

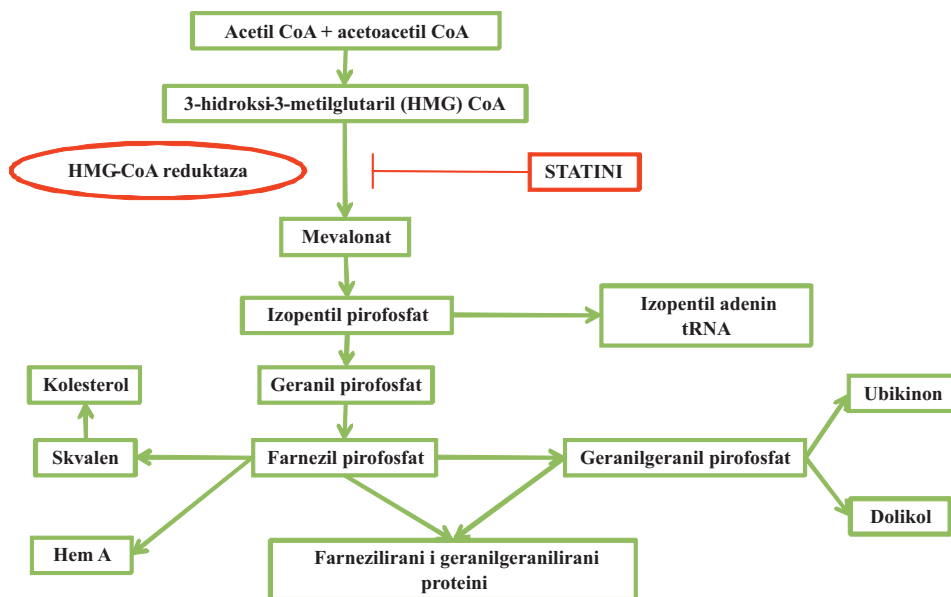
Statini u prevenciji i liječenju zloćudnih bolesti

HRVOJE RIMAC i BRANKA ZORC

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

UVOD

Statini su hipolipemici, inhibitori 3-hidroksi-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktaze, enzima uključenog u prvi korak mevalonatnog puta. Mevalonatni put je važan metabolički put koji opskrbljuje stanice bioaktivnim spojevima koji su presudni za mnogobrojne stanične procese. Konačni produkti mevalonatnog puta uključuju sterolne izoprenoide (poput kolesterola) i nesterolne izoprenoide, poput dolikola, hem-A, izopentil tRNA i ubikinona (slika 1.).



Slika 1. Mevalonatni put i produkti na koje utječe HMG-CoA reduktaza

Statini su strukturni analozi HMG-CoA. Skupinu statina čini nekoliko lijekova: lovastatin, simvastatin, mevastatin, fluvastatin, pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin i cerivastatin (povučen s tržišta 2001. godine). Svi statini, osim pravastatina, vrlo su lipofilni, a najlipofilniji su cerivastatin, atorvastatin i lovastatin.

Statini spadaju u najpropisivanije lijekove u svijetu. Snizuju koncentraciju kolesterola u krvi pa time smanjuju rizik infarkta miokarda, ishemičkog infarkta i razvoja periferne arterijske bolesti (1, 2). U posljednje vrijeme sve je veće zanimanje za učinke statina neovisne o sintezi kolesterola. Eksperimentalna i klinička ispitivanja pokazala su da statini poboljšavaju funkciju endotela i/ili stabiliziraju aterosklerotski plak, ispoljavaju protuupalni, imunomodulatorni i neuroprotektivni učinak (smanjuju rizik demencije), imaju pozitivni učinak na metabolizam kostiju i usporavaju napredovanje kroničnih bolesti bubrega (1, 3). Ti pleiotropni učinci mogu biti objašnjeni činjenicom da statini, osim sinteze kolesterola, inhibiraju i sintezu velikog broja drugih metabolita, posebice izoprenoida, koji služe kao supstrati u posttranskripcijskim modifikacijama mnogih proteina (1, 4). U ovom članku opisani su antitumorski učinci statina.

