

Statyny w raku jelita grubego

Katarzyna Walkiewicz¹, Michał Walczak², Angelika Copija³, Henryk Augustyniak⁴,
Teresa Kokot¹, Małgorzata Muc-Wierzoń¹, Ewa Nowakowska-Zajdel³

Statyny należą do związków chemicznych pochodzenia naturalnego, wykazujących aktywność inhibicyjną wobec enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA. Tym samym, poprzez wywieranie korzystnego efektu na gospodarkę lipidową organizmu, należą do powszechnie stosowanych leków w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponadto w wielu dotychczasowych badaniach podejmowano temat korzyści terapii statynami w takich schorzeniach jak: endometrioza, osteoporoza, zespół policystycznych jajników i choroby reumatyczne. Z uwagi na niekorzystne dane epidemiologiczne, wskazujące na stały wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe, coraz częściej podejmowane są badania na temat ewentualnej pozytywnej roli statyn w profilaktyce i leczeniu chorób onkologicznych, w tym raka jelita grubego. W prezentowanej pracy autorzy podjęli próbę syntezy dotychczasowej wiedzy na temat znaczenia terapii statynami w rozwoju, przebiegu i leczeniu raka jelita grubego, z uwzględnieniem danych epidemiologicznych oraz obserwacji klinicznych. Z uwagi na udokumentowany związek występowania zaburzeń metabolicznych z rozwojem raka jelita grubego szczególny nacisk położono na analizę udziału statyn w szlakach sygnałowych związanych z insulinopodobnymi czynnikami wzrostu.

Statins and colorectal cancer

Statins are naturally occurring compounds that inhibit the enzyme 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase. Through their beneficial management of the body's lipid metabolism, they are widely used medicinal drugs employed extensively in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In addition, many studies to date have shown the therapeutic advantages derived from using statins in conditions such as endometriosis, osteoporosis, polycystic ovary syndrome and rheumatic disease. Due to the steady increase of cancer morbidity rates, as demonstrated by epidemiological data, the putative role of statins in treating or preventing cancer has been ever more frequently investigated; including for colorectal cancer. This paper attempts to bring together current knowledge/evidence on statin therapy targeted at the development, disease course and treatment of colorectal cancer, both in terms of epidemiological findings and clinical observations. Because of the reported link between metabolic disorders and the development of colorectal cancer, particular focus is given to the effects of statins on signalling pathways involving insulin-like growth factors (IGFs).

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 1: 46–50

Słowa kluczowe: statyny, pleiotropowe działanie statyn, rak jelita grubego, epidemiologia

Key words: statins, pleiotropic effects of statins, colorectal cancer, epidemiology

¹Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologicznej, Szpital Specjalistyczny Nr 1 w Bytomiu

³Katedra i Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴Oddział Kliniczny Urologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 5 im. Św. Barbary w Sosnowcu

Artykuł w wersji pierwotnej:

Walkiewicz K, Walczak M, Copija A i wsp. Statins and colorectal cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 317–321.

Należy cytować wersję pierwotną.

Wstęp

Statyny są związkami pochodzenia naturalnego, wprowadzonymi do terapii hipercholesterolemii, a aktualnie mają zastosowanie także w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego. Postuluje się także ich skuteczność w terapii osteoporozy, endometriozy, zespołu policystycznych jajników czy chorób reumatycznych [1]. Pierwsza statyna — mewastatyna — została wyizolowana w 1976 r. z pleśni *Penicilium citrinum*, w następnych latach izolowano kolejne (lowastatynę, prawastatynę i simwastatynę), a w końcu opracowano metodę syntezy chemicznej związków o podobnej budowie i właściwościach, syntetyzując: fluwastatynę, atorwastatynę, pitawastatynę, ceriwastatynę i rozuwastatynę (tab. I) [2]. Wymienione substancje stanowią razem grupę związków aktywnych biologicznie, których efekt wyraża się poprzez hamowanie reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (HMG-CoA), nie dochodzi wówczas do redukcji HMG-CoA i przekształcenia go w kwas mewalonowy [3]. Zablockowanie szlaku mewalonowego (ryc. 1) powoduje liczne następstwa molekularne, opisywane w piśmiennictwie jako plejotropowe działanie statyn. Należą do nich m.in.: spadek syntezy endogenego cholesterolu wraz z towarzyszącym temu zjawisku wzrostem ilości receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów, ograniczenie prenylacji białek, spadek syntezy kwasów żółciowych i ich produktów pośrednich, ale także innych steroidów, np. witaminy D, modulacja odpowiedzi zapalnej, wpływ na uwalnianie adipokiny oraz aktywność fibrynolityczna [4].

