

Received: 2008.06.03  
Accepted: 2008.07.15  
Published: 2008.08.07

## Właściwości przeciwnowotworowe statyn

### The anticancer properties of statins

Adrianna Sławińska<sup>1</sup>, Martyna Kandefor-Szerszeń<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Biologii Komórki, Instytutu Biologii UMCS

<sup>2</sup> Zakład Wirusologii i Immunologii, Instytutu Mikrobiologii i Biotechnologii UMCS

#### Streszczenie

Statyny są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo koenzymu A, głównego enzymu biosyntezy endogenego cholesterolu. Jako leki hipolipemiczne znalazły szczególnie zastosowanie w leczeniu schorzeń sercowo-naczyniowych i udarów mózgu. Poza działaniem hipolipemicznym mają również dużą aktywność antyproliferacyjną i cytotoksyczną w odniesieniu do różnych typów komórek nowotworowych hodowanych *in vitro*. Dane eksperymentalne dostarczają niezbitych dowodów świadczących o tym, że zahamowanie syntezy metabolitów pośrednich szlaku mewalonowego (m.in. pirofosforanu geranylogeranylu i farnezylu) jest jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnym za proapoptotyczne, antiangiogenne oraz antymetastatyczne właściwości tej grupy leków. Duża skuteczność przeciwnowotworowa statyn potwierdzona w badaniach klinicznych stwarza ogromną nadzieję na szersze zastosowanie tych związków w profilaktyce i leczeniu chorób onkologicznych.

Słowa kluczowe:

statyny • nowotwór • metastaza • angiogeneza • apoptoza

#### Summary

Statins inhibit 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, which catalyzes the conversion of 3-HMG-CoA to mevalonate, a rate-limiting step in cholesterol synthesis. These drugs are currently used for the treatment of cardiovascular diseases and brain stroke. Recently it has been indicated that statins have cytostatic and cytotoxic properties on several type of cancer cell lines. Inhibition of the synthesis of isoprenoid intermediates of the mevalonate pathway has been thought to be an important mechanism whereby statins exert proapoptotic, antiangiogenic, and antimetastatic action on human tumor cells. This review describes the anticancer activity of statins on the basis of numerous *in vitro* and *in vivo* experiments and focuses on their clinical applications.

Key words:

statins • cancer • metastasis • angiogenesis • apoptosis

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=866860>

Word count:

4749

Tables:

–

Figures:

2

References:

110

Adres autorki:

mgr Adrianna Sławińska, Zakład Biologii Komórki, Instytut Biologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin; e-mail: adnas@wp.pl

**Wykaz skrótów:**

**Akt** – kinaza serynowo-treoninowa; **Bax** – białko apoptotyczne należące do rodziny białek Bcl; **Bcl-2** – białko inhibitorowe apoptozy; **bFGF** – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (basic fibroblast growth factor); **BMP-2** – białko morfogenetyczne kości 2 (bone morphogenetic proteins); **CDK** – kinazy białkowe zależne od cyklin; **CENP** – białka centromerowe; **Erk1/2** – kinaza aktywowana przez czynniki pozakomórkowe (extracellular signal-regulated kinase 1/2); **FAK** – kinaza ognisk adhezyjnych (focal adhesion kinase); **FPP** – pirofosforan farnezyli; **GGPP** – pirofosforan geranylogeranyli; **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule); **IGF** – insulinopodobny czynnik wzrostu (insulin-like growth factor); **IL** – interleukina; **JNK** – kinaza fosforylująca N-terminalny fragment c-Jun (Jun N-terminal kinase); **LFA-1** – antygen związany z funkcją leukocytów (leukocyte function associated antigen); **MAPK** – kinazy białkowe aktywowane mitogenem (mitogen activated protein kinase); **MCP-1 i MIP-1** – białka o działaniu chemotaktycznym; **MMP** – metaloproteinaza macierzy (matrix metalloproteinase); **MVA** – mewalonian; **NF-κB** – czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa B); **PAI-1** – inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor-1); **PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet derived growth factor); **PECAM-1** – cząsteczka adhezji komórkowej płytek i śródbłonka 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1); **PI-3K** – kinaza 3-fosfatydyloinozytolowa; **p21<sup>WAF1</sup>** – białko regulatorowe cyklu komórkowego o masie cząsteczkowej 21 kDa, inhibitor kinaz cyklinozależnych; **p27** – białko o masie 27 kDa, inhibitor cyklu komórkowego; **p53** – białko o masie cząsteczkowej 53 kDa, supresor nowotworów; **Ras** – rodzina kinaz protoonkogennych; **Rb** – białko kodowane przez gen supresorowy retinoblastomy; **RFT** – reaktywne formy tlenu; **Rho** – białka nadrodziny ras (ras homolog gene family, member A); **STAT** – czynnik transkrypcyjny, transduktor sygnału i aktywator transkrypcji (signal transducers and activator of transcription); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **uPA** – urokinazowy aktywator plazminogenu (urokinase-type plasminogen activator); **VCAM-1** – śródbłonkowy czynnik adhezji komórek 1 (vascular cell adhesion molecule-1); **VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor); **VLA** – antygen bardzo późny (very late antigen).

**ODKRYCIE STATYN**

Statyny stanowią grupę związków biologicznie czynnych o aktywności inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA, enzymu katalizującego redukcję 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA (HMG-CoA) do kwasu mewalonowego [3,91]. Statyny, działając na ten enzym, hamują syntezę endogennego cholesterolu, co z kolei jest przyczyną obniżenia jego stężeń ogólnoustrojowych. Hipolipemiczne właściwości statyn są obecnie wykorzystywane przez klinicystów w leczeniu hipercholesterolemii, schorzeń sercowo-naczyniowych i udarów mózgu [45,55,91].

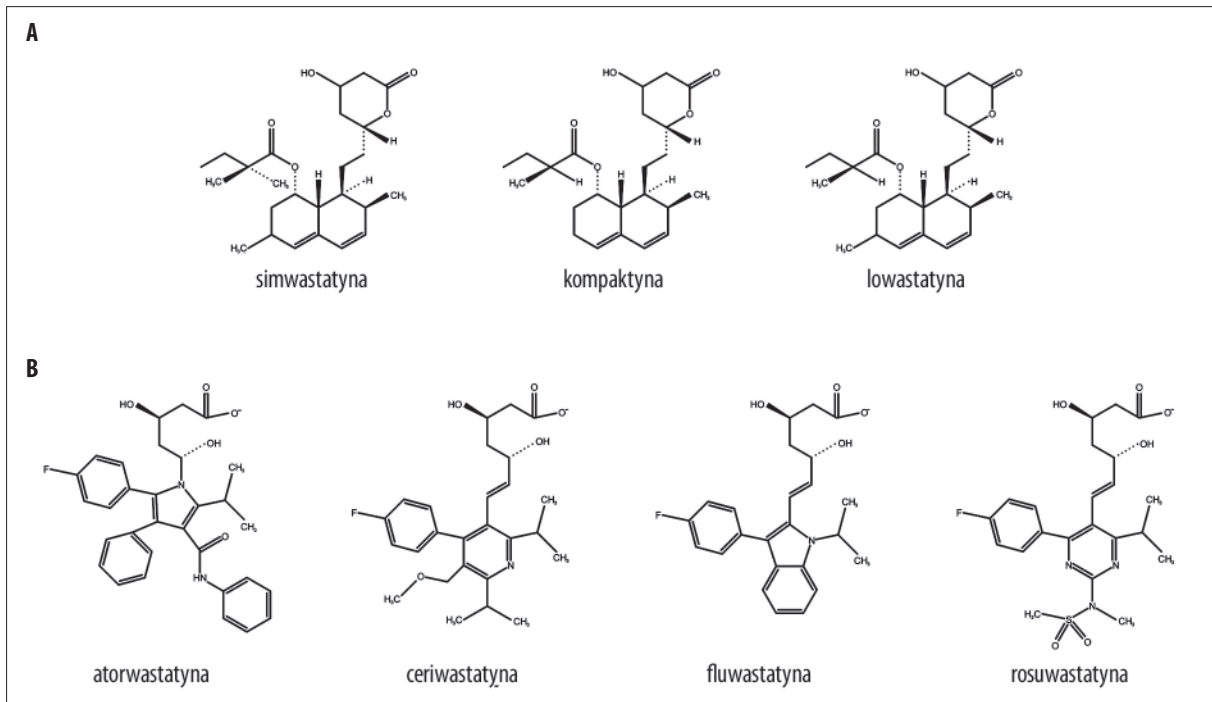
Odkrycie statyn było owocem intensywnych badań japońskich naukowców Akiro Endo i Masudo Kuroda nad substancjami pochodzenia grzybowego. Pierwszą statynę, mewastatynę wyizolowano w 1976 r. z pleśni *Penicillium citrinum*. W tym samym czasie z *Penicillium brevicompactum* wyodrębniono kompaktynę. W ciągu kolejnych lat z grzybów *Aspergillus terreus* i *Monascus ruber* wyizolowano lowastatynę (6 $\alpha$ -metylokompaktynę), ponadto poznano wiele innych pochodnych statyn, m.in. monakolinę J, L oraz dihydromonakolinę L i X [18,19,64]. W 1991 r. z *Aspergillus terreus* otrzymano prawastatynę i simwastatynę. Z kolei rozwój nowych technologii w zakresie biosyntezy chemicznych pozwolił na produkcję fluwastatyny, atorwastatyny, ceriwastatyny i rosuwastatyny. Wyniki wieloletnich prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo statyn stały się podstawą do szerokiego wykorzystania lowastatyny, simwastatyny, fluwastatyny, prawastatyny i atorwastatyny w różnych dziedzinach me-

dycyny. Jedynie ceriwastatyna z powodu licznych działań niepożądanych została wycofana z rynku farmaceutycznego w 2001 roku [26,103].