Antitumorski učinci statina u uvjetima *in vitro*

Brojna *in vitro* istraživanja pokazala su da statini imaju antitumorski učinak na tumorske stanične linije leukemije i solidnih tumora različitih organa. Taj je učinak uglavnom posljedica supresije proliferacije i indukcije apoptoze (1, 4), a pokazuju ga samo lipofilni statini (hidrofilni pravastatin ne pokazuje nikakav antitumorski učinak). Fluvastatin, lovastatin i simvastatin imaju antitumorski učinak na tumorske stanice jajnika, svi statini osim pravastatina na stanice melanoma, dok cerivastatin, lovastatin, atorvastatin i simvastatin na stanične linije akutne mijeloične leukemije (AML). Stanice mijeloma najosjetljivije su na cerivastatin, deset puta manje na fluvastatin i lovastatin i slabo osjetljive na atorvastatin. Uočene razlike u antitumorskom potencijalu mogu se objasniti različitim fizikalno-kemijskim svojstvima; prvenstveno različitom lipofilnošću koja utječe na sposobnost prolaska lijekova kroz stanične membrane (1, 4).

Važno je istaknuti da je učinak statina različit na različite vrste tumorskih stanica. Tako je lovastatin citotoksičan na stanice AML-a i neuroblastoma, a nedjelotvoran na normalne stanice koštane srži, dok u stanicama dobivenih iz juvenilne mijelomonocitne leukemije, pedijatrijskih solidnih tumora (meduloblastoma i rabdosarkoma), koriokarcinoma i planocelularnog karcinoma grlića maternice, glave i vrata inducira apoptozu (5). Fluvastatin i simvastatin inhibiraju proliferaciju stanica ljudskog adenokarcinoma dojke, a na normalne epitelne stanice uopće nemaju učinak. Ispitivanja su pokazala da simvastatin, pravastatin, mevastatin i lovastatin ne inhibiraju proliferaciju normalnih ljudskih embrionalnih matičnih stanica. No, statini mogu inducirati apoptozu u stanicama glatkih mišića, što uzrokuje nuspojave, ali može biti i korisno u liječenju restenoza nakon angioplastike (1).

Statini i rizik karcinoma

U ranim 1990-im godinama prvi je put uočena povezanost između terapije smanjivanja lipida i rizika karcinoma. U pokusima na životinjama uočeno je da lovastatin povećava incidenciju hepatocelularnog karcinoma i karcinoma pluća (6), dok je simvastatin inducirao hipertrofiju štitne žlijezde i folikularne adenome u štakora (7). Kasnije je utvrđeno da pravastatin povećava rizik neoplazmi štitne žlijezde i želučanih polipa u glodavaca (8, 9). No, karcinogeneza povezana s primjenom statina bila je inducirana dozama koje su puno veće od terapijskih doza u liječenju hiperkolesterolemije. U niskim dozama lovastatin nije imao karcinogeni učinak na pse, štakore i majmune (6), dok su pravastatin i simvastatin suprimirali inducirani karcinom kolona kod miševa (10).

U većini kliničkih istraživanja, niske ili smanjene razine kolesterola u krvi nisu povezane s većom incidencijom karcinoma, ali je u nekim istraživanja uočena tendencija povećanja rizika raka dojke, kolorektalnog karcinoma, raka pluća, mjehura, kože i hepatocelularnog karcinoma. Ta je činjenica povezana s tendencijom nekih vrsta karcinoma da smanjuju razinu LDL kolesterola (11), što je naročito izraženo kod hepatocelularnog karcinoma – njegov rast izrazito je ovisan o kolesterolu i u staničnoj membrani stanica tog karcinoma kolesterol se nalazi u značajno većoj količini nego u normalnim stanicama (12).