Zainteresowanie inhibitorami szlaku mewalonowego, do których poza statynami należą — na dalszych etapach ścieżki — także bisfosfoniany, wzrosło po odkryciu, że mutacja białka p53, stwierdzana w wielu nowotworach złośliwych, powoduje istotne zwiększenie metabolizmu kwasu mewalonowego w komórkach nowotworowych [5]. Ponadto istotne znaczenie ma blokowanie przez statyny

potranslacyjnej prenylacji białek, w tym białek z rodziny Rho i Ras, co odpowiada m.in. za inicjowanie procesu apoptozy w komórkach rakowych [5, 6]. Warto także podkreślić immunomodulujące efekty działania statyn, wynikające z zablokowania procesu prenylacji. Prenylowany pirofosforan aktywuje szlak kaspazy-1, upośledzając wytwarzanie aktywnej interleukiny 1 i 18, natomiast terapia z zastosowaniem statyn przynosi efekt aktywacji komórek NK, które stanowią pierwszą linię obrony przeciwko komórkom rakowym [5, 7]. Simwastatyna ponadto, działając na komórki nabłonka i dendrytyczne, stymuluje produkcję IL-1, IL-2 i białka TNF [7, 8]. Mnogość tych efektów, a także krzyżowanie szlaków mewalonowego ze ścieżkami aktywacji czynników wzrostu (m.in. IGF, VEGF, PDGF) stało się przyczynkiem do podjęcia badań nad znaczeniem inhibitorów HMG-CoA w nowotworzeniu [9].