**BUDOWA STATYN**

Statyny reprezentują złożoną grupę związków różniących się strukturą chemiczną i właściwościami farmakokinetycznymi, wykazujących jednak podobną aktywność biologiczną. Związki te są analogami strukturalnymi 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA, głównego prekursora szlaku biosyntezy cholesterolu. Są one naturalnymi produktami fermentacji różnych mikroorganizmów lub produktami syntezy chemicznej. Do statyn naturalnych zalicza się mewastatynę, prawastatynę, lowastatynę oraz simwastatynę, natomiast do syntetycznych fluwastatynę, atorwastatynę, ceriwastatynę, pitawastatynę i rosuwastatynę (ryc.1) [18,54,106].

Wszystkie statyny naturalne mają wspólną jednostkę elementarną, tj.  $\beta$ -laktone sprzężony z dziesięcioczłonowym pierścieniem naftalenu. Różnią się jednak strukturą chemiczną łańcuchów bocznych R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub>. Na przykład, w lowastatynie przy atomie C-8 naftalenu znajduje się kwas metylomasłowy, przy C-6 grupa metylowa, nieobecna natomiast w mewastatynie. Prawastatyna wykazuje strukturalne podobieństwo do mewastatyny, różni się jedynie występowaniem grupy hydroksylowej w pozycji C-6 naftalenu. Natomiast simwastatynę od lowastatyny odróżnia wyłącznie grupa metylowa znajdująca się przy atomie C-2 w łańcuchu bocznym R<sub>1</sub> [2,18,37,55]. Syntetyczne inhibito-



Ryc. 1. Budowa chemiczna statyn; **A** – pochodzenia naturalnego; **B** – pochodzenia syntetycznego

ry reduktazy 3HMG-CoA zdecydowanie odbiegają budową od opisanych przykładów statyn naturalnych. Składają się one z charakterystycznego pierścienia fluorofenyloвого związanego ze szkieletem cząsteczki naśladującej strukturę 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-CoA. Występowanie dodatkowych układów pierścieniowych w statynach syntetycznych sprawia, że związki te mają silniejsze (ceriwastatyna) lub nieco słabsze właściwości lipofilne i hydrofobowe (prawastatyna i rosuwastatyna) [2,55].

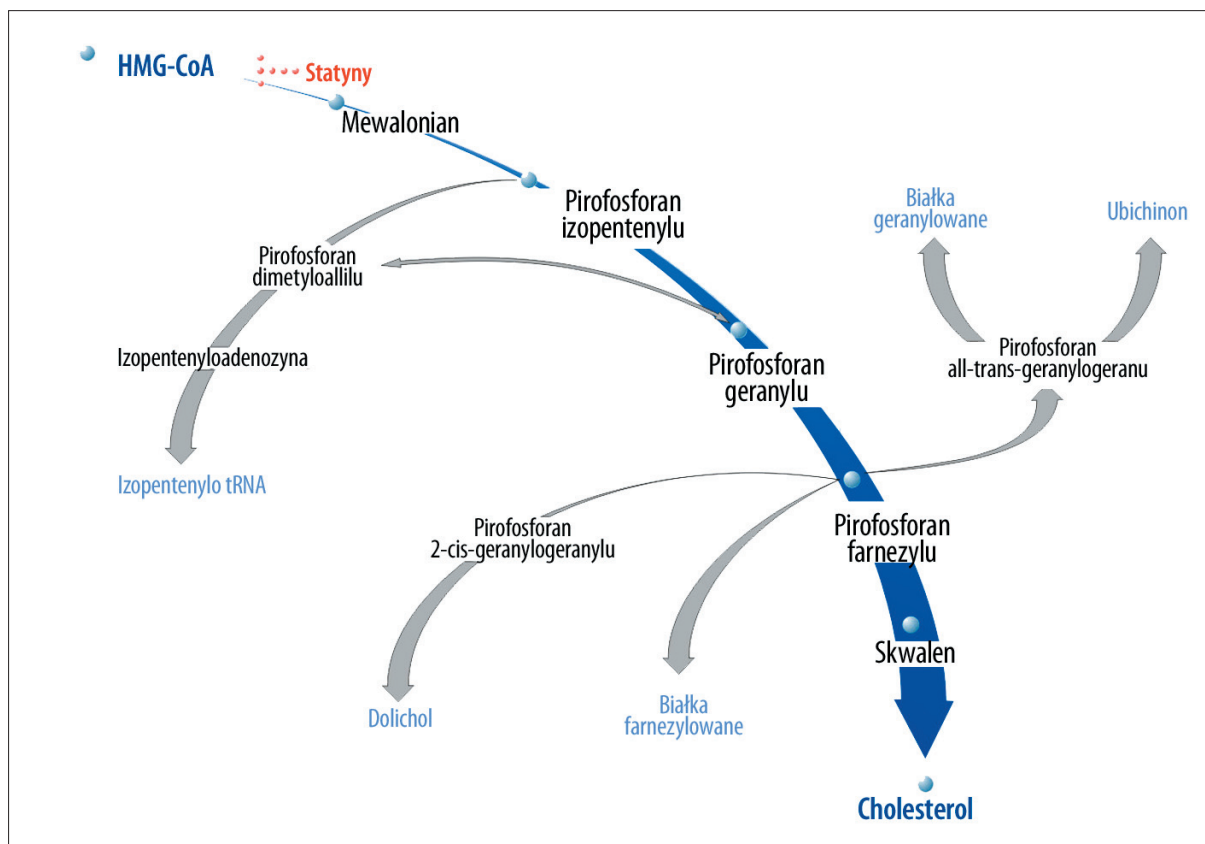
Ogólnie statyny sklasyfikowano w dwie odrębne grupy. Przedstawicielami pierwszej z nich są statyny wytwarzane w postaci nieaktywnego proleku, np. simwastatyna czy lowastatyna. Ich aktywacja zachodzi w organizmie za pośrednictwem karboksyesterazy katalizującej otwarcie pierścienia  $\beta$ -laktonowego. Prawastatyna, atorwastatyna, ceriwastatyna oraz fluwastatyna występujące w aktywnej postaci hydroksykwasy reprezentują natomiast drugą grupę statyn. Obecnie przyjmuje się, że otwarta konformacja pierścienia laktonowego odpowiada za aktywność biologiczną tej klasy leków z powodu ogromnego podobieństwa hydroksykwasy laktonu do naturalnego substratu enzymu, reduktazy 3-HMG-CoA [43,64].

#### SZLAK MEWALONOWY – PRODUKTY POŚREDNIE BIOSYNTETY CHOLESTEROLU

Opisywane szeroko w literaturze naukowej pleiotropowe działanie statyn jest wynikiem zablokowania szlaku mewalonowego (ryc. 2). Szlak ten odgrywa ważną rolę w biosyntezie cholesterolu i innych związków steroidowych, w tym hormonów, witaminy D i kwasów żółciowych [64,91]. Statyny, inaktywując jeden z enzymów na wczesnym etapie tego szlaku powodują zahamowanie syntezy endogennego cholesterolu w komórkach ustroju. Dalszym następstwem tej inhibicji jest wzrost liczby cząsteczek receptorowych

lipoprotein LDL w komórkach wątrobowych i spadek cholesterolu w osoczu krwi [45,48,55,91,95].

W najnowszych pracach klinicznych wykazano ścisły związek między stężeniem cholesterolu a rozwojem niektórych odmian nowotworów. Zaobserwowano na przykład, że duże stężenie cholesterolu i małe HDL zwiększało ryzyko zachorowania na raka stercza u mężczyzn [66]. W wielu artykułach medycznych można natknąć się na pewne dane informujące o tym, że wzrost stężenia mewalonianu i związków steroidowych sprzyja intensywnej proliferacji komórek nowotworowych, powstawaniu fenotypu inwazyjnego i rozwoju lekooporności, co zmniejsza skuteczność tradycyjnych leków przeciwnowotworowych [16,24,60,92]. W różnych typach nowotworów m.in. wątroby, jelita grubego, stercza, piersi, nerwiaka i w białaczkach wykazano, że szlak biosyntezy cholesterolu funkcjonuje nieprawidłowo. Obecnie za przyczynę zaburzonej jego aktywności uznaje się nadekspresję reduktazy 3-HMG-CoA, nasiloną absorpcję cholesterolu z krwiobiegu lub redukcję liczby receptorów cząsteczek LDL [11,28,66,106]. Utrata sprawnego mechanizmu regulacji stężenia cholesterolu przez układ sprzężeń zwrotnych jest prawdopodobnie jednym z czynników odpowiadającym za podwyższony poziom cholesterolu w komórkach nowotworowych, a także sprzyjającym ich gwałtownej proliferacji [49,65]. Zgodnie z opinią niektórych autorów przypuszcza się, że blokowanie statynami wytwarzania związków steroidowych może stanowić ważny element terapii onkologicznej opartej na hamowaniu progresywnego wzrostu nowotworu. Dane z ostatnich lat wskazują jednak, że cholesterol nie jest jedynym celem działania statyn. Pewne znaczenie w mechanizmach przeciwnowotworowych statyn może odgrywać ich hamujący wpływ na syntezę związków izoprenoidowych powstających w bocznych odgałęzieniach szlaku mewalonowego. Do tych substancji należy dolichol, ubichinon, izopenteny-



Ryc. 2. Szlak miewalonowy i miejsce działania statyn

loadenozyna, pirofosforan farnezyli czy pirofosforan geranylogeranyli [20,45,53,89,100,106].