Nasuprot tome, druga istraživanja pokazala su da statini mogu do 50 % prevenirati određena maligna oboljenja (karcinom dojke, gastrointestinalnog sustava, prostate, pluća, slezene, mjehura, bubrega, jetre, melanoma i hematoloških malignih oboljenja) te da je opći rizik karcinoma smanjen za 20–30 % (13, 14). U pacijenata koji su koristili fibrate i anion-izmjenjivače smole za smanjivanje razine kolesterola takve poveznice nisu pronađene (14–16). Isto tako, utvrđeno je da neliječena hiperlipidemija sama po sebi povećava rizik karcinoma kolona, prostate i mjehura (17). Uočena nedosljednost u rezultatima ne čudi ako se uzme u obzir da su u istraživanjima korišteni različiti statini, u različitim dozama, na različitim tipovima karcinoma. Poteškoću u procjeni utjecaja statina na prevenciju karcinoma otežava i činjenica da pacijenti koji koriste statine općenito vode zdraviji život (pravilnija prehrana, pojačana fizička aktivnost, apstinencija od pušenja), što također smanjuje rizik pojave karcinoma (18).

Statini i liječenje karcinoma

Razmatrana je i mogućnost monoterapije karcinoma statinima, iako za opravdanost takve terapije ne postoji dovoljan broj kliničkih istraživanja. Tako je zabilježen blagi učinak lovastatina u pacijenta s anaplastičnim astrocitomom te dvostruko veća stopa preživljavanja pacijenata tretiranih pravastatinom u odnosu na kontrolnu skupinu kod osoba oboljelih od hepatocelularnog karcinoma i karcinoma rektuma (1, 4). Postoji i veliki broj istraživanja u kojima se došlo do suprotnih rezultata: simvastatin

nije imao značajni utjecaj na tijek kronične limfatične leukemije, lovastatin na rezistentni ili metastatski planocelularni karcinom glave i vrata i uznapredovali karcinom želuca (iako se kod jednog pacijenta bolest uspjela stabilizirati), pravastatin na hepatocelularni karcinom, kao što ni fluvastatin nije pokazao nikakve značajne promjene u pedijatrijskih bolesnika. Rezultati upućuju da se antitumorski učinci statina uočeni u *in vitro* uvjetima ne mogu nužno ekstrapolirati na kliničke slučajeve (1, 4).

Mnogobrojni faktori mogu utjecati na razlike između pretkliničkih i kliničkih rezultata. Važno je uočiti da su koncentracije statina potrebne za inhibiciju stanične proliferacije *in vitro* i do 100 puta više od klinički korištenih doza u liječenju hiperkolesterolemije. Za postizanje tako visokih koncentracija statina u plazmi morale bi se primijeniti znatno više doze. No, u rijetkim kliničkim ispitivanjima u kojima su takve doze i bile primjenjivane, opet nisu dobiveni uvjerljivi rezultati: dnevne doze od 40–80 mg pravastatina nisu imale utjecaja kod pacijenata s hepatocelularnim karcinomom, kao što ni doze od 35 mg/kg po danu nisu inducirale odgovor u pacijenata s tumorom želuca. Nadalje, doze u rasponu od 2–45 mg/kg po danu lovastatina u slučaju različitih tipova karcinoma i 20–30 mg/kg po danu u slučaju tumora mozga imale su tek skromne učinke. No, doze od 40 mg pravastatina značajno su poboljšale stopu preživljavanja pacijenata s hepatocelularnim karcinomom. Važno je napomenuti da je u tim istraživanjima broj pacijenata bio ograničen, stadij bolesti uznapredovao, a prosječno preživljavanje pacijenata kratko – svi ti faktori mogli su utjecati na statističku snagu istraživanja (1).

Za inhibiciju proliferacije i povećanu apoptozu tumorskih stanica potrebne su visoke doze statina, pri kojima su i nuspojave statina mnogo jače (miopatija, rabdomioliza i hepatotoksičnost) pa je upotreba statina u monoterapiji karcinoma, posebice solidnih tumora, znatno ograničena, ako ne i nemoguća.

Statini u kombinacijama s drugim antitumorskim lijekovima

Istraživanja u kojima su statini primjenjivani uz standardne antitumorske lijekove ukazala su na sinergističke učinke. Blagotvorni učinak kombinacije statina i antraciklina uočen je na tumorskim stanicama miša i na miševima *in vivo*, a slični su rezultati dobiveni i na ljudskim tumorskim staničnim linijama (19). Pokazalo se da statini pojačavaju učinak cisplatina, antraciklina, paklitaksela, 5-fluorouracila, etopozida i melfalana, s malim brojem iznimaka. Također je važno spomenuti da cerivastatin povećava citotoksičnost 5-fluorouracila i kod kemo-osjetljivih i kemo-otpornih stanica kolorektalnog karcinoma (20). Statini također potenciraju i učinke celekoksiba, gefitiniba, cetuksimaba i sorafeniba. No, aktivnost rituksimaba je smanjena u prisutstvu statina (1).

