowej. W przebiegu tej choroby blasty, w odpowiedzi na podanie chemoterapeutyków, zwiększają wewnątrzkomórkowe stężenie cholesterolu, co wiąże się ze wzrostem ich oporności na leczenie. Prawastatyna uwrażliwia te komórki na idarubicynę i wysokie dawki cytarabiny [184]. W pierwszych klinicznych doświadczeniach wykorzystujących simwastatynę w terapii nawrotowego szpiczaka mnogiego, obejmującym grupę 6 pacjentów, uzyskano zmniejszenie oporności nowotworu na bortezomib i bendamustynę [185].

Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że zahamowanie szlaku syntezy cholesterolu może mieć bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe cytostatyczne i cytotoksyczne. Związki hamujące syntezę cholesterolu potęgują przeciwnowotworowe działanie statyn. Isoprenoidy posttranslacyjnie zmniejszające syntezę HMG-CoAR synergistycznie wzmacniają cytostatyczny efekt stosowania statyn [186]. Podobnie wzmocnione działanie przeciwnowotworowe ma kombinacja statyn i bifosfonianów: lowastatyny i drugiej generacji bisfosfonianu, pamidronianu [187] oraz simwastatyny lub fluwastatyny i zoledronianu [188, 189].

Kombinacja statyn i niesteroidowych leków przeciwzapalnych wykazuje prewencyjne działanie w wypadku nowotworów okrężnicy [190]. Lowastatyna i atorwastatyna w połączeniu z inhibitorem cyklooksygenazy 2 (COX-2, *cyclooxygenase 2*), celekoksymbem, wykazuje synergistyczne i zależne od dawki działanie apoptotyczne [191–193]. Synergistyczny efekt przeciwnowotworowy statyn ustalono również dla kombinacji z niektórymi tiazolidinedionami, związkami używanymi w leczeniu cukrzycy typu II, funkcjonującymi jako aktywatory (ligandy) receptora PPAR- γ [194, 195]. Działanie to potwierdzono na mysich i ludzkich liniach komórkowych wywodzących się z raków trzustki, okrężnicy, piersi, płuc i glioblastoma. W wypadku nowotworu piersi obserwuje się pozytywne działanie statyn w połączeniu z estradiolem [196]. Synergistyczny efekt przeciwnowotworowy uzyskano w terapii łączonej z kwasem masłowym w modelu raka płuca [197]. Addytywny efekt cytostatyczny i cytotoksyczny odnotowano dla kombinacji lowastatyny z sakwinawirem w stosunku do komórek chłoniaków [198].

Statyny można również stosować w terapii białaczek z transformacją BCR-ABL. Procesy właściwe statynom, takie jak blokowanie farnesylicacji białek rodziny RAS [199] i hamowanie szlaku RAF-MEK-ERK [73], zwiększają efekt działania inhibitora kinazy BCR-ABL imatynibu. Bifosfonian trzeciej generacji, zoledronian, hamujący farnesylicację RAS synergistycznie nasila efekt przeciwbiałaczkowy imatynibu [200, 201]. W komórkach BCR-ABL+ linii K562 poddawanych równoczesnemu działaniu lowastatyny i interferonu α (IFN- α , interferone α) dochodziło do zatrzymania cyklu komór-

kowego w fazie S i apoptozy. Ta sama kombinacja zmniejszała zdolność do tworzenia kolonii komórek izolowanych u pacjentów, u których zdiagnozowano przewlekłą białaczkę szpikową [202]. Statyny wykazują również synergistyczny efekt przeciwnowotworowy z inhibitorami receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial growth factor receptor*) [62, 203]. Zdolność statyn do hamowania aktywności glikoproteiny P, pompy odpowiedzialnej za usuwanie z komórki różnych substancji w tym wielu leków, można wykorzystać w tworzeniu łączonych terapii przeciwnowotworowych [204, 205]. Istnieje dzięki temu możliwość zwiększania wewnątrzkomórkowego stężenia leków przeciwnowotworowych, a co się z tym wiąże — zwiększenia ich skuteczności [206].

Pleiotropowe działanie statyn, umożliwiające znalezienie wielu kombinacji terapeutycznych z innymi lekami o potencjale przeciwnowotworowym, może również wiązać się z ryzykiem niekorzystnych interakcji. Przykładem może być wpływ statyn na efektywność terapii przeciwbiałaczkowej z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego rozpoznającego cząsteczkę CD20 na powierzchni komórek białaczkowych — rituksymabu. Statyny, obniżając stężenie cholesterolu w błonie komórkowej, powodują zmianę konformacji CD20, unieważniając komórki na działanie rituksymabu [207].

Podsumowanie

Statyny należą do jednych z najczęściej stosowanych leków. Niezwykle ważny jest zatem ich wpływ na powstawanie nowotworów. W świetle wyników najnowszych badań doświadczalnych i obserwacyjnych zagrożenie prokancerogenym działaniem statyn jest niewielkie. Wręcz przeciwnie, wydaje się, że statyny mają neutralny lub chemoprewencyjny efekt. Ryzyko choroby nowotworowej rośnie z wiekiem, a statyny najczęściej stosują starsze osoby, zatem leki te często zażywają osoby chore na nowotwór lub zagrożone jego wystąpieniem. Mimo że stosowanie statyn w monoterapii nowotworów wydaje się wątpliwe, ważnym aspektem są interakcje, w jakie wchodzi one z innymi lekami, w szczególności wykorzystywanymi w terapii nowotworów. Znajomość mechanizmów działania statyn i interakcji, jakie zachodzą między statynami i środkami stosowanymi w terapii przeciwnowotworowej, pozwoli na precyzyjniejsze, holistyczne podejście do leczenia.