Fosforan dolicholu jest długołańcuchowym, nienasyconym alkoholem zakotwiczonym w błonie siateczki cytoplazmatycznej. Uczestniczy on w wiązaniu i w transporcie rozgałęzionych oligosacharydów do światła siateczki cytoplazmatycznej. Złożone jednostki cukrowe są następnie wykorzystywane w potranslacyjnych modyfikacjach wielu białek. Oligosacharydy włączone w łańcuch polipeptydowy białka pełnią rozliczne funkcje. Zapobiegają przedwczesnej degradacji polipeptydów, służą do kierowania peptydów do określonych miejsc w komórce, a w przypadku białek błonowych dodatkowo współuczestniczą we wzajemnym rozpoznawaniu i adhezji komórkowej [53,58,59,100]. Fosforan dolicholu jest również nośnikiem reszt cukrowych zewnątrzkomórkowych polisacharydów, takich jak proteoglikany [8].

Najnowsze badania dowodzą, że proces N-glikozylacji wysokocząsteczkowych białek z udziałem dolicholu pośrednio oddziałuje na ekspresję różnych genów. Stwierdzono bowiem, że większość białek receptorowych oraz czynników wzrostowych pośredniczących w transmisji sygnałów zewnątrzkomórkowych do jądra komórkowego wymaga bezwzględnie glikozylacji do ich sprawnego funkcjonowania. Zahamowanie syntezy wewnątrzkomórkowej puli fosforanu dolicholu przez statyny wpływa również na zmianę właściwości antygenowych błony komórkowej, oddziaływań międzykomórkowych oraz na przepływ informacji w szlakach sygnałowych [59,100].

Zmniejszenie syntezy miewalonianu na skutek działania inhibitorów reduktazy 3-HMG-CoA prowadzi także do ograniczenia wewnątrzkomórkowej puli pirofosforanu farnezyli (FPP) i geranylogeranyli (GGPP). Związki te są zaangażowane w potranslacyjną modyfikację licznych białek wewnątrzkomórkowych, polegającą na prenylacji, tj. farnezytacji i/lub geranylogeranytacji swoistej sekwencji aminokwasowej znajdującej się przy końcu C łańcucha polipeptydowego. Przyłączenie hydrofobowych, 15- lub 20-węglowych jednostek izoprenowych umożliwia białkom zakotwiczenie się w cytoplazmatycznej warstwie błony komórkowej i ich biologiczną aktywację. Warto tutaj wspomnieć, że aż 1% wszystkich białek komórkowych jest modyfikowanych w opisany powyżej sposób. Wśród nich znajdują się białka G sprzężone z receptorami lub enzymami błonowymi (podjednostka  $\gamma$ ), białka nadrodziny Ras (K-Ras, N-Ras, H-Ras, Rho, Rab, Rac, Ral, Rap i Cdc42), białka macierzy jądrowej (lamina B, prelamiiny) oraz białka centromerowe (CENP-E i CENP-F) [9,48,106].

Białka nadrodziny Ras są małymi monomerycznymi białkami przekaźnikowymi umiejscowionymi przy cytoplazmatycznej stronie błony komórkowej. Mają one zdolność przyłączania i hydrolizowania GTP [5,35,45,86,91,93,101]. Białka Ras poprzez aktywację szlaków sygnałowych MAPK (Ras/Raf/MEK/ERK1/2, PI3K/Akt, JAK/STAT itp.) oddziałują na procesy związane ze wzrostem, różnicowaniem i apoptozą komórek eukariotycznych. Natomiast białka Rho pośrednicząc w aktywacji kinazy FAK (kinaza kontaktów adhezyjnych), ROCK (kinaza białkowa zależna od Rho) i kinazy PAK (kinaza aktywowana P21<sup>RAS</sup>)



działają modulująco przede wszystkim na cytoskielet aktynowy [45,53,61,85]. W ten sposób białka Rho wpływają na funkcjonowanie układu kurczliwego w komórkach mięśniowych oraz wrzeczona cytokinetycznego w komórkach podziałowych. Jako przekaźniki drugiego rzędu uczestniczą w regulacji transportu pęcherzykowego i cyklu komórkowego, pośredniczą także w migracji i adhezji komórek do składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Biorąc pod uwagę różnorodność ścieżek efektorowych aktywowanych GTP-azami Ras i Rho wydaje się oczywiste, że ich mutacje mogą być przyczyną licznych procesów patologicznych w organizmie. Częste występowanie zmutowanych Ras lub Rho w różnych typach nowotworów wskazuje na możliwość stosowania statyn w hamowaniu proonkogenności właściwości tych białek i zapobieganiu rozwoju nowotworu [97].

Poza redukcją puli FPP i GGPP, blokowanie statynami enzymu reduktazy 3HMG-CoA wywołuje dodatkowo zmniejszenie syntezy ubiquinonu (koenzym Q) oraz izopentenyloadenozyny. Ubichinon uczestniczy w transporcie elektronów w łańcuchu oddechowym oraz pełni funkcje antyoksydacyjne, natomiast izopentenyloadenozyna wchodzi w skład niektórych rodzajów tRNA. Spadek wewnątrzkomórkowego stężenia ubiquinonu może zaburzać procesy fosforylacji oksydacyjnej wywołując jednocześnie deficyt ATP. Dalszą konsekwencją tego zjawiska jest zahamowanie licznych procesów anabolicznych, a ostatecznie śmierć komórki [35,53,96,106].

#### **MECHANIZMY DZIAŁANIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO STATYN**

##### **Hamowanie proliferacji komórek nowotworowych**

W licznych badaniach *in vitro* i *in vivo*, statyny przejawiały cytostatyczne i cytotoksyczne działanie wobec różnych typów komórek nowotworowych [88,91]. W doświadczeniach wykonanych na modelu szczurzego raka wątroby (HTC-4), mysiego raka płuc (LLC-L1) i jelita grubego (MCA-38), lowastatyna powodowała zależne od dawki zahamowanie wzrostu i spadek żywotności komórek. W małych dawkach działała antyproliferacyjnie, natomiast w wyższych wykazywała aktywność proapoptotyczną. Podobne działanie lowastatyny odnotowano również w hodowlach transformowanych fibroblastów mysich i neuronów ludzkich [65]. Statyny hamowały proliferację komórek ludzkich linii białaczkowych (HL-60, Jurkat, THP-1) oraz szpiczakowych (RPMI8226, U266, MCC-2) [9]. Okazały się także skutecznymi inhibitorami wzrostu komórek czerniaka mysiego (B16F10) oraz linii komórkowych wyprowadzonych z ludzkich nowotworów piersi (MCF-7, MDA-MB-237), pęcherza moczowego (T24), okrężnicy (Caco-2) i stercza (PC-3, DU-145). Równie dużą ich aktywność obserwowano w nowotworach trzustki, szyjki macicy, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz włókniakiomęsaka [7,15,36,46,88]. Ponadto, silną supresję wzrostu stwierdzono w hodowlach zwierzęcych i ludzkich komórek nowotworowych glejaka złośliwego, mięsaka kości, medulloblastoma oraz neuroblastoma. Cytotoksyczność statyn, jak donoszą autorzy, była nie tylko następstwem zaburzenia wytwarzania cholesterolu, ale również skutkiem zahamowania syntezy produktów izoprenoidowych szlaku MVA. Wykazano, że inkubacja potraktowanych statynami komórek nowotworowych z MVA, FPP i GGPP w zróżnicowany sposób przy-

wracała zdolność do podziałów i przeżywania. W większości przeprowadzonych badań *in vitro* udowodniono, że GGPP i MVA prawie całkowicie znosiły antymitotyczny potencjał statyn. Natomiast FPP wykazywał jedynie słabe działanie protekcyjne, co wskazuje na znaczny udział procesu geranylogeranylacji w wielokierunkowych mechanizmach działania statyn przeciwko komórkom nowotworowym [86,88,106].

W przeciągu ostatnich lat nagromadzono sporo danych na temat modulującego wpływu statyn na syntezę DNA. W eksperymentach przeprowadzonych na linii BHK-21 (chomicze komórki nerki) i nietransformowanej linii mysich fibroblastów, Quesney-Huneus i wsp. w teście z użyciem radioaktywnej tymidyny dowiedli zahamowania syntezy DNA pod wpływem kompaktyny [81]. Podobnie znaczny spadek syntezy DNA (o 90–98%) wywoływała lowastatyna w komórkach HeLa ludzkiego raka szyjki macicy, w komórkach MCF-7 ludzkiego gruczolaka sutka oraz w transformowanych fibroblastach mysich i chomiczych [35]. Wyraźne zróżnicowane wyniki uzyskano z kolei w badaniach na komórkach nowotworowych izolowanych z krwi obwodowej pacjentów z różną postacią białaczek szpikowych. Większa część analizowanej populacji komórek (ok. 60%) wykazywała obniżony poziom wbudowanej <sup>3</sup>H tymidyny [27]. Przez zakłócenie syntezy produktów izoprenoidowych, związki te uniemożliwiały farnezylację prelamin (białek filamentów pośrednich macierzy jądrowej) i ich związanie się z otoczką jądrową. Następstwem utraty funkcjonalnych lamin była prawdopodobnie dezintegracja jądra komórkowego pociągająca za sobą wiele zmian w strukturze chromatyny i ekspresji genów. Innym sugerowanym mechanizmem wyjaśniającym powyższe zjawisko wydaje się blokada cyklu komórkowego w fazie G<sub>2</sub> [65]. Natomiast Morris i wsp. w badaniach na linii komórkowej mysiego raka płuc (LLC-L1) oraz ludzkiego raka wątroby (HTC-4) stwierdzili skorelowany z dawką lowastatyny wzrost odsetka komórek znakujących się tymidyną, co podważa wcześniejsze wyniki. Tłumaczono to stymulującym wpływem statyn na aktywność procesów naprawczych materiału genetycznego [65]. W licznych badaniach doświadczalnych statyny w zależności od dawki i czasu działania hamowały cykl komórkowy, powodując blok na granicy punktów kontrolnych G1/S lub G2/M [30,42]. Prace zespołu Jakóbiśiaka dowiodły, że ekspozycja komórek nowotworowych na krótkie (ok. 24 godz.) działanie lowastatyny wywoływała supresję wzrostu w fazie G<sub>1</sub>/S. Natomiast dłuższa, trwająca około 5 dni inkubacja odpowiadała za przyrost komórek zablokowanych w fazie G<sub>2</sub>. Skutkiem takiego działania statyn było wyraźne zmniejszenie liczby komórek mitotycznych w obu badaniach [30].

