

ОПТИМІЗАЦІЯ РІВНЯ ХОЛЕСТЕРИНУ ЯК МЕТОД ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

РОСТОКА Л.М.

кандидат медичних наук, доцент,

в.о. зав. кафедри біохімії, фармакології та

фізичних методів лікування з курсом аналітичної медицини

Медичний факультет ДВНЗ "Ужгородський національний університет"

м. Ужгород, Україна

СІТКАР А.Д.

асистент кафедри біохімії, фармакології та

фізичних методів лікування з курсом аналітичної медицини

Медичний факультет ДВНЗ "Ужгородський національний університет"

м. Ужгород, Україна

Актуальність. Рак передміхурової залози є одним із найбільш поширених злякисних новоутворень у чоловіків. Щорічно в Європі реєструється більше 80 тис. нових випадків захворювання, а в США кожні 17 хв внаслідок раку передміхурової залози помирає один чоловік. Онкологічна статистика свідчить про невинне зростання частоти раку передміхурової залози, який за темпами приросту випереджає рак легенів та рак шлунка. Захворюваність на рак передміхурової залози в Україні посідає четверту позицію та знаходиться на третьому місці в структурі смертності.

Мета роботи. Проаналізувати роль холестерину в онкогенезі, особливості його метаболізму при неопластичних процесах, шляхи запобігання його впливу на пухлинну прогресію.

Матеріали та методи. Використано бібліосемантичний метод та контент-аналіз літератури, в якій висвітлені питання щодо перебігу раку простати на фоні прийому статинів.

Результати дослідження. Статини – синтетичні інгібітори β -гідрокси- β -метилглутарил-коензим-А редуктази (ГМГ-КоА редуктази), які істотно знижують біосинтез холестерину в організмі людини. В даний час поряд з гіполіпідемічними властивостями у статинів виявлено ряд додаткових позитивних плейотропних ефектів. Наприклад, відомі позитивні ефекти їх використання при неішемічній серцевій недостатності, антигіпертензивні властивості, зниження ризику різних форм деменції, антиагрегантні та нефропротекторні властивості, вплив на ангиогенез та процеси запалення.

Серед широкого спектру плейотропних властивостей останнім часом інтерес вчених викликає можливий вплив статинів на неопластичні процеси. Застосування статинів вивчено при різних типах пухлин, наприклад, раку легень, підшлункової залози, товстої та прямої кишок, лейкемії, раку молочної залози. Безліч проведених епідеміологічних досліджень терапії раку простати з використанням статинів показали дуже обнадійливі результати. Так, Cyrus-David M.S. і співавтори [1] вивчали вміст простат-специфічного антигену в сироватці крові в чоловіків з гіперхолестеринемією. Відомо, що простат-специфічний антиген є найбільш чутливим серед онкомаркерів і використовується для діагностики та моніторингу лікування раку передміхурової залози (ПЗ). Показано, що застосування статинів знизило рівень простат-специфічного антигену в крові, в порівнянні з контрольною групою. У той же час автори стверджують, що застосування статинів асоціювалося зі зниженням ризику прогресуючих форм (з наявністю метастазів) раку ПЗ.

У дослідженні Platz E.A. і колег [8] при використанні аторвастатину у хворих на рак ПЗ відзначалася тенденція до полегшення клінічних проявів і виживання після застосування близькофокусної променевої терапії. Такі результати в цілому можуть вказувати на потенційно позитивну роль статинів у лікуванні раку простати. Проте, точні біологічні механізми виявлених ефектів не зовсім ясні.

Холестерин як онкогенний фактор. Холестерин – біоорганічна сполука, основний представник стеринів, який виконує низку біологічних функцій,

найважливішими з яких є: структурний компонент мембран клітин, попередник синтезу стероїдних гормонів, жовчних кислот та вітаміну Д₃. В організм людини холестерин поступає з їжею або синтезується в мевалоновому метаболічному ланцюгу.

