

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-15-23



Перспективы применения статинов в лечении нейрофиброматоза 1-го типа

Р.Н. Мустафин*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3***Контакты:** Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Нейрофиброматоз 1-го типа развивается вследствие герминальной мутации в гене *NF1*, кодирующем онкосупрессор нейрофибромин. Дефицит данного белка вызывает гиперактивацию протоонкогенов Ras, что ведет к развитию опухолей. Белки Ras подвергаются пренилированию, которое подавляют ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы. Поэтому они могут быть предложены как противоопухолевые препараты в комплексном лечении нейрофиброматоза 1-го типа. В клинических исследованиях была доказана эффективность статинов в терапии спорадических злокачественных новообразований, в патогенезе которых большую роль играют мутации в гене *NF1*. Описаны различные пути влияния этих препаратов на развитие опухолей, включая активацию аутофагии, ферроптоза, подавление пролиферации, стимуляцию противоопухолевого иммунитета и воздействие на микроокружение неоплазм. Данных о воздействии статинов на развитие и прогрессирование нейрофибром у больных нейрофиброматозом 1-го типа в научной литературе не представлено. Однако выявлено, что они усиливают действие противоопухолевых препаратов, использование которых в монорежиме при ассоциированных с нейрофиброматозом злокачественных неоплазмах нерезультативно. В связи с этим, несмотря на неэффективность статинов при когнитивных расстройствах у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, внедрение этих лекарственных средств в клиническую практику в комбинации с другими препаратами могло бы обеспечить плеiotропный эффект, воздействовать на различные звенья патогенеза заболевания.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофибромин, онкосупрессор, опухоли, протоонкогены, статины, холестерин

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Перспективы применения статинов в лечении нейрофиброматоза 1-го типа. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(3):15–23. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-15-23

Prospects for the use of statins in the treatment of neurofibromatosis type 1

R.N. Mustafin*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia***Contacts:** Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Neurofibromatosis type 1 is caused by a germline mutation in the *NF1* gene encoding the tumor suppressor neurofibromin. Deficiency of this protein causes hyperactivation of Ras proto-oncogenes. This leads to the development of tumors. Ras proteins undergo prenylation, which is inhibited by inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase. Therefore, statins can be proposed as anticancer drugs in the complex treatment of neurofibromatosis type 1. Clinical studies have proven the effectiveness of statins in the treatment of sporadic malignant neoplasms, in the pathogenesis of which mutations in the *NF1* gene play an important role. Various pathways of the influence of these drugs on the development of tumors are described, including the activation of autophagy, ferroptosis, suppression of proliferation, stimulation of antitumor immunity, and effects on the microenvironment of neoplasms. Data on the effect of statins on the development and progression of neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1 are not presented in the scientific literature. However, it was found that statins enhance the effect of anticancer drugs, the use of which in monotherapy against malignant neoplasms associated with neurofibromatosis is ineffective. In this regard, despite the inefficiency of statins in cognitive disorders in patients with neurofibromatosis type 1, the introduction of these drugs into clinical practice in combination with other drugs could provide a pleiotropic effect, affect various links in the pathogenesis of the disease.

Keywords: malignant neoplasms, neurofibromatosis type 1, neurofibromin, oncosuppressor, tumors, proto-oncogenes, statins, cholesterol

For citation: Mustafin R.N. Prospects for the use of statins in the treatment of neurofibromatosis type 1. Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2022;9(3):15–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-15-23

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — аутосомно-доминантное заболевание, встречающееся в мире с частотой 1 случай на 3000 населения. Болезнь обусловлена мутациями в гене *NF1*, который локализован на 17q11.2 [1]. Продукт гена *NF1* — белок нейрофибромин — является негативным регулятором протоонкогенов Ras. Соответственно, мутации *NF1*, приводящие к дефициту нейрофибромин, вызывают гиперактивацию Ras и развитие опухолей [2]. Нейрофибромин характеризуется наличием нескольких функциональных доменов, благодаря чему оказывает плейотропный эффект [3]. Для больных НФ1 характерны пятна цвета «кофе с молоком», веснушчатость подмышечных и паховых областей, узелки Лиша, множественные кожные нейрофибромы. У 50 % пациентов выявляются плексиформные нейрофибромы, которые обычно развиваются с рождения и неуклонно прогрессируют в течение всей жизни. Около 10 % этих новообразований трансформируются в злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST) [1]. У 20 % больных НФ1 выявляются глиомы головного мозга, главным образом в области ствола и зрительных нервов [4]. Помимо опухолевого синдрома, у 60 % больных НФ1 развиваются различные скелетные аномалии, среди которых наиболее часто встречаются сколиоз позвоночника и псевдоартроз большеберцовой кости [5]; до 65 % пациентов с НФ1 имеют когнитивный дефицит [6]. Больные НФ1 подвержены высокому риску возникновения патологии сердечно-сосудистой системы. У 91,7 % пациентов обнаруживаются врожденные аномалии сосудов сетчатки, такие как тройное разветвление сосудистой сети или дополнительные сосуды диска зрительного нерва [7]. Эндотелиальные клетки при НФ1 характеризуются аномальной пролиферацией с нарушением формирования сосудов [8].