Ważną właściwością statyn pozwalającą na hamowanie proliferacji komórek jest możliwość modulowania ekspresji i aktywności licznych białek regulujących przebieg cyklu komórkowego. W badaniach na ludzkich komórkach białaczek (HL-60, MOLT-4), raka Ewinga (CHP-100) i raka jelita grubego (Caco-2) hodowanych na podłożu ze statynami udowodniono znaczne obniżenie aktywności cyklinozależnych kinaz (cdk1 i cdk2) jako skutek nadekspresji białek p21 i/lub p27 (inhibitorów cdk) oraz zmniejszenia ilości cykliny D [106]. Podobne wyniki otrzymali Denoyelle i wsp. na linii komórkowej ludzkiego raka piersi

MDA-MB-231 po podaniu ceriwestatyny. Ponadto, wykryto wiele zmian w ekspresji innych genów. Obniżenie syntezy onkogenu *c-myc* i białka jądrowego PCNA, a także zwiększenie wytwarzania antygenów p19 i integryny  $\alpha\beta 8$  korelowało ze zwolnieniem tempa proliferacji komórek MDA-MB-231 [14,91]. W przypadku linii komórkowej PC-3 ludzkiego raka stercza, indukowana lowastatyną blokada cyklu komórkowego w G1 była spowodowana akumulacją nieufosforylowanego białka Rb i jego kompleksów z czynnikiem transkrypcyjnym E2F [46]. Wyniki powyższych badań świadczą zatem o wielokierunkowym wpływie statyn na wiele białek o różnorodnych funkcjach biologicznych. W świetle dotychczasowych badań istnieją pewne sugestie, że spadek stężenia cykliny D w komórkach badanych nowotworów był prawdopodobnie skutkiem ingerencji statyn w szlaki sygnałowe zależne od molekuł Ras. Z kolei wzrost poziomu inhibitorów cdk p27 i p21, jak donoszą autorzy, był następstwem inaktywacji białek RhoA [26]. Nie wykluczono również, że w stabilizacji białek p27 i p21 pewną rolę odgrywa działanie statyn (simwastatyny, lowastatyny) na aktywność proteasomów – kompleksów degradujących większość czynników regulatorowych cyklu komórkowego. Nieliczne prace ujawniły bowiem utratę przez komórki funkcjonalnych układów proteolitycznych zależnych od ubikwitynacji, co miało pewien związek z indukcją endogennych inhibitorów i/lub inhibicją aktywatorów proteasomów. Jednak ze względu na rozbieżność wyników, powyższy mechanizm działania statyn wymaga dalszych badań [7,43,70,82,91,107,108].

Liczne badania eksperymentalne dowiodły, że statyny wpływały nie tylko na komórki interfazowe, wywołując blok G<sub>1</sub>/S lub G<sub>2</sub>/M, działały także na komórki prometafazowe i/lub anafazowe. Były przyczyną licznych aberracji chromosomowych, zaburzenia kariokinezy i cytokinezy. Odpowiadały za zaburzenie figur mitotycznych i pojawienie się chromosomów opóźnionych w cytoplazmie licznych komórek prometafazowych. Nieprawidłowy rozdział chromosomów w anafazie był wynikiem postępujących zmian w organizacji wrzeciona kariokinetycznego. Badania immunocytochemiczne z zastosowaniem swoistych przeciwciał potwierdziły wpływ statyn na utratę funkcjonalnych kompleksów cytochrom/kinetochor, zanikanie mikrotubul astralnych oraz destabilizację filamentów aktynowych. Biologicznym następstwem takiego działania statyn była w pierwszej kolejności supresja wzrostu, a następnie apoptotyczna śmierć komórek [44].

#### DZIAŁANIE PROAPOPTOTYCZNE

Przydatność statyn w terapii chorób nowotworowych wiąże się przede wszystkim z ich zdolnością do indukowania apoptozy. W licznych badaniach *in vitro* statyny działały proapoptotycznie na wiele linii komórek nowotworowych: raka krtani, szyjki macicy, trzustki, tarczycy, jelita grubego, piersi, stercza oraz glejaka złośliwego [9,15,21,32,69,106,110]. Silne działanie apoptotyczne obserwowano zwłaszcza w hodowlach komórkowych wywodzących się z ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznych oraz ze szpiczaka mnogiego [9,11,74,75,79,94,106,107].

Wydaje się, że działanie statyn jest wysoce selektywne i obejmuje w głównej mierze komórki nowotworowe, ponieważ komórki linii hematopoetycznych, jak i komórki

podścieliska szpiku kostnego nie ulegały apoptozie pod wpływem tych związków. Odkrycie to ma istotne znaczenie zwłaszcza terapeutyczne, bowiem większość leków cytostatycznych stosowanych obecnie niszczy w równym stopniu komórki nowotworowe, jak i dzielące się komórki prawidłowe [11,74,75,106].

Trwające od wielu lat badania przyczyniły się do zrozumienia licznych mechanizmów leżących u podstaw proapoptotycznego działania statyn. Część z nich pozostaje w ścisłym związku z zahamowaniem szlaku biosyntezy cholesterolu. Rola szlaku mewalonowego (MVA) wydaje się mieć szczególne znaczenie w regulacji procesów proliferacji i nowotworzenia. Szlak ten, dostarczając związków izoprenoidowych wywabia komórki od zaprogramowanej śmierci, o czym świadczą dane eksperymentalne. Obniżenie statynami wydzielania metabolitów pośrednich szlaku MVA w komórkach hodowanych *in vitro* odpowiadało za pojawienie się licznych zmian morfologicznych charakterystycznych dla śmierci apoptotycznej. Z kolei suplementacja podłoża wzrostowego mewalonianem lub geranolem przywracała komórkom ich prawidłową morfologię [56,102,106,109].

Liczne prace doświadczalne dowiodły, że w zależności od typu komórek nowotworowych statyny aktywowały odmienne zdarzenia molekularne inicjujące apoptozę. W badaniach na komórkach wywodzących się ze szpiczaka mnogiego oraz z białaczki limfoblastycznej T- i B-komórkowej zaobserwowano aktywację mitochondrialnego szlaku apoptozy [9]. Statyny indukowały w tych komórkach wzrost przepuszczalności błon mitochondrialnych i zmianę ich potencjału elektrochemicznego. To z kolei ułatwiało uwalnianie cytochromu c i drugiego mitochondrialnego aktywatora kaspaz (Smac/Diablo) z mitochondriów do cytosolu, z następującą aktywacją kaspazy 9, efektorowej kaspazy 3 i degradacją proteolityczną PARP [99,106]. Natomiast w linii komórek ostrej białaczki szpikowej, lowastatyna promowała apoptozę w wyniku regulacji transkrypcji i translacji genu antyapoptycznego *bcl-2*. W tego typu nowotworze wykazano pewną korelację między spadkiem ekspresji Bcl-2 a wzrostem liczby komórek apoptotycznych [9]. Podobny kierunek działania statyn obserwowano w hodowlach ludzkich komórek raka jelita grubego i szczurzych komórek neuroblastoma [1,26,106]. Van de Donk i wsp. [94] w badaniach na komórkach białaczkowych wykazali nasilenie apoptozy komórek jako rezultat obniżonej ekspresji białka antyapoptycznego Mcl-1. Ponadto w hodowli linii komórkowej HT29 pochodzącej z ludzkiego gruczolaka jelita grubego, apoptoza zachodziła wskutek indukcji ekspresji proapoptotycznego białka Bax. Natomiast w komórkach ludzkiego raka neuroektodermalnego, obniżenie poziomu białka Rb i utrata kontroli nad punktem kontrolnym G1 były czynnikami predykcyjnymi w stosunku do indukcji apoptozy przez lowastatynę [36]. Pewne doniesienia przemawiają także za stymulującym działaniem statyn na ekspresję receptorów Fas/APO1 w komórkach nowotworowych i aktywacją kaspazy 8 pośredniczącej w zewnątrzprzebiegu szlaku apoptozy [91]. Wzrost ekspresji Fas obserwowano w różnych liniach komórek białaczkowych i w limfocytach T [9,90]. Ponadto, za działanie proapoptotyczne statyn odpowiedzialna była modulacja aktywności transkrypcyjnego czynnika jądrowego NF- $\kappa$ B. W kilku badaniach udowod-

niono, że wywołana statynami utrata aktywności NF- $\kappa$ B w komórkach wielu linii nowotworowych odpowiadała za indukcję sygnałów apoptotycznych. Wykonane na poziomie molekularnym badania dodatkowo wykazały, że przyczyną inaktywacji NF- $\kappa$ B i innych białek antyapoptotycznych było tłumienie aktywności kinaz szlaku PI3/Akt, co skutkowało zwiększeniem wrażliwości komórek na apoptozę [13,14]. Badania Otsuki i Sakaguchiego [78] na komórkach ludzkich linii białaczkowych potwierdziły udział reaktywnych form tlenowych w generowaniu apoptoz w odpowiedzi na simwastatynę. Cytowani autorzy zaobserwowali częściowy spadek natężenia apoptoz, po inkubacji linii komórkowej KMS-27 z simwastatyną i antyoksydantami (DMPO i NF). Wyniki te zostały częściowo potwierdzone przez Fromingue'a i wsp. [25] na modelu ludzkiego mięsaka kości. Jednak ze względu na małą liczbę publikacji związanych z podobną tematyką badań, znaczenie RFT jako mediatora apoptozy indukowanej statynami jest przedmiotem dyskusji [25,78].