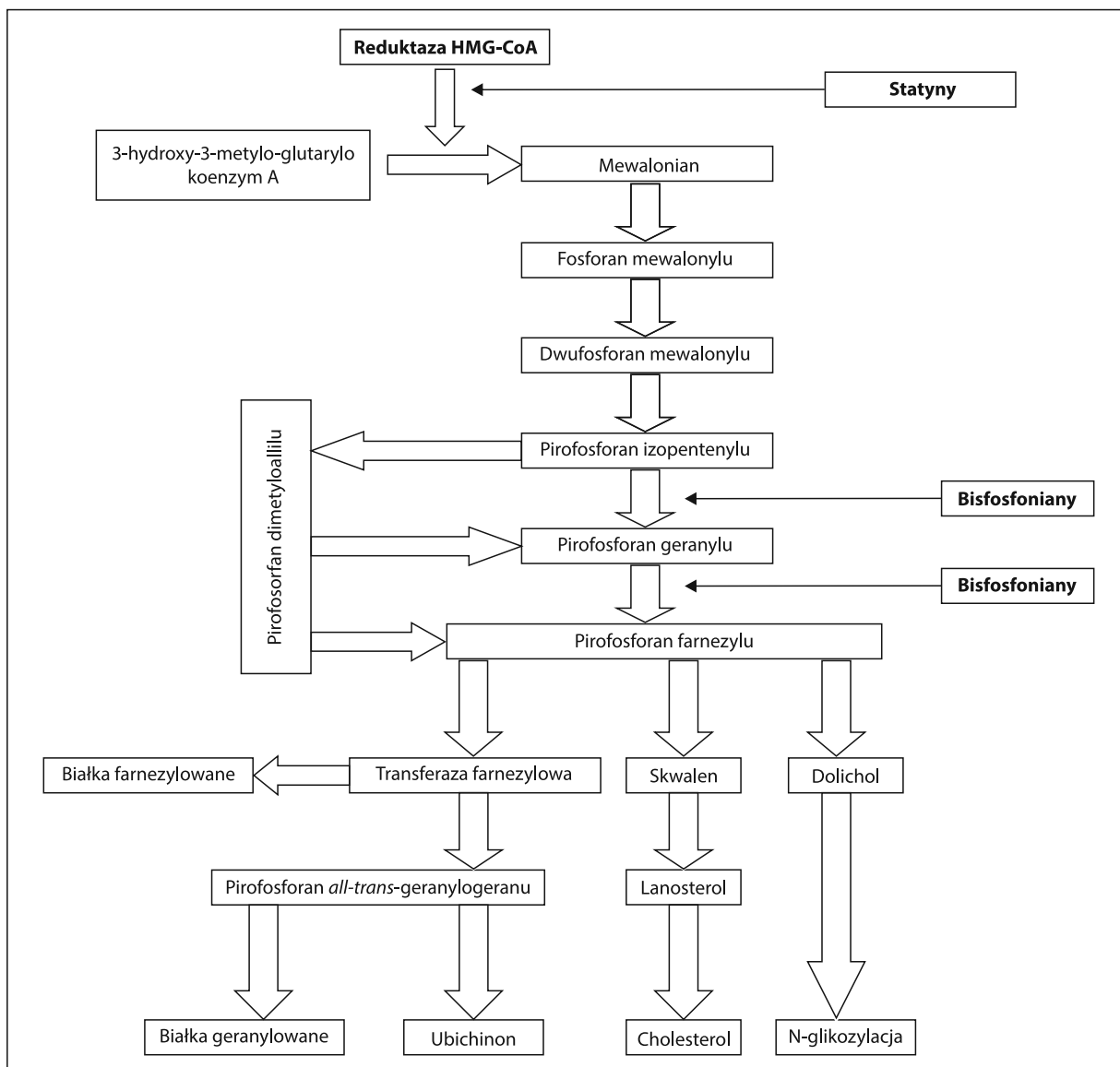
Rak jelita grubego jest w skali światowej trzecim najczęściej występującym nowotworem w grupie mężczyzn i drugim wśród kobiet. Stanowi także czwartą pod względem częstości nowotworową przyczynę zgonów na świecie. W Polsce od lat 80. XX wieku notuje się stały wzrost zachorowalności na ten typ nowotworu. Zachorowania dotyczą głównie osób po 50 roku życia, ryzyko wzrasta wraz z wiekiem, a do pozostałych epidemiologicznych czynników ryzyka należą: czynniki żywieniowe (nieprawidłowa dieta z wysoką zawartością tłuszczów pochodzenia zwierzęcego, ubogoresztkowa), współwystępowanie zespołu metabolicznego, nikotynizm, nadużywanie alkoholu, siedzący tryb życia, czynniki etniczne i geograficzne [10].

Statyny a rak jelita grubego — obserwacje epidemiologiczne

Od wielu lat pojawiają się doniesienia przypisujące regularnej farmakoterapii z wykorzystaniem statyn protekcyjną rolę w rozwoju raka jelita grubego, a także o wpływie

Tabela I. Charakterystyka statyn

Statyna	Pochodzenie	Metabolizm	Eliminacja (%)	Lek prekursorowi	Aktywne metabolity	Generacja
Lowastatyna	Naturalna	Ściana jelit i wątroba (CYP3A4)	Z kałem Nerkowa 83 10	Tak	Tak	I
Prawastatyna	Naturalna	Żołądek i cytoplazma komórek (sulfonowanie)	Z kałem Nerkowa 71 20	Nie	Nie	I
Simwastatyna	Półsyntetyczna	Ściana jelit i wątroba (CYP3A4)	Z kałem Nerkowa 58 13	Tak	Tak	II
Atorwastatyna	Syntetyczna	Ściana jelit i wątroba (CYP3A4)	Z kałem Nerkowa 70 2	Nie	Tak	IV
Ceriwastatyna	Syntetyczna	Ściana jelit i wątroba (CYP3A4, CYP2C8)	Z kałem Nerkowa 70 24	Nie	Tak	IV
Fluwastatyna	Syntetyczna	Ściana jelit i wątroba (CYP2C9)	Z kałem Nerkowa 90 6	Nie	Nie	III
Rosuwastatyna	Syntetyczna	Ściana jelit i wątroba (CYP2C9, CYP2C19)	Z kałem Nerkowa 90 10	Nie	Mało	IV