Piśmiennictwo

1. Demierre M.F., Higgins P.D., Gruber S.B., Hawk E., Lippman S.M. Statins and cancer prevention. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 930–942.
2. Jain M.K., Ridker P.M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical

- evidence and basic mechanisms. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005; 4: 977–987.
3. Jakobsiak M., Golab J. Potential antitumor effects of statins (Review). *Int. J. Oncol.* 2003; 23: 1055–1069.
 4. De Denus S., Spinler S.A. Early statin therapy for acute coronary syndromes. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36: 1749–1758.
 5. Di Napoli M. Benefits of statins in cerebrovascular disease. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2004; 5: 295–305.
 6. Wilt T.J., Bloomfield H.E., MacDonald R. i wsp. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1427–1436.
 7. Rosenson R.S. Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2004; 9: 269–279.
 8. Toth P.P. Low-density lipoprotein reduction in high-risk patients: how low do you go? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2004; 6: 348–352.
 9. Pahan K. Lipid-lowering drugs. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63: 1165–1178.
 10. Vaziri N.D., Liang K. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on hepatic expression of key cholesterol-regulatory enzymes and receptors in nephrotic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 606–613.
 11. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425–430.
 12. Teo K.K., Burton J.R. Who should receive HMG CoA reductase inhibitors? *Drugs* 2002; 62: 1707–1715.
 13. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
 14. Nissen S.E. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004; 292: 1365–1367.
 15. Hebert P.R., Gaziano J.M., Chan K.S., Hennekens C.H. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313–321.
 16. Sampalis J.S., Bissonnette S., Habib R., Boukas S. Reduction in estimated risk for coronary artery disease after use of ezetimibe with a statin. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41: 1345–1351.
 17. Mays M.E., Dujovne C.A. Pleiotropic effects: should statins be considered an essential component in the treatment of dyslipidemia? *Curr. Atheroscler. Rep.* 2008; 10: 45–52.
 18. Ito M.K., Talbert R.L., Tsimikas S. Statin-associated pleiotropy: possible beneficial effects beyond cholesterol reduction. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 85S–97S; discussion 98S–101S; quiz 106S–108S.
 19. Lipinski M.J., Abbate A., Fuster V., Vetrovec G.W. Drug insight: statins for nonischemic heart failure — evidence and potential mechanisms. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4: 196–205.
 20. Jick H., Zornberg G.L., Jick S.S., Seshadri S., Drachman D.A. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–1631.
 21. Puccetti L., Sawamura T., Pasqui A.L., Pastorelli M., Auteri A., Bruni F. Atorvastatin reduces platelet-oxidized-LDL receptor expression in hypercholesterolaemic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 47–51.
 22. Golomb B.A., Dimsdale J.E., White H.L., Ritchie J.B., Criqui M.H. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 721–727.
 23. Chopra V., Choksi P.U., Cavusoglu E. Beyond lipid lowering: the anti-hypertensive role of statins. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 161–169.
 24. Schonbeck U., Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004; 109 (21 suppl. 1): II18–II126.
 25. Forrester J.S., Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 732–738.
 26. Campese V.M., Park J. HMG-CoA reductase inhibitors and the kidney. *Kidney Int.* 2007; 71: 1215–1222.
 27. Edwards C.J., Spector T.D. Statins as modulators of bone formation. *Arthritis Res.* 2002; 4: 151–153.
 28. Gonyeau M.J. Statins and osteoporosis: a clinical review. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 228–243.
 29. Wejde J., Hjertman M., Carlberg M. i wsp. Dolichol-like lipids with stimulatory effect on DNA synthesis: substrates for protein dolichylation? *J. Cell. Biochem.* 1998; 71: 502–514.
 30. Baksi K., Tavaréz-Pagan J.J., Martínez J.A., Banerjee D.K. Unique structural motif supports mannosylphospho dolichol synthase: an important angiogenesis regulator. *Curr. Drug Targets* 2008; 9: 262–271.
 31. Fritz G., Brachetti C., Bahlmann F., Schmidt M., Kaina B. Rho GTPases in human breast tumours: expression and mutation analyses and correlation with clinical parameters. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 635–644.
 32. Bos J.L. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989; 49: 4682–4689.
 33. Soma M.R., Corsini A., Paoletti R. Cholesterol and mevalonic acid modulation in cell metabolism and multiplication. *Toxicol Lett.* 1992; 64–65; Spec. No.: 1–15.
 34. Turner S.J., Zhuang S., Zhang T., Boss G.R., Pilz R.B. Effects of lovastatin on Rho isoform expression, activity, and association with guanine nucleotide dissociation inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 75: 405–413.
 35. Busca R., Bertolotto C., Abbe P. i wsp. Inhibition of Rho is required for cAMP-induced melanoma cell differentiation. *Mol. Biol. Cell* 1998; 9: 1367–1378.
 36. Denoyelle C., Vasse M., Korner M. i wsp. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an in vitro study. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1139–1148.
 37. Hoque A., Chen H., Xu X.C. Statin induces apoptosis and cell growth arrest in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17: 88–94.