Основні біологічні функції ліпідних молекул, похідних мевалонової кислоти, включають посттрансляційні модифікації білків, утворення ліпідних рафт та синтез стероїдів, які впливають на розвиток раку простати та його прогресію. Під час синтезу холестерину, у мевалоновому метаболічному шляху утворюється кілька проміжних продуктів, таких як ізопреноїди та їх похідні, гераніл пірофосфат та фарнезил пірофосфат. Вони використовуються клітиною в якості білкових модифікаторів та можуть пренілізувати (ліпідувати) онкогенні білки, наприклад, Ras і Rho, тобто приєднуватися до них в якості гідрофобних груп. Ці білки регулюють процеси проліферації, міграції та інвазії клітин раку простати, а пренілізування полегшує їх приєднання до клітинних мембран. Холестерин сам по собі здатен модифікувати пухлинну взаємодію білків, таких як Sonic Hedgehog, який відіграє важливу роль в процесах органогенезу. Це призводить до полегшення росту ракових клітин та їх метастазування [6].

Холестерин також є основним компонентом ліпідних рафт, які опосередковують формування онкогенних білкових сигнальних комплексів, таких як PI3K/akt [4]. Ліпідні рафти – це домени в мембрані, збагачені холестерином і сфінголіпідами та з'єднані рецепторами до ацетилхоліну, які містять моношар упорядкованих ліпідів та багато спеціалізованих білків. Фізіологічна роль рафт – формування сигнальних (рецепторних) комплексів білків: В- і Т-клітинні рецептори, рецептори факторів росту, передача сигналів між нервовими клітинами. PI3K/akt – це внутріклітинний сигнальний шлях, компонентами якого є фосфоінозитид-3-кіназа та кіназа акт, відповідає за інгібування апоптозу, стимулювання росту та проліферації клітин.

Крім того, холестерин разом із сфінголіпідами зв'язується з білком caveolin-1, з утворенням кавеол, які фізіологічно приймають участь в передачі

клітинних сигналів, ендоцитозі, а при патологічних процесах – в онкогенезі. Тому є логічним твердження, що інгібування синтезу холестерину може запобігти виникненню пухлинних процесів.

Протипухлинна дія статинів на рак простати. В деяких експериментальних дослідженнях [5] було показано, що клітинні культури раку передміхурової залози містять більше ліпідних рафт, ніж їх нормальні аналоги та більш чутливі до холестерин-виснажуючої загибелі клітин під дією метил- β -циклодекстрану, який являє собою повний метиловий ефір β -циклодекстрину та сприяє видаленню холестерину з поверхонь та мембран клітин. Ловастатин, флувастатин і симвастатин затримують проліферацію клітин карциноми PC-3 і LNCaP простати, ймовірно, внаслідок руйнування ліпідних рафт через нестачу холестерину [7]. Таке інгібування росту клітин корелювало з індукцією зупинки клітинного циклу в G_1 фазі.

В інших дослідженнях [2] виявлено, що низька доза ловастатину індукує біологічне старіння та затримує G_1 фазу клітинного циклу раку простати людини. Існує думка, що "старіння" (зниження функціональних можливостей органів та тканин) пов'язано зі зниженням концентрації убіхінону (коферменту Q) в клітинах. Наприклад, міокард людей старше 60 років містить на 40-60% менше убіхінону, ніж міокард молодих людей. Такий ефект "старіння" щодо простати, ймовірно, також пов'язаний із зниженням кількості убіхінону, внаслідок припинення його синтезу з мевалонової кислоти (хоча він також може синтезуватися з похідних тирозину та фенілаланіну). Цікаво, що в цьому ж дослідженні була виявлена надлишкова експресія активної форми протеїну RhoA, тому, ймовірно, індукція старіння клітин ловастатином опосередковується, частково, впливом і на нього. Rho ГТФази – це родина клітинних сигнальних білків, а саме G-білків з малою молекулярною масою (близько 21 кДа), які відносяться до суперсімейства Ras-білків. Вони є молекулярними перемикачами та відіграють важливу роль в клітинній проліферації, апоптозі, експресії генів та інших клітинних функціях. Ці білки

регулюють багато аспектів внутріклітинної динаміки актину, який приймає участь у процесах поділу клітин.