Rycina 1. Szlak mewalonowy i jego inhibitory

takiej terapii na poprawę przeżywalności i wyników leczenia u chorych z już rozpoznany rakiem. Korzystny wpływ statyn, określony m.in. dla lowastatyny, ceriwestatyny, simwastatyny i atorwastatyny, waha się, według różnych autorów, od kilkunastu aż do 50% redukcji ryzyka względnego rozwoju raka jelita grubego w porównaniu z grupą kontrolną [11–16].

Współczesne obserwacje potwierdzają te wnioski. Broughton dokonał retrospektywnej analizy ok. 200 osób, stwierdzając, że stosowanie statyn istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju raka jelita grubego, a efekt jest tym silniejszy, im dłuższy był czas terapii [17]. Duńscy badacze objęli obserwacją na przestrzeni lat 1995–2007 dużą grupę, ponad 18 tys. chorych na raka jelita grubego i stwierdzili, że stosowanie inhibitorów HMG-CoA zmniejsza całkowite ryzyko zgonu, a także ryzyko zgonu z powodu raka [18]. Lakha natomiast stwierdził, że terapia statynami obniża ryzyko zachorowania na raka jelita

grubego, ale nie wpływa na śmiertelność w grupie chorych z rozpoznany nowotworem [19]. Z kolei Cardwell obserwował grupę 7657 chorych na raka jelita grubego przez okres 9 lat i ostatecznie także stwierdził, że stosowanie statyn zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn onkologicznych, a redukcja ryzyka jest tym większa, im dłużej trwało leczenie inhibitorami HMG-CoA [20]. Jednakże z wynikami uzyskanymi przez Cardwella polemizował Sendur, zwracając uwagę, że Cardwell w swojej analizie nie wziął pod uwagę, iż na przestrzeni lat, w których prowadził obserwacje, wprowadzono do schematów leczenia raka jelita grubego oksaliplatynę, co zapewne stało się, niezależnie od terapii statynami, czynnikiem poprawiającym przeżycie w grupie chorych na raka jelita grubego poddanych temu leczeniu [21].

Podsumowaniem dla tych badań jest metaanaliza przeprowadzona w 2013 r. przez Liu, w której autor poddał kry-

tyce 42 badania, stwierdzając ostatecznie, że stosowanie statyn istotnie obniża ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe jelita grubego [22]. Wcześniej, w 2007 r., metaanalizę 18 badań nad statynami, które objęły łącznie grupę 1,5 miliona pacjentów, przeprowadził Bonovas, stwierdzając, że w badaniach kliniczno-kontrolnych w istocie potwierdzono związek pomiędzy zażywaniem statyn a redukcją ryzyka rozwoju raka jelita grubego, ale związek ten nie został potwierdzony w randomizowanych badaniach klinicznych oraz kohortowych [23].

Istnieją także obserwacje mniej obiecujące, ponieważ niektórzy badacze nie wykazali efektu spadku ryzyka zgonu, między innymi analizując grupę chorych leczonych statynami przez okres dłuższy niż pięć lat [24–26]. Rozbieżności zapewne wynikają z niejednorodności zbadanych grup oraz szerokiego wpływu czynników zakłócających, jak współwystępowanie innych chorób, polipragmazja, styl życia, wiek, wywiad rodzinny, które często są niezależnymi czynnikami ryzyka rozwoju raka jelita grubego.