 38. Rao S., Lowe M., Herliczek T.W., Keyomarsi K. Lovastatin mediated G1 arrest in normal and tumor breast cells is through inhibition of CDK2 activity and redistribution of p21 and p27, independent of p53. *Oncogene* 1998; 17: 2393–402.
 39. Rao S., Porter D.C., Chen X., Herliczek T., Lowe M., Keyomarsi K. Lovastatin-mediated G1 arrest is through inhibition of the proteasome, independent of hydroxymethyl glutaryl-CoA reductase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 7797–7802.
 40. Wojcik C., Bury M., Stoklosa T. i wsp. Lovastatin and simvastatin are modulators of the proteasome. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2000; 32: 957–965.
 41. Teresi R.E., Shaiu C.W., Chen C.S., Chatterjee V.K., Waite K.A., Eng C. Increased PTEN expression due to transcriptional activation of PPARgamma by Lovastatin and Rosiglitazone. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 2390–2398.
 42. Maeda T., Matsunuma A., Kurahashi I., Yanagawa T., Yoshida H., Horiuchi N. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J. Cell Biochem.* 2004; 92: 458–471.
 43. Hatano H., Maruo A., Bolander M.E., Sarkar G. Statin stimulates bone morphogenetic protein-2, aggrecan, and type 2 collagen gene expression and proteoglycan synthesis in rat chondrocytes. *J. Orthop. Sci.* 2003; 8: 842–848.
 44. Kodach L.L., Bleuming S.A., Peppelenbosch M.P., Hommes D.W., van den Brink G.R., Hardwick J.C. The effect of statins in colorectal cancer is mediated through the bone morphogenetic protein pathway. *Gastroenterology* 2007; 133: 1272–1281.
 45. Sumi S., Beauchamp R.D., Townsend C.M., Jr. i wsp. Inhibition of pancreatic adenocarcinoma cell growth by lovastatin. *Gastroenterology* 1992; 103: 982–989.
 46. Feleszko W., Mlynarczuk I., Nowis D. In vitro antitumor activity of cerivastatin, a novel and potent HMG-CoA reductase inhibitor. *FEBS Lett.* 2001; 503: 219–220.
 47. Bouterfa H.L., Sattelmeyer V., Czub S., Vordermark D., Roosen K., Tonn J.C. Inhibition of Ras farnesylation by lovastatin leads to downregulation of proliferation and migration in primary cultured human glioblastoma cells. *Anticancer Res.* 2000; 20: 2761–2771.
 48. Newman A., Clutterbuck R.D., Powles R.L., Catovsky D., Millar J.L. A comparison of the effect of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors simvastatin, lovastatin and pravastatin on leukaemic and normal bone marrow progenitors. *Leuk. Lymphoma* 1997; 24: 533–537.
 49. Newman A., Clutterbuck R.D., Powles R.L., Millar J.L. Selective inhibition of primary acute myeloid leukaemia cell growth by lovastatin. *Leukemia* 1994; 8: 274–280.
 50. Newman A., Clutterbuck R.D., Powles R.L., Millar J.L. Selective inhibition of primary acute myeloid leukaemia cell growth by simvastatin. *Leukemia* 1994; 8: 2023–2029.
 51. Lewis K.A., Holstein S.A., Hohl R.J. Lovastatin alters the isoprenoid biosynthetic pathway in acute myelogenous leukemia cells in vivo. *Leuk. Res.* 2005; 29: 527–533.
 52. Seeger H., Wallwiener D., Mueck A.O. Statins can inhibit proliferation of human breast cancer cells in vitro. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2003; 111: 47–48.
 53. Hawk M.A., Cesen K.T., Siglin J.C., Stoner G.D., Ruch R.J. Inhibition of lung tumor cell growth in vitro and mouse lung tumor for-

- mation by lovastatin. *Cancer Lett.* 1996; 109: 217–222.
54. Crick D.C., Andres D.A., Danesi R., Macchia M., Waechter C.J. Geranylgeraniol overcomes the block of cell proliferation by lovastatin in C6 glioma cells. *J. Neurochem.* 1998; 70: 2397–2405.
 55. Jakobisiak M., Bruno S., Skierski J.S., Darzynkiewicz Z. Cell cycle-specific effects of lovastatin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 3628–3632.
 56. Park C., Lee I., Kang W.K. Lovastatin-induced E2F-1 modulation and its effect on prostate cancer cell death. *Carcinogenesis* 2001; 22: 1727–1731.
 57. Maltese W.A., Sheridan K.M. Differentiation of neuroblastoma cells induced by an inhibitor of mevalonate synthesis: relation of neurite outgrowth and acetylcholinesterase activity to changes in cell proliferation and blocked isoprenoid synthesis. *J. Cell. Physiol.* 1985; 125: 540–558.
 58. Murakami M., Goto T., Saito Y., Goto S., Kochi M., Ushio Y. The inhibitory effect of simvastatin on growth in malignant gliomas with special reference to its local application with fibrin glue spray in vivo. *Int. J. Oncol.* 2001; 19: 525–531.
 59. Sindermann J.R., Fan L., Weigel K.A. i wsp. Differences in the effects of HMG-CoA reductase inhibitors on proliferation and viability of smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 2000; 150: 331–341.
 60. Wong W.W., Dimitroulakos J., Minden M.D., Penn L.Z. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16: 508–519.
 61. Dimitroulakos J., Ye L.Y., Benzaquen M. i wsp. Differential sensitivity of various pediatric cancers and squamous cell carcinomas to lovastatin-induced apoptosis: therapeutic implications. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 158–167.