### HAMOWANIE PRZERZUTOWANIA

W przebiegu procesu nowotworowego dochodzi do istotnych zmian w ekspresji różnych czynników, w tym czynników wzrostowych, receptorów powierzchniowych, cytokin, cząsteczek adhezyjnych, enzymów proteolitycznych. Jest to warunek konieczny do nabycia przez komórkę nowotworową fenotypu inwazyjnego. Ważną cechą komórek nowotworów złośliwych jest częściowa utrata właściwości adhezyjnych oraz nabycie zdolności do stymulacji angiogenezy, procesu związanego z powstawaniem nowych naczyń krwionośnych potrzebnych do ekspansywnego wzrostu guza i migracji poza ognisko pierwotne. Nowotwory złośliwe charakteryzują się znacznym wydzielaniem metaloproteinaz, enzymów uczestniczących w degradacji i przebudowie macierzy pozakomórkowej i błony podstawnej, tj. kolagenu, lamininy, fibronektyny, elastyny, proteoglikanów i licznych glikoprotein. Ponadto, enzymy te są syntetyzowane przez inne typy komórek np.: komórki nabłonkowe, endotelialne, fibroblasty, miocyty, neurony, mikrogleju oraz komórki układu immunologicznego (monocyty, granulocyty, limfocyty, komórki dendrytyczne). Duża aktywność tych proteaz jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przebiegu choroby nowotworowej [10,50,71,72,73].

Obecnie klinicyści dysponują różnorodnymi lekami stosowanymi w hamowaniu inwazyjnych typów nowotworów. Jednak większość z nich nie daje nadal zadowalających efektów terapeutycznych i cechuje się dużą toksycznością. Stąd konieczność poszukiwania nowych leków o działaniu wielopłaszczyznowym i mniej toksycznych dla organizmu [50,73]. Wydaje się, że statyny jako leki plejotropowe są odpowiednim narzędziem w rękach klinicystów w walce z rakiem. Wysoki potencjał działania tych związków w opóźnianiu progresji i ekspansji nowotworu udowodniono w wielu pracach doświadczalnych [47,99,105].

Szczegółowe badania molekularne oparte na metodach zymografii, immunoblotingu i RT-PCR dowiodły, że statyny hamowały ekspresję, aktywność i sekrecję wielu metaloproteinaz [47,99,105]. W badaniu stymulowanych PDGF i IL-1 hodowlach makrofagów i komórek mięśni gładkich naczyń VSCM, lowastatyna znacznie redukowałą poziom

MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-9. Hamowanie sekrecji tych metaloproteinaz związane było pośrednio z wpływem lowastatyny na wytwarzanie GGPP [52,97]. Podobnie fluwastatyna i simwastatyna obniżały poziom transkryptu białka MMP-9 w komórkach makrofagów mysich i ludzkich oraz zmniejszały jego uwalnianie [6,12,47,53]. Z kolei w hodowli ludzkiego śródbłonka mikronaczyniowego HMEC-1, ceriwastatyna stosowana w dawce 10 ng/ml redukowałą ekspresję mRNA i białka MMP-2, natomiast w dawce 25 ng/ml powodowałą niemal całkowite zablokowanie syntezy MMP-2 [97]. Istotne zmiany w syntezie i wydzielaniu metaloproteinazy MMP-9 obserwowano również w hodowlach komórek ludzkiego raka piersi linii MDA-MB-231 [13,14].

W badaniach *in vitro* niejednokrotnie potwierdzono udział statyn w hamowaniu rozwoju fenotypu złośliwego nowotworów różnego pochodzenia. Dowiedziono m.in., że lowastatyna osłabiała inwazyjność komórek białaczkowych, glejaka oraz czerniaka złośliwego hodowanych na matryzeli. Podobnie działały fluwastatyna i ceriwastatyna w modelach linii komórkowej raka piersi, trzustki i jelita grubego. Pod wpływem lowastatyny stwierdzono osłabienie adhezji komórek białaczki szczurzej oraz mysich komórek mięsaka (F3II) i czerniaka (B16F10) do składników macierzy zewnętrznej (ECM) [4,14,20,26,31,57].

Prace wielu autorów świadczą o tym, że jednym z głównych mechanizmów przeciwnowotworowej aktywności statyn jest przeciwdziałanie powstawaniu nowych naczyń krwionośnych w obrębie nowotworu [40,58,84,98]. Najnowsze wyniki wskazują, że statyny działają angiostatycznie m.in. w wyniku modulacji ekspresji czynników pro- i antyangiogennych. Wykazano, że lowastatyna w połączeniu z TNF- $\alpha$  hamuje wytwarzanie VEGF w guzach mysich indukowanych *H-Ras* i w konsekwencji powstrzymuje angiogenezę nowotworową [58]. Co więcej, w hodowlach komórek raka jelita grubego zarówno ceriwastatyna jak i simwastatyna znacznie zmniejszały wydzielanie płytkowego czynnika wzrostu PDGF [98]. W innych badaniach statyny w skojarzeniu z bifosfonianem obniżały poziom ekspresji czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) i integryny  $\alpha\beta 3$ , co w następstwie osłabiało zdolność komórek nowotworowych do przerzutowania [40,84]. Liczne eksperymenty potwierdziły także działanie statyn na ekspresję receptorów insulinopodobnego czynnika wzrostowego IGF-1. Na uwagę zasługuje to, że nowotwory z nadekspresją IGF-1R były na ogół odporne na leczenie statynami. W przypadku nowotworów pozostających pod kontrolą parakrynnego mechanizmu działania IGF-1 (np.: rak jelita grubego, stercza, piersi), statyny podobnie jak tunikamycyna redukowały liczbę receptorów IGF-R i zmniejszały częstość przerzutów [58,59,106].

Wielu autorów stwierdziło, że statyny ingerują także w funkcje komórek odgrywających istotną rolę w procesie powstawania naczyń krwionośnych [23,26,63,68,97]. W większości przeprowadzonych doświadczeń, statyny wykazywały zdolność do hamowania proliferacji i migracji komórek śródbłonka naczyniowego [97]. Tylko w kilku badaniach związki te działały odwrotnie, tzn. stymulowały podziały komórek śródbłonka i angiogenezę [63]. Te odmienne kierunki działania statyn były najprawdopodobniej wynikiem różnic dotyczących zarówno pochodze-



nia i typu komórek endotelialnych, jak i rodzaju i dawki związku stosowanego w tych badaniach. Z danych eksperymentalnych wiadomo, że małe dawki ceriawstatyny i atorwastatyny w zakresie stężeń 0,005–0,01  $\mu\text{mol/L}$  pobudzają komórki śródbłonka naczyniowego do przemieszczania się i formowania naczyń włosowatych. Należy również dodać, że działanie proangiogenne było szczególnie nasilone w hodowlach komórek z obniżoną ekspresją kaweoliny 1 (białka unieczynnającego aktywność syntazy tlenu azotu – eNOS) [26]. Natomiast większe dawki statyn (0,05–1  $\mu\text{mol/L}$ ) powodują zwykle zahamowanie proliferacji komórek śródbłonka z powodu indukcji apoptozy i/lub redukcji czynników wzrostowych niezbędnych do tworzenia nowej sieci naczyń krwionośnych [68].

Badając wpływ statyn na komórki śródbłonka naczyniowego niejednokrotnie wykazano obniżenie wytwarzania endoteliny 1 (ET-1) oraz zmniejszenie ekspresji cząsteczek przylegania komórkowego ICAM-1 i selektyny E. Warto przy tym zaznaczyć, że spadek liczby ICAM-1 i selektyny E na powierzchni błony komórkowej utrudnia komórkom nowotworowym adhezję do ściany naczyń krwionośnych, a zatem blokuje jeden z wcześniejszych etapów złożonej kaskady przerzutowania [5,53,76]. Statyny obniżając ekspresję PECAM-1 i VCAM-1 na komórkach śródbłonka naczyniowego mogą przeciwdziałać rozprzestrzenianiu się nowotworów [11,14,83]. Co ciekawe, podczas doświadczeń wykonanych na ludzkich komórkach śródbłonka żyły pępowinowej (HUVEC), Feng i wsp. [23] wykazali zmiany ekspresji integryny  $\beta 4$  po inkubacji z atorwastatyną. Wzrost poziomu tego białka był sprzężony z zahamowaniem wzrostu naczyń oraz z nasileniem procesu apoptozy.

Istotne znaczenie w kontrolowaniu przerzutów nowotworowych przypisuje się też działaniu statyn na przepuszczalność i integralność naczyń krwionośnych. Dane literaturowe dostarczają dowodów na udział tych związków w indukcji ekspresji śródbłonkowych VE-kadheryn, białek uczestniczących w powstawaniu kontaktów międzykomórkowych. Występowanie dużej liczby tych cząsteczek zwiększa z kolei szczelność naczyń krwionośnych, ogranicza też intracelularną migrację komórek guza pierwotnego [16].

Także wskutek hamowania wytwarzania różnych cytokin m.in.: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, białka MIP-1 i MCP-1, statyny wywierają silny efekt antyangiogeny. Obecność ww. czynników w środowisku wzrostu guza prowadzi bowiem do stymulacji komórek śródbłonkowych do różnicowania i przestrzennej organizacji w nową sieć naczyniową oraz ułatwia komórkom nowotworowym przerzutowanie [53,78,84,104,106]. To, że statyny oddziałują na komponenty układu plazmina-plazminogen, dodatkowo świadczy o ich zdolności do blokowania tworzenia naczyń i agresywnego wzrostu nowotworu. Na modelu komórek przerzutującej linii raka piersi MDA-MB-237 udowodniono, że ceriawstatyna wywoływała znaczny spadek poziomu mRNA dla uPA, PAI-1 oraz uPAR. Obniżeniu poziomu powyższych transkryptów towarzyszyło obniżenie ekspresji ich produktów białkowych oraz osłabienie właściwości inwazyjnych badanych komórek. Stwierdzono także większą ekspresję mRNA inhibitora neowaskularyzacji TSP-2 oraz kadheryny 13 i Wnt-5a (głównych regulatorów inwazji). Wyniki te mogą po części wyjaśniać wpływ statyn na aktywność komórek śródbłonka i angiogenezę w warunkach *in vivo*.