Statyny a rak jelita grubego — badania eksperymentalne

W licznych badaniach eksperymentalnych prześledzono wpływ statyn na rozwój raka jelita grubego, analizując poszczególne składowe procesy wzrostu miejscowego i inwazyjności. Statyny regulują procesy proliferacji komórkowej, ograniczając wzrastanie, co wykazano w badaniach na mysich oraz ludzkich liniach komórkowych raka jelita grubego. Hodowla komórkowa na podłożu ze statynami skutkuje spadkiem żywotności komórek oraz ich potencjału proliferacyjnego [27, 28]. Ponadto obecność statyn w podłożu hodowlanym sprzyja zjawisku apoptozy, prawdopodobnie poprzez regulację transkrypcji genu *bcl-2* oraz aktywację proapoptycznego białka Bax, co potwierdziły badania na liniach komórkowych ludzkiego raka jelita grubego (HT29) [28–30]. Jednakże Al-Haidari z zespołem wykazali w swoim doświadczeniu na tych samych liniach komórkowych, po indukcji przy użyciu CCL17, że simwastatyna istotnie wpływa na ograniczenie zdolności migracji tych komórek, nie wywierając wpływu na proliferację i apoptozę [31].

Rak jelita grubego należy do nowotworów, których wzrost jest stymulowany m.in. poprzez aktywację receptora dla insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF-R). Zjawisko insulinoporności oraz towarzyszące jej wysokie stężenia insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF) u otyłych chorych są jedną z przyczyn zwiększonego u nich ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe jelita grubego. McCarty w 2001 r. wykazał, że inhibitory HMG-CoA powodują spadek ilości receptorów IGF-1R na powierzchni komórek raka jelita grubego [32, 33]. Zjawisko to w istotny sposób może ograniczać potencjał wzrostowy nowotworu, ponieważ insulinopodobne czynniki wzrostu należą do jednych z najsilniejszych czynników wzrostu w organizmie człowieka.

Potwierdzono także wpływ statyn na kolejne etapy nowotworzenia, czyli inwazję komórek nowotworowych do sąsiadujących tkanek. Proces ten jest zależny m.in. od aktywności metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP), które rozkładając strukturę macierzy, umożliwiają zajęcie przez nowotwór kolejnych obszarów. Metaloproteiny są aktywnie wytwarzane przez komórki raka, ale także przez komórki podścieliska, które tworzą sprzyjające inwazji mikrośrodowisko [34]. Ponadto metaloproteiny macierzy regulują biodostępność innych białek, między innymi z grupy adamalizin, które, według najnowszych doniesień, odgrywają także istotną rolę w procesach nowotworzenia, poprzez aktywację ścieżek sygnałowych związanych z czynnikami wzrostu: IGF, EGF, VEGF oraz szlakiem TNF- α [34]. W eksperymentach prowadzonych na liniach komórkowych ludzkiego raka jelita grubego stwierdzono, że lowastatyna wykazuje potencjał hamowania aktywności metaloproteinaz MMP-1, 2, 3 i 9, a simwastatyna wykazuje podobny efekt w stosunku do MMP-9 [35–37]. Statyny mogą także ograniczać migrację komórkową i tworzenie przerzutów odległych, wpływając na jeden z pośrednich etapów kaskady przerzutowania, jakim jest adhezja komórek nowotworowych do ścian naczyń włosowatych. Ograniczenie zdolności migracji w komórkach linii HR-29 potwierdził Al-Haidari [31]. Zastosowanie statyn w hodowlach komórkowych powoduje spadek ekspresji cząsteczek adhezyjnych ICAM-1, PECAM, VCAM-1 i selektyny-1 na powierzchni komórek, co utrudnia proces przylegania komórek do śródbłonna naczyniowego i odległą migrację [38, 39].

Ostatnim elementem progresji nowotworu, na który wpływ mogą wywierać inhibitory HMG-CoA, jest neoangiogeneza, będąca niezbędnym elementem dalszego wzrostu guza, gdy osiągnie on rozmiary uniemożliwiające wzrost, wykorzystując zjawisko dyfuzji prostej w celu zaopatrzenia w tlen i substancje odżywcze. Statyny hamują proliferację naczyń poprzez wpływ na spadek ekspresji czynników wzrostu VEGF i PDGF; obserwacje potwierdzono dla lowastatyny, ceriwastatyny i simwastatyny [33, 40].

Ponadto japońscy badacze wykazali, że podawanie pitawastatyny badanym myszom Min w istotny sposób redukuje liczbę powstających w jelicie grubym polipów, a także zmniejsza ekspresję prozapalnych cytokin w błonie śluzowej jelita grubego, co pozwala sądzić, że statyny są substancjami o dużym potencjale działania profilaktycznego [41].