 62. Kusama T., Mukai M., Iwasaki T. i wsp. Inhibition of epidermal growth factor-induced RhoA translocation and invasion of human pancreatic cancer cells by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Cancer Res.* 2001; 61: 4885–4891.
 63. Hentosh P., Yuh S.H., Elson C.E., Peffley D.M. Sterol-independent regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in tumor cells. *Mol. Carcinog.* 2001; 32: 154–166.
 64. Bessler H., Salman H., Bergman M., Djaldetti M. On the factors modulating the effect of statins on malignant cell proliferation. *Cancer Invest.* 2007; 25: 279–284.
 65. Dimitroulakos J., Marhin W.H., Tokunaga J. i wsp. Microarray and biochemical analysis of lovastatin-induced apoptosis of squamous cell carcinomas. *Neoplasia* 2002; 4: 337–346.
 66. Rubins J.B., Greatens T., Kratzke R.A., Tan A.T., Polunovsky V.A., Bitterman P. Lovastatin induces apoptosis in malignant mesothelioma cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1616–1622.
 67. Kaminski R., Kozar K., Kopec M. i wsp. Discussion on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors reduce human pancreatic cancer cell invasion and metastasis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1747; author reply 1747–1748.
 68. Wong W.W., Tan M.M., Xia Z., Dimitroulakos J., Minden M.D., Penn L.Z. Cerivastatin triggers tumor-specific apoptosis with higher efficacy than lovastatin. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 2067–2075.
 69. Dimitroulakos J., Nohynek D., Backway K.L. i wsp. Increased sensitivity of acute myeloid leukemias to lovastatin-induced apoptosis: A potential therapeutic approach. *Blood* 1999; 93: 1308–1318.
 70. Dimitroulakos J., Yeger H. HMG-CoA reductase mediates the biological effects of retinoic acid on human neuroblastoma cells: lovastatin specifically targets P-glycoprotein-expressing cells. *Nat. Med.* 1996; 2: 326–233.
 71. Cerezo-Guisado M.I., Garcia-Roman N., Garcia-Marin L.J., Alvarez-Barrientos A., Bragado M.J., Lorenzo M.J. Lovastatin inhibits the extracellular-signal-regulated kinase pathway in immortalized rat brain neuroblasts. *Biochem. J.* 2007; 401: 175–183.
 72. Piotrowski P.C., Kwintkiewicz J., Rzepczynska I.J. i wsp. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol. Reprod.* 2006; 75: 107–111.
 73. Wu J., Wong W.W., Khosravi F., Minden M.D., Penn L.Z. Blocking the Raf/MEK/ERK pathway sensitizes acute myelogenous leukemia cells to lovastatin-induced apoptosis. *Cancer Res.* 2004; 64: 6461–6468.
 74. Dimitroulakos J., Thai S., Wasfy G.H., Hedley D.W., Minden M.D., Penn L.Z. Lovastatin induces a pronounced differentiation response in acute myeloid leukemias. *Leuk. Lymphoma* 2000; 40: 167–178.
 75. Kaneko R., Tsuji N., Asanuma K., Tanabe H., Kobayashi D., Watanabe N. Survivin down-regulation plays a crucial role in 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor-induced apoptosis in cancer. *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 19273–19281.
 76. Jiang Z., Zheng X., Lytle R.A., Higashikubo R., Rich K.M. Lovastatin-induced up-regulation of the BH3-only protein, Bim, and cell death in glioblastoma cells. *J. Neurochem.* 2004; 89: 168–178.
 77. Shibata M.A., Ito Y., Morimoto J., Otsuki Y. Lovastatin inhibits tumor growth and lung metastasis in mouse mammary carcinoma model: a p53-independent mitochondrial-mediated apoptotic mechanism. *Carcinogenesis* 2004; 25: 1887–1898.
 78. Fromigou O., Hay E., Modrowski D. i wsp. RhoA GTPase inactivation by statins induces osteosarcoma cell apoptosis by inhibiting p42/p44-MAPKs-Bcl-2 signaling independently of BMP-2 and cell differentiation. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 1845–1856.
 79. Blanco-Colio L.M., Villa A., Ortego M. i wsp. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, induce apoptosis of vascular smooth muscle cells by downregulation of Bcl-2 expression and Rho A prenylation. *Atherosclerosis* 2002; 161: 17–26.
 80. Shellman Y.G., Ribble D., Miller L. i wsp. Lovastatin-induced apoptosis in human melanoma cell lines. *Melanoma Res.* 2005; 15: 83–89.
 81. Agarwal B., Halmos B., Feoktistov A.S. i wsp. Mechanism of lovastatin-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *Carcinogenesis* 2002; 23: 521–528.
 82. Zhuang L., Kim J., Adam R.M., Solomon K.R., Freeman M.R. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 959–968.
 83. Gniadecki R. Depletion of membrane cholesterol causes ligand-independent activation of Fas and apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 320: 165–169.
 84. Cafforio P., Dammacco F., Gernone A., Silvestris F. Statins activate the mitochondrial pathway of apoptosis in human lymphoblasts and myeloma cells. *Carcinogenesis* 2005; 26: 883–891.
 85. Marcelli M., Cunningham G.R., Haidacher S.J. i wsp. Caspase-7 is activated during lovastatin-induced apoptosis of the prostate cancer cell line LNCaP. *Cancer Res.* 1998; 58: 76–83.