Osim što pojačavaju učinke citostatika, pokazalo se da statini zaštićuju ljudske endotelne stanice od geno- i citotoksičnih učinaka antitumorskih lijekova doksorubicina i etopozida: lovastatin pojačava antitumorsko djelovanje doksorubicina i smanjuje

njegovu kardiotskičnost te smanjuje incidenciju oštećenja srčanog tkiva. Simvastatin smanjuje oštećenja bubrega i jetre i čuva njihove funkcije sprječavajući lipidnu peroksidaciju i tkivnu fibrozu očuvanjem razine glutationa i supresijom infiltracije neutrofila (1, 4).

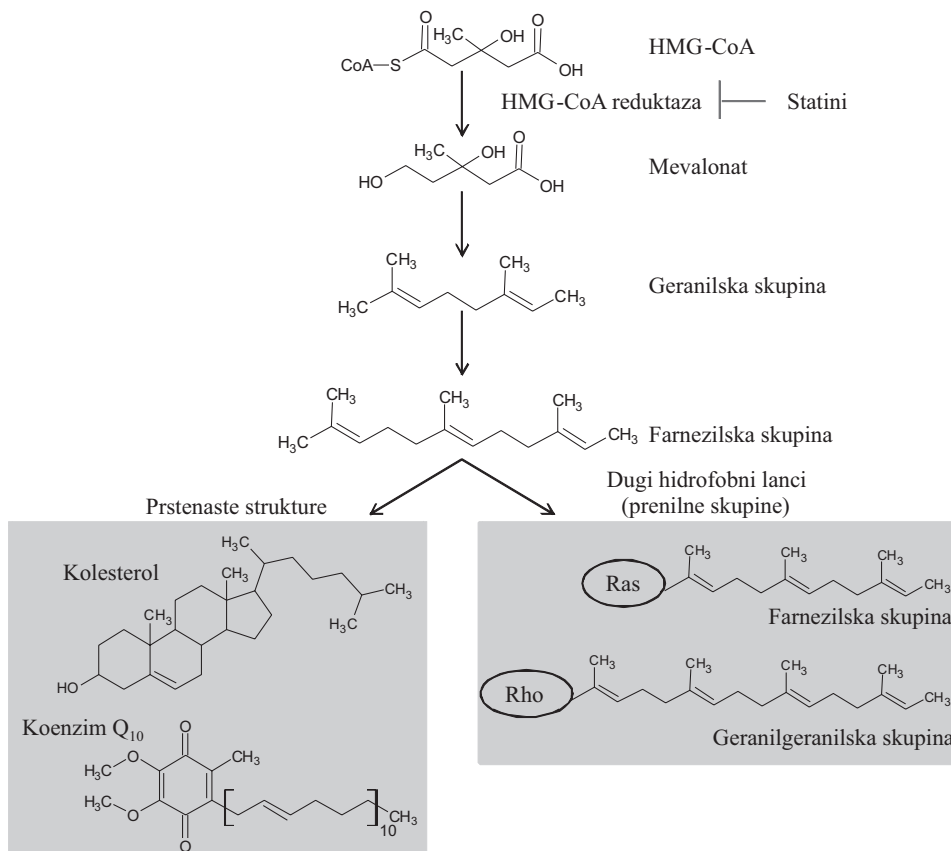
S obzirom da su pretklinička istraživanja uglavnom pokazala da statini pojačavaju učinkovitost antitumorskih lijekova, morala se ispitati i njihova moguća klinička korist. I u ovom slučaju, rezultati kliničkih istraživanja su proturječni. Pravastatin je značajno povećao preživljavanje pacijenata s hepatocelularnim karcinomom ako je primjenjivan istodobno s doksorubicinom i 5-fluorouracilom te pacijenata s AML u kombinaciji s darubicinom i citarabinom. Fluvastatin je značajno smanjio veličinu tumora i povećao preživljavanje djece s tumorom moždanih matičnih stanica u kombinaciji i talidomidom, karboplatinom i vinkristinom. Simvastatin je također, pokazao obećavajuće učinke u kombinaciji s 5-fluorouracilom, irinotekanom i leukovorinom u pacijenata s metastatskim kolorektalnim karcinomom. S druge strane, simvastatin nije povećao preživljavanje pacijenata s karcinomom malih stanica pluća u kombinaciji s irinotekanom i cisplatinom, a pravastatin u kombinaciji s epirubicinom, cisplatinom i kapecitabinom nije utjecao na ishod bolesti u pacijenata s uznapredovalim karcinomom želuca (1, 4).