Podsumowanie

Powyższe zestawienie, będące analizą aktualnych doniesień z zakresu badań eksperymentalnych i doniesień epidemiologicznych, stawia inhibitory reduktazy HMG-CoA w szeregu substancji o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym w odniesieniu do raka jelita grubego. Jednakże należy zwrócić uwagę, że badania eksperymentalne dotyczą w znacznej mierze badań na liniach komórkowych

lub obserwacji na organizmach zwierzęcych, a odnotowane w nich pozytywne efekty nie zawsze znalazły potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych na dużych grupach pacjentów. Pewną nadzieją napawa fakt, że ostatnio coraz częściej dyskutuje się nad rolą statyn w terapii wspomagającej w onkologii, z uwagi na potencjalne synergistyczne efekty z lekami przeciwnowotworowymi, np. 5-FU czy dokсорubicyną, zmniejszając chemiooporność komórek nowotworowych na terapię z wykorzystaniem tych cytostatyków [42]. Inkubacja linii komórkowych raka jelita grubego w środowisku atorwastatyny skutkuje brakiem późniejszego wytworzenia zjawiska lekooporności na dokсорubicynę w porównaniu z liniami komórkowymi raka, które hodowano bez wykorzystania statyn [43].

Wciąż jednak pozostają otwarte liczne pytania, na które odpowiedź mogą przynieść szeroko zakrojone, szczegółowe badania kliniczne. Z uwagi na fakt, że większość dotychczasowych obserwacji dotyczy niedługich okresów czasu terapii statynami, ważne jest ich uzupełnienie o analizy grupy chorych, którzy zażywali inhibitory redukcacji HMG-CoA przez długi czas.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Lek. Katarzyna Walkiewicz

ul. Żeromskiego 7, 41–902 Bytom

tel. 32 396 32 11

e-mail: kk.walkiewicz@gmail.com

Otrzymano: 11 lutego 2016 r.

Przyjęto do druku: 24 kwietnia 2016 r.