 86. Wang I.K., Lin-Shiau S.Y., Lin J.K. Induction of apoptosis by lovastatin through activation of caspase-3 and DNase II in leukaemia HL-60 cells. *Pharmacol. Toxicol.* 2000; 86: 83–91.
 87. Macaulay R.J., Wang W., Dimitroulakos J., Becker L.E., Yeger H. Lovastatin-induced apoptosis of human medulloblastoma cell lines in vitro. *J. Neurooncol.* 1999; 42: 1–11.
 88. Buemi M., Allegra A., Senatore M. i wsp. Pro-apoptotic effect of fluvastatin on human smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 370: 201–203.
 89. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat. Med.* 1995; 1: 27–31.
 90. Kureishi Y., Luo Z., Shiojima I. i wsp. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat. Med.* 2000; 6: 1004–1010.
 91. Dimmeler S., Aicher A., Vasa M. i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 391–397.
 92. Vincent L., Albanese P., Bompais H. i wsp. Insights in the molecular mechanisms of the anti-angiogenic effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 530–537.
 93. Vincent L., Chen W., Hong L. i wsp. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett.* 2001; 495: 159–166.
 94. Vincent L., Soria C., Mirshahi F. i wsp. Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in vivo models. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 623–629.
 95. Dulak J., Jozkowicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr. Cancer Drug Targets* 2005; 5: 579–594.
 96. Weis M., Heeschen C., Glassford A.J., Cooke J.P. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002; 105: 739–745.
 97. Dulak J., Loboda A., Jazwa A. i wsp. Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells. *Endothelium* 2005; 12: 233–241.
 98. Feleszko W., Balkowiec E.Z., Sieberth E. i wsp. Lovastatin and tumor necrosis factor-alpha exhibit potentiated antitumor effects against Ha-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-

- induced angiogenesis. *Int. J. Cancer* 1999; 81: 560–567.
99. Park H.J., Kong D., Iruela-Arispe L., Begley U., Tang D., Galper J.B. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ. Res.* 2002; 91: 143–1450.
 100. Parmar K.M., Nambudiri V., Dai G., Larman H.B., Gimbrone M.A.Jr, Garcia-Cardena G. Statins exert endothelial atheroprotective effects via the KLF2 transcription factor. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 26714–26719.
 101. Sen-Banerjee S., Mir S., Lin Z. i wsp. Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. *Circulation* 2005; 112: 720–726.
 102. Brouet A., Sonveaux P., Dessy C., Moniotte S., Balligand J.L., Feron O. Hsp90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins. *Circ. Res.* 2001; 89: 866–873.
 103. Sata M., Nishimatsu H., Osuga J. i wsp. Statins augment collateral growth in response to ischemia but they do not promote cancer and atherosclerosis. *Hypertension* 2004; 43: 1214–1220.
 104. Nubel T., Dippold W., Kleinert H., Kaina B., Fritz G. Lovastatin inhibits Rho-regulated expression of E-selectin by TNF α and attenuates tumor cell adhesion. *FASEB J.* 2004; 18: 140–142.
 105. Wang I.K., Lin-Shiau S.Y., Lin J.K. Suppression of invasion and MMP-9 expression in NIH 3T3 and v-H-Ras 3T3 fibroblasts by lovastatin through inhibition of ras isoprenylation. *Oncology* 2000; 59: 245–254.
 106. Taras D., Blanc J.F., Rullier A. i wsp. Pravastatin reduces lung metastasis of rat hepatocellular carcinoma via a coordinated decrease of MMP expression and activity. *J. Hepatol.* 2007; 46: 69–76.
 107. Collisson E.A., Carranza D.C., Chen I.Y., Kolodney M.S. Isoprenylation is necessary for the full invasive potential of RhoA overexpression in human melanoma cells. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119: 1172–1176.
 108. Collisson E.A., Kleer C., Wu M. i wsp. Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells. *Mol. Cancer Ther.* 2003; 2: 941–948.
 109. Farina H.G., Bublik D.R., Alonso D.F., Gomez D.E. Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells. *Clin. Exp. Metastasis* 2002; 19: 551–559.
 110. Silva J., Beckedorf A., Bieberich E. Osteoblast-derived oxysterol is a migration-inducing factor for human breast cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 25376–25385.
 111. Horiguchi A., Sumitomo M., Asakuma J., Asano T., Hayakawa M. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, fluvastatin, as a novel agent for prophylaxis of renal cancer metastasis. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 8648–8655.
 112. Broitman S.A., Wilkinson J.t., Cerda S., Branch S.K. Effects of monoterpenes and mevinolin on murine colon tumor CT-26 in vitro and its hepatic "metastases" in vivo. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1996; 401: 111–30.
 113. Mehta N., Hordines J., Sykes D., Doerr R.J., Cohen S.A. Low density lipoproteins and Lovastatin modulate the organ-specific transendothelial migration of primary and metastatic human colon adenocarcinoma cell lines in vitro. *Clin. Exp. Metastasis* 1998; 16: 587–594.
 114. Hofseth L.J., Ying L. Identifying and defusing weapons of mass inflammation in carcinogenesis. *Biochem. Biophys. Acta* 2006; 1765: 7484.
 115. Erlinger T.P., Platz E.A., Rifai N., Helzlsouer K.J. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004; 291: 585–590.