U myszy bezgranicznych z ksenoprzeszczepem ludzkich komórek raka piersi MDA-MB-237, iniekcja ceriawstatyny bezpośrednio do tkanki guza znacząco redukowała gęstość jego naczyń krwionośnych [13,14]. W kilku innych badaniach statyny zakłócały interakcję LFA-1-ICAM-1, co również rzutowało na osłabienie właściwości adhezyjnych, lokomocyjnych i spadku potencjału inwazyjnego komórek różnych nowotworów [40,84].

W badaniach wielu typów nowotworów, statyny powodowały także wyraźne zmiany w organizacji cytoszkieletu komórkowego. Odpowiadały one za destabilizację filamentów aktynowych, zanikanie włókien naprężeniowych, a w dalszej kolejności za redukcję wypustek cytoplazmatycznych, zmianę morfologii, utratę ruchliwości i nabycie cech komórek apoptotycznych [13,20,32]. Posługując się modelami linii komórkowej raka piersi i glejaka złośliwego dowiedziono, że antyinwazyjne działanie statyn było następstwem zmian w fosforylacji i aktywacji kinaz białkowych wchodzących w skład szlaków transdukcji sygnałów: Rho/ROCK oraz Rho/FAK/Akt. Blok przepływu sygnałów na poziomie kinazy białkowej FAK i Akt był prawdopodobnie przyczyną zmian w aktywności czynników transkrypcyjnych AP-1,  $\beta$ -kateniny i NF- $\kappa$ B, pośredniczących w ekspresji genów podstawowych wieloetapowej kaskady przerzutowania [13,32].

Z obserwacji klinicznych wynika również, że statyny mają zdolność zatrzymywania przerzutów inwazyjnych guzów litych. W badaniach *in vivo* hamowały one wzrost takich nowotworów, jak czerniaka, wątroby, płuc i mózgu. U pacjentów z rakiem wątroby podawanie statyn powodowało znaczną redukcję masy guza i wydłużało czas przeżycia w grupie leczonych [33]. Dużą skuteczność tych związków udowodniono zwłaszcza w odniesieniu do szpiczaka mnogiego. W przypadku tego nowotworu, ważną rolę w powstrzymaniu progresji i ekspansji patologicznych komórek odgrywa hamujący wpływ statyn na uwalnianie niektórych cytokin prozapalnych, przede wszystkim IL-6, która stymuluje niekontrolowany wzrost klonu komórek szpiczaka, a poza tym jest czynnikiem proangiogenym [53,106]. Statyny w kokulturach komórek ludzkich linii szpiczaka wywołują w podścieliskim szpiku kostnego redukcję ekspresji cząsteczek powierzchniowych LFA-1 i VLA-4 i inaktywowały szlak przekazywania sygnałów GGPP/Rho/ROCK. Za pomocą wymienionych mechanizmów związki te hamowały przyleganie komórek i pokonywały mediowaną przez adhezję oporność wielolekową (CAM-DR). Wyniki te wskazują zatem na celowość stosowania statyn u pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym na chemioterapię [87]. Prowadzone obecnie badania kliniczne I/II fazy dowodzą, że stosowanie statyn jednocześnie z innymi chemioterapeutykami zdecydowanie zwiększa ich efekt leczniczy [22,42,67]. Wyniki innych badań prospektywnych ujawniły wpływ statyn stosowanych jako adiuwanty na znaczącą statystycznie poprawę przeżycia chorych z zaawansowanym rakiem wątroby. Obiecujące wydaje się także łączenie leków konwencjonalnych i statyn (np.: lowastatyna i paklitaksel czy simwastatyna i arabinozyd cytozyny) w leczeniu chorych z różnymi odmianami białaczki [67]. Pojawiły się też doniesienia dotyczące wzmożonego działania przeciwnowotworowego cisplatyny w terapii skojarzonej z lowastatyną. Feleszko i wsp. [22] na modelu mysiego czerniaka MmB16 dowiedli, że łączne działanie



cisplatyny i lowastatyny było znacznie lepsze niż każde z tych leków stosowanych oddzielnie. W badaniach *in vivo* zaobserwowano również synergizm działania lowastatyny z TNF- $\alpha$  oraz simwastatyny z N,N-bis (2-chloroetylo)-N-nitrozomocznikiem i interferonem  $\beta$ . Zadawające efekty leczenia statynami uzyskano zwłaszcza w leczeniu chorych z nowotworów nerki, trzustki, krwi, stercza, piersi i skóry [5,41,42,67]. Co więcej, w badaniach na chemiowrażliwych i opornych komórkach raka jelita grubego wykazano nasilenie działania antynowotworowego przy jednoczesnym stosowaniu ceriwastatyny i 5-fluorouracylu [101]. Niedawno odkryto, że statyny zwiększają wrażliwość różnych typów raków płaskonabłonkowych na cytostatyki nie tylko w wyniku redukcji ekspresji glikoproteiny P, ale również przez ich bezpośrednie działanie na receptory purynergiczne P2X7. Mistała i wsp. [62] na modelach ludzkich linii komórkowych raka płuc (A549) i raka wątroby (HepG2) wykazali, że atorwastatyna i prawastatyna modulując funkcjonowanie receptorów P2X7, obniżyły indukowaną insuliną aktywację kinazy Akt i jej efektoru GSG $\beta$ . Dalszym następstwem hamowania aktywności tej kinazy była śmierć komórek. Autorzy ci wskazują na nowy, niezależny od szlaku mewalonowego mechanizm działania statyn na komórki nowotworowe [62].

Najnowsze wyniki badań klinicznych z pięcioletnim stosowaniem statyn wykazały istotną (do 47%) redukcję ryzyka wystąpienia raka jelita grubego [5,34,39]. Inne dane epidemiologiczne ujawniły istotne korzyści ze stosowania statyn w leczeniu wspomagającym chemio- i radioterapię u chorych z nieinwazyjnym i przerzutowym rakiem odbytnicy. Odnotowano zahamowanie wzrostu guza pierwotnego, stabilizację choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia [34]. Zdarzenia molekularne pośredniczące w działaniu statyn w hamowaniu rozwoju i wzrostu raka jelita grubego pozostają nie do końca wyjaśnione. Przypuszcza się, że w pewnym stopniu są związane z białkiem BMP2 (bone morphogenetic protein). Szczegółowe badania molekularne wykonane na czterech liniach komórkowych raka jelita grubego z różną ekspresją białka Smad4 (centralnego efektoru w szlaku inicjowanym przez BMP2) wykaza-

ły zróżnicowaną wrażliwość na lowastatynę. Na podstawie tych doświadczeń stwierdzono, że tylko linie komórek pozbawionych aktywności białka Smad4 nie odpowiadały na działanie tego związku. Podobne wnioski wysunęli Kodach i wsp. [39], którzy zaobserwowali, że aktywacja szlaku BMP2 w komórkach z dzikim genem Smad 4 była przyczyną cytotoksyczności statyn i indukcji apoptozy.

Inano i wsp. [29] na modelu indukowanych promieniowaniem jonizującym guzów nowotworowych u szczurów wykazali chemioprewencyjne właściwości statyn. Stwierdzili oni również, że podawanie szczurom simwastatyny powstrzymywało stymulowane dwuetylosilbestrolem powstawanie fenotypu przerzutowego guzów litych. Ciekawych wyników dostarczyły także badania przeprowadzone na myszkach SCID, u których terapia atorwastatyną prowadziła do osłabienia potencjału przerzutowania komórek wszczepionej linii melanocytów A375M na skutek zahamowania prenylacji białek Rho C [41]. Inne badania wykazały dużą efektywność statyn u chorych na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego. Zwłaszcza podczas stosowania lowastatyny w dawkach 20 mg/dobę przez 14 dni (co 4 tygodnie) u pacjentów z nowotworami mózgu uzyskano wyraźną poprawę [51]. Również badania Knoxa i wsp. [38] wykazały, że 3-miesięczne stosowanie lowastatyny (7,5 mg/dobę) dawało prawie 23% pozytywnych odpowiedzi w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi oraz rakiem macicy. Wśród prac dotyczących przeciwnowotworowej aktywności statyn, pojawiły się też informacje (wprawdzie pochodzące z jednego badania), że związki te zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty i piersi [80].