У дослідженнях [9], в яких вміст холестерину ліпідних рафт відігравав роль у механізмі виживання клітин, була знайдена кореляція між його рівнем та білком фосфорилування тирозинових залишків в цих рафтах. Високий рівень холестерину сприяв росту пухлини, посилюючи фосфорилування гену Akt, тим самим запобігаючи апоптозу клітин, що підкреслює важливу роль холестерину ліпідних рафт в клітинах раку простати. Це пояснюється тим, що продукт гену akt1 – RAC- α серин/треонінова протеїнкіназа (родина протеїнкіназ B) приймає участь в метаболічних процесах, які забезпечують виживання клітин, шляхом інгібування апоптозу. У цьому ж дослідженні було показано, що за рахунок зниження вмісту холестерину в рафтах, симвастатин зменшував Akt активацію та сприяв апоптозу.

Слід зазначити, що, крім ефектів статинів на RhoA – основного регулятора росту ракових клітин простати, є докази, що статини викликають p53-незалежну індукцію транскрипції p21Waf1/CIP1 в клітинах карциноми простати людини [3]. Білок p53 – це транскрипційний фактор, що регулює клітинний цикл, виконуючи функцію супресора утворення злоякісних пухлин. Незалежно від нього, статини сприяли синтезу білка CDKN1A – інгібітора циклін-залежної кінази 1A. Ця кіназа відіграє роль в зміні фаз клітинного циклу, регулює транскрипцію та процесінг мРНК. Тому пригнічення її активності призводить до послаблення проліферації ракових клітин.

Не слід забувати, що злоякісність раку простати зростає з підвищенням рівня андрогенів, які можуть синтезуватися не тільки в яєчках та наднирниках, але і в самій пухлині через мевалонатний шлях із холестерину. Це пояснює, чому статини є ефективними при запущених формах раку.

Крім вказаних протипухлинних ефектів статини володіють іншими корисними при даному захворюванні властивостями: 1) інгібують ангіогенез, тобто можуть запобігти неоваскуляризації в пухлинних тканинах; 2) мають

протизапальний ефект; 3) знижують рівень С-реактивного білка; 4) володіють антиоксидантними властивостями.

Висновки. Враховуючи вищесказане, на нашу думку, рекомендувати статини для зниження ризику розвитку раку простати на даний час передчасно, оскільки не до кінця зрозумілі механізми їх протипухлинної дії, не вивчені можливі негативні наслідки. Але, беручи до уваги дані багатьох клінічних досліджень, де описані позитивні ефекти статинів, їх можна використовувати в якості паліативної терапії при запущених формах раку.

Таким чином, проведено багато досліджень щодо позитивної дії статинів на перебіг ракового процесу, як прямо, так і опосередковано. Це дає перспективу їх використання не тільки для комплексного лікування раку передміхурової залози, але і для зниження ризику його виникнення, оскільки холестерин та проміжні продукти його обміну мають досить значущий вплив на перебіг ракових процесів. Обґрунтована, на молекулярному рівні, багатогранна протипухлинна дія статинів дозволяє стверджувати, що їх використання може стати новим етапом в лікуванні неопластичних процесів, зокрема раку передміхурової залози.

Використана література

1. Cyrus-David MS. et al. The effect of statins on serum prostate specific antigen levels in a cohort of airline pilots: a preliminary report. J Urol. 2005, Vol. 173, p. 1923-5.
2. Lee J. et al. Lovastatin-induced RhoA modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006, Vol. 20, p. 748-54.
3. Lee SJ. et al. Inhibition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase pathway induces p53-independent transcriptional regulation of p21(WAF1/CIP1) in human prostate carcinoma cells. J Biol Chem. 1998, Vol. 24, p. 10618-23.

4. Lehninger A. Principles of Biochemistry. – Sixth Edition. David L. Nelson and Michael M. Cox. – 2013. – 1336 p.
5. Li YC. et al. Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesterol-depleting agents. *Am J Pathol.* 2006, Vol. 168, p. 1107-18.
6. Litwack G. Human biochemistry and disease (1th Ed.) – 2008. – 1272 p.
7. Sivaprasad U. et al. Differential efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors on the cell cycle of prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2006, Vol. 5, p. 2310-6.
8. Platz EA, Clinton SK, Giovannucci E. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era. *Int J Cancer* 2008;123:1693–98.
9. Zhuang L. et al. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest.* 2005, Vol. 105, p. 959-68.