 116. Ying L., Marino J., Hussain S.P. i wsp. Chronic inflammation promotes retinoblastoma protein hyperphosphorylation and E2F1 activation. *Cancer Res.* 2005; 65: 9132–9136.
 117. Weitz-Schmidt G., Welzenbach K., Brinkmann V. i wsp. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat. Med.* 2001; 7: 687–92.
 118. Ehrenstein M.R., Jury E.C., Mauri C. Statins for atherosclerosis — as good as it gets? *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 73–75.
 119. Hilgendorff A., Muth H., Parviz B. i wsp. Statins differ in their ability to block NF- κ B activation in human blood monocytes. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 41: 397–401.
 120. Youssef S., Stuve O., Patarroyo J.C. i wsp. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002; 420: 78–84.
 121. Hakamada-Taguchi R., Uehara Y., Kuribayashi K. i wsp. Inhibition of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase reduces Th1 development and promotes Th2 development. *Circ. Res.* 2003; 93: 948–956.
 122. MacDonald J.S., Gerson R.J., Kornbrust D.J. i wsp. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am. J. Cardiol.* 1988; 62: 16J–27J.
 123. Smith P.F., Grossman S.J., Gerson R.J. i wsp. Studies on the mechanism of simvastatin-induced thyroid hypertrophy and follicular cell adenoma in the rat. *Toxicol. Pathol.* 1991; 19: 197–205.
 124. Robison R.L., Suter W., Cox R.H. Carcinogenicity and mutagenicity studies with fluvastatin, a new, entirely synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1994; 23: 9–20.
 125. Lamprecht J., Wojcik C., Jakobisiak M., Stoehr M., Schrorter D., Paweletz N. Lovastatin induces mitotic abnormalities in various cell lines. *Cell Biol. Int.* 1999; 23: 51–60.
 126. Narisawa T., Fukaura Y., Tanida N., Hasebe M., Ito M., Aizawa R. Chemopreventive efficacy of low dose of pravastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in ICR mice. *Tohoku J. Exp. Med.* 1996; 180: 131–138.
 127. Narisawa T., Fukaura Y., Terada K. i wsp. Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis by HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and simvastatin, in ICR mice. *Carcinogenesis* 1994; 15: 2045–2048.
 128. Narisawa T., Morotomi M., Fukaura Y., Hasebe M., Ito M., Aizawa R. Chemoprevention by pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, of N-methyl-N-nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.* 1996; 87: 798–804.
 129. Rao C.V., Newmark H.L., Reddy B.S. Chemopreventive effect of farnesol and lanosterol on colon carcinogenesis. *Cancer Detect. Prev.* 2002; 26: 419–425.
 130. Luria-Prevatt M., Morreale J., Gregus J. i wsp. Effects of perillyl alcohol on melanoma in the TPras mouse model. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11: 573–579.
 131. Law M.R., Thompson S.G., Wald N.J. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994; 308: 373–379.
 132. Schatzkin A., Hoover R.N., Taylor P.R. i wsp. Site-specific analysis of total serum cholesterol and incident cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res.* 1988; 48: 452–458.
 133. Wannamethee G., Shaper A.G., Whincup P.H., Walker M. Low serum total cholesterol concentrations and mortality in middle aged British men. *BMJ* 1995; 311: 409–13.
 134. Blais L., Desgagne A., LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2363–2368.
 135. Graaf M.R., Beiderbeck A.B., Egberts A.C., Richel D.J., Guchelaar H.J. The risk of cancer in users of statins. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2388–2394.
 136. Friis S., Poulsen A.H., Johnsen S.P. i wsp. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int. J. Cancer* 2005; 114: 643–647.
 137. Kaye J.A., Meier C.R., Walker A.M., Jick H. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. *Br. J. Cancer* 2002; 86: 1436–1439.
 138. Platz E.A., Leitzmann M.F., Visvanathan K. i wsp. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 1819–1825.
 139. Shannon J., Tewoderos S., Garzotto M. i wsp. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162: 318–325.
 140. Khurana V., Bejjanki H.R., Caldito G., Owens M.W. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest* 2007; 131: 1282–1288.
 141. Khurana V., Sheth A., Caldito G., Barkin J.S. Statins reduce the risk of pancreatic cancer in humans: a case-control study of half a million veterans. *Pancreas* 2007; 34: 260–265.
 142. Khurana V., Caldito G., Ankem M. Statins might reduce risk of renal cell carcinoma in humans: case-control study of 500,000 veterans. *Urology* 2008; 71: 118–122.
 143. Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D. i wsp. Statins and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2184–2192.
 144. Cauley J.A., Zmuda J.M., Lui L.Y. i wsp. Lipid-lowering drug use and breast cancer in older women: a prospective study. *J. Wom. Health (Larchmt)* 2003; 12: 749–756.
 145. Dellavalle R.P., Nicholas M.K., Schilling L.M. Melanoma chemoprevention: a role for statins or fibrates? *Am. J. Ther.* 2003; 10: 203–210.
 146. Zhang Y., Holford T.R., Leaderer B. i wsp. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in

- Connecticut United States women. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 419–428.
147. Fortuny J., de Sanjose S., Becker N. i wsp. Statin use and risk of lymphoid neoplasms: results from the European Case-Control Study EPILYMPH. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 921–925.
 148. Wei J.T., Mott L.A., Baron J.A., Sandler R.S. Reported use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors was not associated with reduced recurrence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1026–1027.
 149. Yang Y.X., Hennessy S., Probert K., Hwang W.T., Sarkar M., Lewis J.D. Chronic statin therapy and the risk of colorectal cancer. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008.