Iz navedenog se može zaključiti da statini u kombinaciji s antitumorskim lijekovima imaju aditivne ili sinergističke rezultate, uz neke iznimke, te da smanjuju kardiotskičnost, nefrotoksičnost i hepatotoksičnost citostatika. No, zbog nedovoljnog broja kliničkih istraživanja, ne mogu se donijeti pouzdani zaključci.

Mehanizam antitumorskih učinaka statina

Inhibicija HMG-CoA reduktaze statinima dovodi do smanjene razine mevalonata i daljnjih produkata koji iz njega nastaju, uključujući kolesterol, ubikinon, dopikol i najvažnije, smanjene razine izoprenoidnih intermedijera geranilgeranil pirofosfata (GGPP) i farnezil pirofosfata (FPP) (slika 2.). GGPP i FPP, poznati pod zajedničkim imenom izoprenoidi, vežu se za više važnih proteina, uključujući i male GTP-vezujuće Ras i Rho proteine (slika 2.). Prenilacija proteina olakšava njihovu translokaciju iz citosola u membranu, potpomažući protein-proteinske i protein-membranske interakcije i regulirajući funkcije proteina (1, 4).

Činjenica da je onkogen Ras mutiran u 30 % karcinoma (21) i da aktivirane Ras i Rho GTP-aze ulaze u interakciju s velikim brojem efektorskih molekula koje igraju važnu ulogu u staničnim signalnim putevima uključenih u pojavu i razvoj karcinoma, poput integriteta membrane, stanične adhezije i motiliteta, remodeliranja citoskeleta, staničnog signaliziranja, kontrole staničnog ciklusa, preživljavanja, transformacije, angiogeneze, fagocitoze, endocitoze, oksidativnog stresa i staničnog odgovora na genotoksični stres. Statini smanjuju dostupnost izoprenoidnih prekursora i smanjuju izoprenilaciju Ras i Rho proteina, a time remete i njihovu funkciju (22).



Slika 2. Vežanje geranilske i farnezijske skupine na stanične sastavnice (prilagođeno ref. 9).

Antitumorski učinci statina povezani su sa zaustavljanjem staničnog ciklusa, indukcijom apoptoze, smanjivanjem potencijala za stvaranjem metastaza, inhibicijom angiogeneze i diferencijacije tumora. S obzirom da statini ne utječu na transkripciju onkogena, može se pretpostaviti da preveniraju ekspresiju onkogenog fenotipa: vjerojatnije je da statini usporavaju razvoj karcinoma nego da sprječavaju njegovu inicijaciju (14, 16, 23).

SAŽETAK

Statini su inhibitori 3-hidroksi-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktaze. Snižuju koncentraciju kolesterola u krvi, preveniraju kardiovaskularne bolesti i spadaju u jedne od najpropisivanijih lijekova na svijetu. U posljednje vrijeme ispituje se i njihova učinkovitost u terapiji karcinoma. Istraživanja su pokazala da statini inhibiraju stanični rast *in vitro* i imaju proapoptotske, antiinvazivne, antiangiogene učinke u

neoplastičnim stanicama različitog podrijetla. Pretklinička istraživanja su uglavnom pokazala da statini u kombinaciji s antitumorskim lijekovima imaju aditivne ili sinergističke rezultate, uz neke iznimke, te da smanjuju kardiotsičnost, nefrotoksičnost i hepatotoksičnost citostatika. No, klinička ispitivanja daju proturječne rezultate te je za potvrdu učinkovitosti statina u terapiji karcinoma potrebno provesti dodatna istraživanja uz standardizaciju protokola s obzirom na vrstu statina, dozu, režim doziranja i trajanje praćenja pacijenata.