Piśmiennictwo

- Gąsior M, Czekaj AD, Przybylska Ki i wsp. Pleiotropowe działanie statyn. *Choroby Serca i Naczyń* 2008; 5: 141–146.
- Endo A, Hasumi K, Negishi S i wsp. Monacolin J and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber*. *J Antibiot* 1985; 38: 420–422.
- Alberts AW. Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62: 10J–15J.
- Laws PE, Spark JL, Cowled PA i wsp. The role of statins in vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 6–16.
- Thurnher M, Nussbaumer O, Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 3524–3531.
- Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16: 508–519.
- Gruenbacher G, Gander H, Nussbaumer O i wsp. IL2 costimulation enables statin-mediated activation of human NK cells, preferentially through a mechanism involving CD56+ dendritic cells. *Cancer Res* 2010; 70: 9611–9620.
- Sadeghi MM, Collinge M, Pardi R i wsp. Simvastatin modulates cytokine-mediated endothelial cell adhesion molecule induction: involvement of an inhibitory G protein. *J Immunol* 2000; 165: 2712–2718.
- Sławińska A, Kandefers-Szerszeń M. Właściwości przeciwnowotworowe statyn. *Postępy Hig Med Dośw* 2008; 62: 393–404.
- Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN, National Cancer Registry) [online: <http://onkologia.org.pl/>] (dostęp: grudzień, 2015).
- Arnaud C, Brauersreuther V, Mach F. Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 202–206.
- Katz MS, Minsky BD, Saltz LB i wsp. Association of statin use with a pathologic complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1363–1370.
- Kodach LL, Bleuminger SA, Peppelenbosch MP i wsp. The effect of statins in colorectal cancer is mediated through the bone morphogenetic protein pathway. *Gastroenterology* 2007; 133: 1272–1281.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD i wsp. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184–2192.
- Lipkin SM, Chao EC, Moreno V i wsp. Genetic variation in 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase modifies the chemopreventive activity of statins for colorectal cancer. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 597–603.
- Jacob EJ, Newton CC, Thun MJ i wsp. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* 2011; 71: 1763–1771.
- Broughton T, Singleton J, Beales LP. Statin use is associated with a reduced incidence of colorectal cancer: a colonoscopy-controlled case-control study. *BMC Gastroenterology* 2012; 12: 36.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012; 367: 1792–1802.
- Lakha F, Theodoratou E, Farrington SM i wsp. Statin use and association with colorectal cancer survival risk: case-control study with prescription data linkage. *BMC Cancer* 2012; 12: 487.
- Cardwell CR, Hicks BM, Hughes C i wsp. Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3177–3183.
- Sendur MA, Acsoy S, Yalcin B. Do statins really improve colorectal cancer-specific mortality. *J Clin Oncol* 2015; 33: 811.
- Liu Y, Tang W, Wang J i wsp. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 237–249.
- Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS i wsp. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3462–3468.
- Boudreau D, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 603–621.
- Shadman M, Newcomb PA, Hampton JM i wsp. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and statins in relation to colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2336–2339.
- Simon M, Rosenberg CA, Rodabough RJ i wsp. Prospective analysis of association between use of statins or other lipid-lowering agents and colorectal cancer risk. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 17–27.
- Morris TJ, Palm SL, Furcht LT i wsp. The effect of lovastatin on [3H] thymidine uptake in HTC-4 and LLC-L1 tumor cells. *J Surg Res* 1996; 61: 367–372.
- Wong W, Dimitroulakos J, Minden MD. HMG-CoA reductase inhibitors and malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16: 508–519.
- Lamprecht J, Wójcik C, Jakóbsiak M i wsp. Lovastatin induces mitotic abnormalities in various cell lines. *Cell Biol Int*, 1999; 23: 51–60.
- Kim JS, Pirnia F, Choi YH i wsp. Lovastatin induces apoptosis in a primitive neuroectodermal tumor cell line in association with RB down-regulation and loss of the G1 checkpoint. *Oncogene* 2000; 19: 6082–6090.
- Al-Haidari AA, Syk I, Thorlacius H. HMG-CoA reductase regulates CCL-17 induced colon cancer cell migration via geranylgeranylation and RhoA activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446: 68–72.
- McCarty MF. Suppression of dolichol synthesis with isoprenoids and statins may potentiate the cancer-retardant efficacy of IGF-1 down-regulation. *Med Hypotheses* 2001; 56: 12–16.
- McCarty MF. Current prospects for controlling cancer growth with non-cytotoxic agents — nutrients, phytochemicals, herbal extracts, and available drugs. *Med Hypotheses* 2001; 56: 137–154.
- Walkiewicz K, Gętek M, Muc-Wierżgoń M i wsp. The importance of ADAM family proteins in malignant tumors. *Postępy Hig Med Dośw* 2016; 70: 67–73.
- Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases -1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 769–775.
- 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.
- Bellosta S, Via D, Canavesi M i wsp. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671–1678.
- Arnaud C, Brauersreuther V, Mach F. Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins. *Trends Cardiovasc Med* 2005; 15: 202–206.
- Chapman-Shimshoni D, Yuklea M, Radnay J i wsp. Simvastatin induced apoptosis of B-CLL by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp Hematol* 2003; 31: 779–783.
- Walter A, Reuter C, Fraunberger P i wsp. Hypcholesterolemia in cancer. *Arteriosclerosis* 2000; 151: 319.
- Teraoka N, Mutoh M, Takasu S i wsp. Inhibition of intestinal polyp formation by pitavastatin, a inhibitor of HMG-CoA reductase inhibitor. *Cancer Prev Res* 2011; 10: 445–453.
- Hu M, Mak VWL, Chu TTW i wsp. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: optimizing the prevention of coronary heart. *Current Pharmacogenomics Person Med* 2009; 7: 1–26.
- Riganti C, Miraglia E, Viarisio D i wsp. Nitric oxide reverts the resistance to doxorubicin in human colon cancer cells by inhibiting the drug efflux. *Cancer Res* 2005; 65: 516–25.