 150. Boudreau D.M., Yu O., Miglioretti D.L., Buist D.S., Heckbert S.R., Daling J.R. Statin use and breast cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 416–421.
 151. Pocobelli G., Newcomb P.A., Trentham-Dietz A., Titus-Ernstoff L., Hampton J.M., Egan K.M. Statin use and risk of breast cancer. *Cancer* 2008; 112: 27–33.
 152. Beck P., Wysowski D.K., Downey W., Butler-Jones D. Statin use and the risk of breast cancer. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56: 280–285.
 153. Iwata H., Matsuo K., Hara S. i wsp. Use of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies. *Cancer Sci.* 2006; 97: 133–138.
 154. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. i wsp. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
 155. Strandberg T.E., Pyorala K., Cook T.J. i wsp. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771–777.
 156. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
 157. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 158. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. i wsp. 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; 279: 1615–1622.
 159. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. 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.* 1996; 335: 1001–1009.
 160. Dale K.M., Coleman C.I., Henyan N.N., Kluger J., White C.M. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 74–80.
 161. Bonovas S., Filioussi K., Tsavaris N., Sitaras N.M. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4808–4817.
 162. Moride Y., Hegele R.A., Langer A., McPherson R., Miller D.B., Rinfret S. Clinical and public health assessment of benefits and risks of statins in primary prevention of coronary events: resolved and unresolved issues. *Can. J. Cardiol.* 2008; 24: 293–300.
 163. Freeman S.R., Drake A.L., Heilig L.F. i wsp. Statins, fibrates, and melanoma risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 1538–1546.
 164. Dellavalle R.P., Drake A., Graber M. i wsp. Statins and fibrates for preventing melanoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003697.
 165. Karp I., Behloul H., Leloir J., Pilote L. Statins and cancer risk. *Am. J. Med.* 2008; 121: 302–309.
 166. Kim W.S., Kim M.M., Choi H.J. i wsp. Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Invest. New Drugs* 2001; 19: 81–83.
 167. Holstein S.A., Knapp H.R., Clamon G.H., Murry D.J., Hohl R.J. Pharmacodynamic effects of high dose lovastatin in subjects with advanced malignancies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006; 57: 155–164.
 168. Thibault A., Samid D., Tompkins A.C. i wsp. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin. Cancer Res.* 1996; 2: 483–491.
 169. van der Spek E., Bloem A.C., van de Donk N.W. i wsp. Dose-finding study of high-dose simvastatin combined with standard chemotherapy in patients with relapsed or refractory myeloma or lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 542–545.
 170. Vitols S., Angelin B., Juliusson G. Simvastatin impairs mitogen-induced proliferation of malignant B-lymphocytes from humans — in vitro and in vivo studies. *Lipids* 1997; 32: 255–262.
 171. Lopez-Aguilar E., Sepulveda-Vildosola A.C., Rivera-Marquez H., Cerecedo-Diaz F., Valdez-Sanchez M., Villasis-Keever M.A. Security and maximal tolerated doses of fluvastatin in pediatric cancer patients. *Arch. Med. Res.* 1999; 30: 128–131.
 172. Lersch C., Schmelz R., Erdmann J. i wsp. Treatment of HCC with pravastatin, octreotide, or gemcitabine—a critical evaluation. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1099–1103.
 173. Knox J.J., Siu L.L., Chen E. i wsp. A Phase I trial of prolonged administration of lovastatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or of the cervix. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 523–530.
 174. Minden M.D., Dimitroulakos J., Nohynek D., Penn L.Z. Lovastatin induced control of blast cell growth in an elderly patient with acute myeloblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2001; 40: 659–662.
 175. Feleszko W., Zagodzón R., Golab J., Jakobisiak M. Potentiated antitumor effects of cisplatin and lovastatin against MmB16 melanoma in mice. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 406–411.
 176. Kozar K., Kaminski R., Legat M. i wsp. Cerivastatin demonstrates enhanced antitumor activity against human breast cancer cell lines when used in combination with doxorubicin or cisplatin. *Int. J. Oncol.* 2004; 24: 1149–1157.
 177. Agarwal B., Bhendwal S., Halmos B., Moss S.F., Ramey W.G., Holt P.R. Lovastatin augments apoptosis induced by chemotherapeutic agents in colon cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 2223–2229.
 178. Holstein S.A., Hohl R.J. Synergistic interaction of lovastatin and paclitaxel in human cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2001; 1: 141–149.
 179. Feleszko W., Mlynarczuk I., Balkowiec-Iskra E.Z. i wsp. Lovastatin potentiates antitumor activity and attenuates cardiotoxicity of doxorubicin in three tumor models in mice. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 2044–2052.
 180. Feleszko W., Mlynarczuk I., Olszewska D. i wsp. Lovastatin potentiates antitumor activity of doxorubicin in murine melanoma via an apoptosis-dependent mechanism. *Int. J. Cancer* 2002; 100: 111–118.
 181. Feleszko W., Lasek W., Golab J., Jakobisiak M. Synergistic antitumor activity of tumor necrosis factor- α and lovastatin against MmB16 melanoma in mice. *Neoplasma* 1995; 42: 69–74.
 182. Sora M.K., Kruszewski A.A., Stoklosa T. i wsp. Synergistic antiproliferative activity of tumor necrosis factor α (TNF- α) and lovastatin. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 1994; 42: 269–274.