Statins in prevention and treatment of malignant diseases

by H. Rimac and B. Zorc

Abstract

Statins are 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors, which lower cholesterol concentration in blood, prevent cardiovascular diseases and are one of the most prescribed drugs in the world. In recent years an increase in research aiming to clarify their mechanisms of action which are not related to lowering cholesterol levels in blood is evident because experimental and clinical data show that some of the cholesterol-independent „pleiotropic« effects can be useful in different diseases, including cancer. Extensive research have shown that statins inhibit cell growth and have proapoptotic, antiinvasive, antiangiogenic and pro-differentiation effects in neoplastic cells of different origins. These strong *in vitro* effects have encouraged great efforts in order to determine their efficacy in prevention and cancer treatment.

Despite numerous clinical trials and observational studies, evidence for statin efficacy in cancer prevention are still contradictory, while for a conformation of their efficacy as a part of a combined therapy it is necessary to conduct additional research.

1. Osmak M. Statins and cancer: Current and future prospects. *Cancer Lett.* 2012; 324: 1–12.
2. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014; 88:3–11.
3. Grover HS, Luthra S, Maroo S. Are statins really wonder drugs? *J Formos Med Assoc.* 2014; 13:892–898.
4. Pisanti S, Picardi P, Ciaglia E, D’Alessandro A, Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. *Pharmacol Res.* 2014; 88:84–98.
5. Dimitroulakos J, Ye LY, Benzaquen M, Moore MJ, Kamel-Reid S, Freedman MH, Yeger H, Penn LZ. Differential sensitivity of various pediatric cancers and squamous cell carcinomas to lovastatin-induced apoptosis: therapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2001; 7:158–167.
6. MacDonald JS, Gerson RJ, Kornbrust DJ, Kloss MW, Prahalada S, Berry PH, Alberts AW, Bokelman DL. Preclinical evaluation of lovastatin. *Am J Cardiol.* 1988; 62:16J–27J.

7. Smith PF, Grossman SJ, Gerson RJ, Gordon LR, Deluca JG, Majka JA, Wang RW, Germershausen JI, MacDonald JS. Studies on the mechanism of simvastatin-induced thyroid hypertrophy and follicular cell adenoma in the rat. *Toxicol Pathol.* 1991; 19: 197–205.
8. Robison RL, Suter W, Cox RH. Carcinogenicity and mutagenicity studies with fluvastatin, a new, entirely synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Fundam Appl Toxicol.* 1994; 23:9–20.
9. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA.* 1996; 275: 55–60.
10. Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Umezawa A, Tanida N, Yazawa K, Ishikawa C. Prevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis by HMG-CoA reductase inhibitors, pravastatin and simvastatin, in ICR mice. *Carcinogenesis.* 1994; 15: 2045–2048.
11. CTT Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175 000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS ONE.* 2012; 7:e29849.
12. Lonardo A, Loria P. Potential for statins in the chemoprevention and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroen Hepatol.* 2012; 27:1654–1664.
13. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295:74–80.
14. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, Low M, Greenson JK, Rennert G. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352:2184–2192.
15. 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.
16. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2388–2394.
17. Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer.* 2004; 90:635–637.
18. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 2002; 288:455–461.
19. Jakobisiak M, Golab J. Statins can modulate effectiveness of antitumor therapeutic modalities. *Med Res Rev.* 2010; 30:102–135.
20. Wang W, Collie-Duguid E, Cassidy J. Cerivastatin enhances the cytotoxicity of 5-fluorouracil on chemosensitive and resistant colorectal cancer cell lines. *FEBS Lett.* 2002; 531:415–420.
21. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. *Cancer Res.* 1990; 49:4682–4689.
22. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature.* 1990; 343: 425–430.
23. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:1819–1825.

Primljeno 13. veljače 2015.