Ze względu na rozbieżność danych klinicznych, zasadne jest prowadzenie dalszych badań prospektywnych weryfikujących zarówno efektywność, jak i działanie niepożądane statyn. Dokładne zrozumienie mechanizmów plejotropowego działania inhibitorów reduktazy 3-HMG-CoA z pewnością pozwoli klinicytom na opracowanie zarówno bardziej skutecznych, jak i bezpiecznych programów leczenia onkologicznego.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] 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
- [2] Alarcón J., Águila S., Arancibia-Avila P., Fuentes O., Zamorano-Ponce E., Hernandez M.: Production and purification of statins from *Pleurotus ostreatus* Basidiomycetes strains. *Zeitschrift für Naturforschung*, 2003; 58: 62–64
- [3] Alberts A.W.: Discovery, biochemistry and biology of lovastatin. *Am. J. Cardiol.*, 1988; 62: 10J–15J
- [4] Alonso D.F., Farina H.G., Skilton G., Gabri M.R., De Lorenzo M.S., Gomez D.E.: Reduction of mouse mammary tumor formation and metastasis by lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway of cholesterol synthesis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1998; 50: 83–93
- [5] Arnaud C., Brauersreuther V., Mach F.: Toward immunomodulatory and anti-inflammatory properties of statins. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2005; 15: 202–206
- [6] Bellosto S., Via D., Canavesi M., Pfister P., Fumagalli R., Paoletti R., Bernini F.: HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998; 18: 1671–1678
- [7] Brower V.: News of cancer and cholesterol: Studies elucidate anticancer mechanisms of statins. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003; 95: 844–846
- [8] Burda P., Aebi M.: The dolichol pathway of N-linked glycosylation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1999; 1426: 239–257
- [9] 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
- [10] Chang C., Werb Z.: The many faces of metalloproteinases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. *Trends Cell Biol.*, 2001; 11: S37–S43
- [11] Chapman-Shimshoni D., Yuklea M., Radnay J., Shapiro H., Lishner M.: Simvastatin induced apoptosis of B-CLL by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp. Hematol.*, 2003; 31: 779–783
- [12] Corsini A., Bellosto S., Baetta R., Fumagalli R., Paoletti R., Bernini F.: New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol. Therapeut.*, 1999; 84: 413–428
- [13] Denoyelle C., Albanese P., Uzan G., Hong L., Vannier J.P., Soria J., Soria C.: Molecular mechanism of the anti-cancer activity of crivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, on aggressive human breast cancer cells. *Cell Signal.*, 2003; 15: 327–338
- [14] Denoyelle C., Vasse M., Körner M., Mishal Z., Ganné F., Vannier J.P., Soria J., Soria C.: Crivastatin, 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

- [15] Dimitroulakos J., Ye L.Y., Benzaquen M., Moore M.J., Kamel-Reid S., Freedman M.H., Yeger H., Penn L.Z.: Differential sensitivity of various pediatric cancers and squamous cell carcinomas to lovastatin-induced apoptosis: therapeutic implications. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 158–167
- [16] Duncan R.E., El-Soheby A., Archer M.C.: Mevalonate promotes growth of tumors derived from human cancer cells *in vivo* and stimulates proliferation *in vitro* with enhanced cyclin-dependent kinase-2 activity. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 33079–33084
- [17] Duncan R.E., Lau D., EL-Soheby A., Archer M.C.: Geraniol and  $\beta$ -ionone inhibit proliferation, cell cycle progression, and cyclin-dependent kinase 2 activity in MCF-7 breast cancer cells independent of effects on HMG-CoA reductase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 2004; 68: 1739–1747
- [18] Endo A., Hasumi K., Negishi S.: Monacolins J and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber*. *J. Antibiot.*, 1985; 38: 420–422
- [19] Endo A., Kuroda M., Tsujita Y.: ML-236A, ML-236B and ML-236C, New inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Penicillium citrinum*. *J. Antibiot.*, 1976; 29: 1346–1348
- [20] 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
- [21] Feleszko W., Mynarczuk I., Nowis D.: Correspondence *in vitro* anti-tumor activity of cerivastatin, a novel and potent HMG-CoA reductase inhibitor. *Febs. Lett.*, 2001; 503: 219–220
- [22] Feleszko W., Zagożdżon R., Gołab J., Jakóbsiak M.: Potentiated antitumor effects of cisplatin and lovastatin against MmB16 melanoma in mice. *Eur. J. Cancer*, 1999; 34: 406–411
- [23] Feng C., Ye C., Liu X., Ma H., Li M.:  $\beta$ 4 integrin in statin-induced endothelial cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004; 323: 858–864
- [24] Fernandez C., Lobo M., Gomez-Coronado D., Lasuncion M.A.: Cholesterol is essential for mitosis progression and its deficiency induces poliploid cell formation. *Exp. Cell. Res.*, 2004; 300: 109–120
- [25] Fromigue O., Hay E., Modrowski D., Bouvet S., Jacquet A., Auburger P., Marie P.J.: RhoA GTPase inactivation by statins induces osteosarcoma cell apoptosis by inhibition p42/p44-MAPKs-Bcl-2 signaling independently of BMP-2 and cell differentiation. *Cell Death Differ.*, 2006; 13: 1845–1856
- [26] Graaf M.R., Richel D.J., Van Noorden C.J., Guchelaar H.J.: Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 2004; 30: 609–641
- [27] Hohl R., Larson R.A., Mannickarottu V., Yachnin S.: Inhibition of hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase activity induces a paradoxical increase in DNA synthesis in myeloid leukemia cells. *Blood*, 1991; 77: 1064–1070
- [28] Holmberg M., Sandberg C., Nygren P., Larsson R.: Effects of lovastatin on a human myeloma cell line: increased sensitivity of a multi-drug-resistant subline that expresses the 170 kDa P-glycoprotein. *Anti-Cancer Drug*, 1994; 5: 598–600
- [29] Inano H., Suzuki K., Onoda M., Wakabayashi K.: Anti-carcinogenic activity of simvastatin during the promotion phase of radiation-induced mammary tumorigenesis of rats. *Carcinogenesis.*, 1997; 18: 1723–1727
- [30] Jakóbsiak M., Bruno S., Skierski J.S., Darzynkiewicz Z.: Cell cycle-specific effects of lovastatin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 3628
- [31] Jani J.P., Specht S., Stemmler N., Blanock K., Singh S.V., Gupta V., Katoh A.: Metastasis of B16F10 mouse melanoma inhibited by lovastatin, an inhibitor of cholesterol biosynthesis. *Invasion Metastasis*, 1993; 13: 314–324
- [32] Jones K.D., Couldwell W.T., Hinton D.R., Su Y., He S., Anker L., Law R.E.: Lovastatin induces growth inhibition and apoptosis in human malignant glioma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 205: 1681–1687
- [33] Kamat A.M., Nelkin G.M. Atorvastatin: a potential chemopreventive agent in bladder cancer. *Urology*, 2005; 66: 1209–1212
- [34] Katz M.S., Minsky B.D., Saltz L.B., Riedel E., Chessin D.B., Guillem J.G.: 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
- [35] Keyomarsi K., Sandoval L., Band V., Pardee A.B.: Synchronization of tumor and normal cells from G1 to multiple cell cycles by lovastatin. *Cancer Res.*, 1991; 51: 3602–3609
- [36] Kim J.S., Pirnia F., Choi Y.H., Nguyen P.M., Knepper B., Tsokos M., Schulte T.W., Birrer M.J., Blagosklonny M.V., Schaefer O., Mushinski J.F., Trepel J.B.: 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
- [37] Kimura K., Komagata D., Murakawa S., Endo A.: Biosynthesis of monacolins: conversion of monacolin J to monacolin K (mevinolin). *J. Antibiot.*, 1990; 43: 1621–1622
- [38] Knox J.J., Siu L.L., Chen E., Dimitroulakos J., Kamel-Reid S., Moore M.J., Chin S., Irish J., LaFramboise S., Oza A.M.: 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
- [39] 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
- [40] Konstantinopolous P.A., Papavassiliou A.G.: Multilevel modulation of mevalonate and protein-prenylation circuitries as a novel strategy for anticancer therapy. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006; 28: 6–13
- [41] Kooman E.R., Joesse A., Herings R.M., Casparie M.K., Bergman W., Nijsten T., Guchelaar H.J.: Is statin use association with a reduced incidence, a reduced Breslow thickness or delayed metastasis of melanoma of the skin? *Eur. J. Cancer*, 2007; 43: 2580–2589
- [42] Koyuturk M., Ersoz M., Altioek N.: Simvastatin induces proliferation inhibition and apoptosis in C6 glioma cells via c-jun N-terminal kinase. *Neurosci. Lett.*, 2004; 370: 212–217
- [43] Kumar B., Cole W.C., Prasad K.N.: Alpha tocopheryl succinate, retinoic acid and polar carotenoids enhanced the growth-inhibitory effect of a cholesterol-lowering drug on immortalized and transformed nerve cells in culture. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2001; 20: 628–636
- [44] Lamprecht J., Wójcik C., Jakóbsiak M., Stoehr M., Schrorter D., Paweletz N.: Lovastatin induces mitotic abnormalities in various cell lines. *Cell Biol. Int.*, 1999; 23: 51–60
- [45] Laws P.E., Spark J.L., Cowled P.A., Fitridge R.A.: The role of statins in vascular disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2004; 27: 6–16
- [46] Lee J., Lee I., Park C., Kang W.K.: Lovastatin-induced Rho A modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 339: 748–754
- [47] Lev S., Gilburd B., Lahat N., Shoenfeld Y.: Prevention of tumor spread by matrix metalloproteinase-9 inhibition: old drugs, new concept. *Eur. J. Intern. Med.*, 2002; 13: 101–103
- [48] 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
- [49] Li H.Y., Appelbaum F.R., Willman C.L., Zager R.A. and Banker D.E.: Cholesterol modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses. *Blood*, 2003; 101: 3628–3634
- [50] Liekens S., Clercq E., Neyts J.: Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem. Pharmacol.*, 2001; 61: 253–270
- [51] López-Aguilar E., Sepúlveda-Vildósola A.C., Rivera Márquez H., Cerecedo-Díaz F., Valdez-Sánchez M., Villasis-Keever M.A.: Security and maximal tolerated doses of fluvastatin in pediatric cancer patients. *Arch. Med. Res.*, 1998; 16: 128–131
- [52] Luan Z., Chase A.J., Newby A.C.: 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
- [53] Mach F.: Statins as immunomodulators. *Transpl. Immunol.*, 2002; 9: 197–200
- [54] Manzoni M., Bergomi S., Cavazzoni V.: Production of statins by filamentous fungi. *Biotechnol. Lett.*, 1999; 21: 253–257
- [55] Manzoni M., Rollini M.: Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2002; 58: 555–564
- [56] Marcelli M., Cunningham G.R., Haidacher S.J., Padayatty S.J., Sturgis L., Kagan C., Denner L.: Caspase-7 is activated during lovastatin-induced apoptosis of the prostate cancer cell line LNCaP. *Cancer Res.*, 1998; 58: 76–83
- [57] Matar P., Rozados V.R., Binda M.M., Roggero E.A., Bonfil R.D., Scharovsky O.G.: Inhibitory effect of Lovastatin on spontaneous metastases derived from a rat lymphoma. *Clin. Exp. Metastasis*, 1999; 17: 19–25