 183. Kawata S., Yamasaki E., Nagase T. i wsp. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 886–891.
 184. Kornblau S.M., Banker D.E., Stirewalt D. i wsp. Blockade of adaptive defensive changes in cholesterol uptake and synthesis in AML by the addition of pravastatin to idarubicin + high-dose Ara-C: a phase 1 study. *Blood* 2007; 109: 2999–3006.
 185. Schmidmaier R., Baumann P., Bumeder I., Meinhardt G., Straka C., Emmerich B. First clinical experience with simvastatin to overcome drug resistance in refractory multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* 2007; 79: 240–243.
 186. McAnally J.A., Gupta J., Sodhani S., Bravo L., Mo H. Tocotrienols potentiate lovastatin-mediated growth suppression in vitro and in vivo. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2007; 232: 523–531.
 187. Issat T., Nowis D., Legat M. i wsp. Potentiated antitumor effects of the combination treatment with statins and pamidronate in vitro and in vivo. *Int. J. Oncol.* 2007; 30: 1413–1425.
 188. Schmidmaier R., Simsek M., Baumann P., Emmerich B., Meinhardt G. Synergistic antimyeloma effects of zoledronate and simvastatin. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 621–629.
 189. Baulch-Brown C., Molloy T.J., Yeh S.L., Ma D., Spencer A. Inhibitors of the mevalonate pathway as potential therapeutic agents in multiple myeloma. *Leuk. Res.* 2007; 31: 341–352.
 190. Agarwal B., Rao C.V., Bhendwal S. i wsp. Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac. *Gastroenterology* 1999; 117: 838–847.
 191. Feleszko W., Jalili A., Olszewska D. i wsp. Synergistic interaction between highly specific cyclooxygenase-2 inhibitor, MF-tricyclic and lovastatin in murine colorectal cancer cell lines. *Oncol. Rep.* 2002; 9: 879–885.
 192. Swamy M.V., Cooma I., Reddy B.S., Rao C.V. Lamin B, caspase-3 activity, and apoptosis induction by a combination of HMG-CoA

- reductase inhibitor and COX-2 inhibitors: a novel approach in developing effective chemopreventive regimens. *Int. J. Oncol* 2002; 20: 753–759.
193. Xiao H., Zhang Q., Lin Y., Reddy B.S., Yang C.S. Combination of atorvastatin and celecoxib synergistically induces cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 2115–2124.
194. Mrówka P., Głodkowska E., Nowis D. i wsp. Ciglitazone, an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, exerts potentiated cytostatic/cytotoxic effects against tumor cells when combined with lovastatin. *Int. J. Oncol.* 2008; 32: 249–255.
195. Yao C.J., Lai G.M., Chan C.F., Cheng A.L., Yang Y.Y., Chuang S.E. Dramatic synergistic anticancer effect of clinically achievable doses of lovastatin and troglitazone. *Int. J. Cancer* 2006; 118: 773–779.
196. Mueck A.O., Seeger H., Wallwiener D. Effect of statins combined with estradiol on the proliferation of human receptor-positive and receptor-negative breast cancer cells. *Menopause* 2003; 10: 332–336.
197. Giermasz A., Makowski M., Kozłowska E. i wsp. Potentiating anti-tumor effects of a combination therapy with lovastatin and butyrate in the Lewis lung carcinoma model in mice. *Int. J. Cancer* 2002; 97: 746–750.
198. Issat T., Nowis D., Jakobiśiak M., Golab J. Lovastatin potentiates antitumor effects of saquinavir against human lymphoma cells. *Oncol. Rep.* 2004; 12: 1371–1375.
199. Caraglia M., Budillon A., Tagliaferri P., Marra M., Abbruzzese A., Caponigro F. Isoprenylation of intracellular proteins as a new target for the therapy of human neoplasms: preclinical and clinical implications. *Curr. Drug Targets* 2005; 6: 301–323.
200. Kuroda J., Kimura S., Segawa H. i wsp. The third-generation bisphosphonate zoledronate synergistically augments the anti-Ph+ leukemia activity of imatinib mesylate. *Blood* 2003; 102: 2229–2235.
201. Segawa H., Kimura S., Kuroda J. i wsp. Zoledronate synergises with imatinib mesylate to inhibit Ph primary leukaemic cell growth. *Br. J. Haematol.* 2005; 130: 558–560.
202. Muller-Tidow C., Kiehl M., Sindermann J.R. i wsp. Synergistic growth inhibitory effects of interferon-alpha and lovastatin on bcr-abl positive leukemic cells. *Int. J. Oncol.* 2003; 23: 151–158.
203. Mantha A.J., Hanson J.E., Goss G., Lagarde A.E., Lorimer I.A., Dimitroulakos J. Targeting the mevalonate pathway inhibits the function of the epidermal growth factor receptor. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 2398–2407.
204. Wang E., Casciano C.N., Clement R.P., Johnson W.W. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm. Res.* 2001; 18: 800–806.
205. Bogman K., Peyer A.K., Torok M., Kusters E., Drewe J. HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 1183–1192.
206. Bebawy M., Sze D.M. Targeting P-glycoprotein for effective oral anti-cancer chemotherapeutics. *Curr. Cancer Drug Targets* 2008; 8: 47–52.
207. Winiarska M., Bil J., Wilczek E. i wsp. Statins impair antitumor effects of rituximab by inducing conformational changes of CD20. *PLoS Med.* 2008; 5: e64.