- [58] McCarty M.F.: 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
- [59] McCarty M.F.: Current prospects for controlling cancer growth with non-cytotoxic agents – nutrients, phytochemicals herbal extracts, and available drugs. *Med. Hypotheses*, 2001; 56: 137–154
- [60] Mehta N., Hordines J., Volpe C., Doerr R., Cohen S.A.: Cellular effects of hypercholesterolemia in modulation of cancer growth and metastasis: a review of the evidence. *Surg. Oncol.*, 1997; 6: 179–185
- [61] Merajver S.D., Usmani S.Z.: Multifaceted role of Rho proteins in angiogenesis. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2005; 10: 291–298
- [62] Mistafa O., Högberg J., Stenius U.: Statins and ATP regulate nuclear pAkt via the P2X7 purinergic receptor in epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008; 365: 131–136
- [63] Miura S., Matsuo Y., Saku K.: Simvastatin suppresses coronary artery endothelial tube formation by disrupting Ras/Raf/ERK. *Atherosclerosis*, 2004; 175: 235–243
- [64] Moghadasian M.H.: Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci.*, 1999; 65: 1329–1337
- [65] Morris T.J., Palm S.L., Furcht L.T., Buchwald H.: The effect of lovastatin on [3H] thymidine uptake in HTC-4 and LLC-L1 tumor cells. *J. Surg. Res.*, 1996; 61: 367–372
- [66] Moyad M.A.: Why a statin and/or another proven heart healthy agent should be utilized in the next major cancer chemoprevention trial: part II. *Urol. Oncol.*, 2004; 22: 472–477
- [67] Moyad M.A., Merrick G.S., Gregory S., Mark A.: Statins and cholesterol lowering after a cancer diagnosis: Why not? *Urol Oncol.* 2005; 23: 49–55
- [68] Mueck A.O., Seeger H., Wallwiener D.Z.: Effect of statins combined with estradiol on the proliferation of human receptor-positive and receptor-negative breast cancer cells. *Menopause*, 2003; 10: 332–336
- [69] Müller C., Bockhorn A.G., Klusmeier S., Kiehl M., Roeder C., Kalthoff H., Koch O.M.: Lovastatin inhibits proliferation of pancreatic cancer cell lines with mutant as well as with wild-type K-ras oncogene but has different effects on protein phosphorylation and induction of apoptosis. *Int. J. Oncol.*, 1998; 12: 717–723
- [70] Murray S.S., Tu K.N., Young K.L., Murray E.J.: The effects of lovastatin on proteasome activities in highly purified rabbit 20 S proteasome preparations and mouse MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Metabolism*. 2002; 51: 1153–1160
- [71] Nagase H.: Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol. Chem.*, 1997; 378: 151–160
- [72] Nagase H., Woessner J.F.: Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 21491–21494
- [73] Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L., Matrisian L.M.: Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J. Clin. Oncol.*, 2000; 18: 1135–1149
- [74] 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
- [75] 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: 2023–2029
- [76] Nübel T., Dippold W., Kleinert H., Kaina B., Fritz G.: Lovastatin inhibits rho regulated expression of E selectin by TNF  $\alpha$  and attenuates tumor cell adhesion. *FASEB J.*, 2004; 18: 140–142
- [77] Okopień B.: Nowe spojrzenia na plejotropowe efekty działania statyn. *Czynnik Ryzyka*, 2003; 2–4: 5–13
- [78] Otsuki T., Sakaguchi H., Hatayama T., Fujii T., Tsujioka T., Sugihara T., Takata A., Hyodoh F., Eto M.: Effects of an HMG-CoA reductase inhibitor, simvastatin on human myeloma cells. *Oncol. Rep.*, 2004; 11: 1053–1058
- [79] Pérez-Sala D., Mollinedo F.: Inhibition of isoprenoid biosynthesis induces apoptosis in human promyelocytic HL-60 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994; 199: 1209–1215
- [80] Platz E.A., Leitzmann M.F., Visvanathan K.R., Rimm E.B., Stampfer M.J., Willett W.C., Giovannucci E.: Statin drugs and risk of advanced prostate cancer (PC). *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006; 98: 1819–1825
- [81] Quesney-Huneus V., Wiley M.H., Siperstein M.D.: Essential role for mevalonate synthesis in DNA replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1979; 76: 5056–5060
- [82] 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
- [83] Rasmussen L.M., Hansen P.R., Nabipour M.T., Olesen P., Kristiansen M.T., Ledet T.: Diverse effects of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase on the expression of VCAM-1 and E-selectin in endothelial cells. *Biochem. J.*, 2001; 360: 363–370
- [84] Rezaie-Majd A., Prager G.W., Bucek R.A., Scherthner G.H., Maca T., Kress H., Valent P., Binder B.R., Minar E., Baghestanian M.: Simvastatin reduces the expression of adhesion molecules in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 397–403
- [85] Ridley A.J.: The GTP-binding Protein Rho. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1997; 29: 1225–1229
- [86] 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
- [87] Schmidmaier R., Baumann P., Simsek M., Dayyani F., Emmerich B., Mienhardt G.: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin overcome cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma by geranylgeranylation of Rho protein and activation of Rho kinase. *Blood*, 2004; 104: 1825–1832
- [88] 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
- [89] Shipman C.M., Croucher P.I., Russel R.G., Helfrich M.H., Rogers M.J.: The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells *in vitro* inhibiting the mevalonate pathway. *Cancer Res.*, 1998; 58: 5294–5297
- [90] Silvestris D.L., Cafforio P., Tucci M., del Prete A., Dammacco F.: VEINCTR-N, an immunogenic epitope of Fas (CD95/APO-1), and soluble Fas enhance T-cell apoptosis *in vitro*. II. Functional analysis and possible implications in HIV-1 disease. *Mol. Med.*, 2000; 6: 509–526
- [91] Sleijfer S., Van der Gaast A., Planting A.S., Stoter G., Verweij J.: The potential of statins as part of anti-cancer treatment. *Eur. J. Cancer*, 2005; 41: 516–522
- [92] Sutter A.P., Maaser K., Höpfner M., Höpfner A., Schuppan D., Scherübl H.: Cell cycle arrest and apoptosis induction in hepatocellular carcinoma cells by HMG-CoA reductase inhibitors. Synergistic antiproliferative action with ligands of the peripheral benzodiazepine receptor. *J. Hepatol.*, 2005; 43: 808–816
- [93] Toledano J.E., Partridge N.C.: Statins: Not just for cholesterol? *Trends Endocrinol. Metab.*, 2000; 11: 255–256
- [94] van de Donk N.W., Kamphuis M.M., van Kessel B., Lokhorst H.M., Bloem A.C.: Inhibition of protein geranylgeranylation induces apoptosis in myeloma plasma cells by reducing Mcl-1 protein levels. *Blood*, 2003; 102: 3354–3362
- [95] Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson C.T.: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35: 1–10
- [96] Velho J.A., Okanobo H., Degasperis G.R., Matsumoto M.Y., Alberici L.C., Cusso R.D., Oliveira H.C., Vercesi A.E.: Statins induce calcium-dependent mitochondrial permeability transition. *Toxicology*, 2006; 219: 124–132
- [97] Vincent L., Chen W., Hong L., Mirshahi F., Mishal Z., Mirshahi Khorassani T., Vannier J.P., Soria J., Soria C.: Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett.*, 2001; 495: 159–166
- [98] Walter A., Reuter C., Fraunberger P., Seidel D., Walli A.K.: Hypocholesterolemia in cancer. *Arteriosclerosis*, 2000; 151: 319
- [99] 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
- [100] Wang M., Xie Y., Girnita L., Nilsson G., Dricu A., Wejde J., Larsson O.: Regulatory role of mevalonate and N-linked glycosylation in proliferation and expression of the EWS/FLI-1 fusion protein in ewing's sarcoma cells. *Exp. Cell Res.*, 1999; 248: 38–46
- [101] Wang W., Collie-Duguid E., Cassidy J.: Cerivastatin enhances cytotoxicity of 5-fluorouracil on chemosensitive and resistant colorectal cancer cell lines. *FEBS Lett.*, 2002; 531: 415–420

- [102] Wang W., Macaulay R.J.: Mevalonate prevents lovastatin-induced apoptosis in medulloblastoma cell lines. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1999; 26: 305–310
- [103] Weber W.: Drug firm withdraws statins from the market. *Lancet*, 2001; 358: 568
- [104] Weitz-Schmidt G.: Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002; 23: 482–486
- [105] Wong B., Lumma W.C., Smith A.M., Sisko J.T., Wright S.D., Cai T.Q.: Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase 9 by inhibiting geranylgeranylation. *J. Leukoc. Biol.*, 2001; 69: 959–962
- [106] Wong W., Dimitroulakos J., Minden M.D., Penn L.Z.: HMG-CoA reductase inhibitors and malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia*, 2002; 16: 508–519
- [107] 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
- [108] Wójcik C., Bury M., Stoklosa T., Giermasz A., Feleszko W., Młynarczuk I., Pleban E., Basak G., Omura S., Jakóbsiak M.: Lovastatin and simvastatin are modulators of the proteasome. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2000; 32: 957–965
- [109] Xia Z., Tan M.M., Wong W.W., Dimitroulakos J., Minden M.D., Penn L.Z.: Blocking protein geranylgeranylation is essential for lovastatin-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells. *Leukemia*, 2001; 15: 1398–1407
- [110] Zhong W.B., Wang C.Y., Chang T.C., Lee W.S.: Lovastatin induces apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells via inhibition of protein geranylgeranylation and *de novo* protein synthesis. *Endocrinology*, 2003; 14: 3852–3859