У 16 % детей с НФ1 выявляют артериальную гипертензию, у 18,8 % — аномалии сердца [9], у 18 % — васкулопатию [10].

Среди всех препаратов, разрабатываемых для лечения опухолевого синдрома при НФ1, достоверная эффективность получена лишь в отношении аденозинтрифосфатнезависимых ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), из которых Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США одобрило селуметиниб для таргетной терапии. Митоген-активируемая протеинкиназа является ключевым медиатором активации пути RAS/RAF/MER/ERK, который при НФ1 гиперактивирован [1]. Поскольку наиболее тяжелыми проявлениями НФ1 являются плексиформные нейрофибромы, в клинических исследованиях участвовали больные с данными новообразованиями (табл. 1). Полученные результаты свидетельствовали о высокой эффективности селуметиниба в отношении плексиформных нейрофибром и спинальных нейрофибром при НФ1.

Меньшая эффективность препарата отмечалась в отношении опухолей головного мозга. Стойкое сокращение размеров опухолей после 26 курсов лечения по 28 дней выявлено у 9 из 25 больных НФ1 с пилоцитарной астроцитомой и у 10 из 25 — с глиомой низкой степени злокачественности [4].

Таким образом, показана эффективность ингибиторов МАРК, но исследования проводили на малых выборках. Данных о крупных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых анализах в отношении селуметиниба не представлено. Использование этого препарата в практической медицине ограничено его высокой стоимостью, в связи с чем он недоступен для большинства больных НФ1. Однако сведения об эффективности препаратов, влияющих на МАРК, позволяют предположить возможность применения

Таблица 1. Клинические исследования противоопухолевой эффективности селуметиниба у больных нейрофиброматозом 1-го типа

Table 1. Clinical trials assessing the antitumor efficacy of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1

Тип опухоли Tumor	Всего пациентов, n Total number of patients, n	Число пациентов, у которых наблюдалось уменьшение размеров опухолей, абс. (%) Number of patients who demonstrated a reduction in the tumor size, abs. (%)	Год исследования, источник Year, reference
Плексиформные нейрофибромы Plexiform neurofibromas	24	17 (71)	2016, [2]
	17	16 (94)	2020, [1]
	19	18 (95)	2020, [11]
Неоперабельные плексиформные нейрофибромы Inoperable plexiform neurofibromas	44	35 (80)	2020, [12]
Спинальные нейрофибромы Spinal neurofibromas	24	18 (75)	2020, [13]

других лекарственных средств, влияющих на данное звено патогенеза опухолевого синдрома при НФ1. К таким препаратам относят ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-Р) — статины [14], исследований влияния которых на развитие опухолей при НФ1 не проводилось. Однако получены сведения об эффективности статинов при комплексном лечении sporadических злокачественных новообразований [15–19], в инициации и прогрессировании которых участвуют мутации в гене *NF1* [20]. Опубликованы также работы о влиянии данных препаратов на когнитивный дефицит у пациентов с НФ1.

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ СТАТИНОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 1-ГО ТИПА

Статины относятся к наиболее часто назначаемым лекарственным средствам: приблизительно каждый четвертый человек старше 40 лет принимает ингибиторы ГМГ-КоА-Р [21] в связи с их эффективностью в отношении сердечно-сосудистых, эндокринных и метаболических заболеваний [14]. Нежелательные явления, возникающие на фоне применения статинов, могут быть связаны с метаболическим блоком путей биотрансформации мевалоната, включая нарушение пренилирования белков, N-гликозилирование, трансляцию матричной РНК, синтез коэнзима Q (рис. 1).

Кроме того, дефицит холестерина влияет на целостность мембран клеток и синтез стероидных гормонов. Нарушение этих путей не оказывает сильного воздействия на функционирование взрослого организма, но серьезно влияет на метаболизм пролиферирующих опухолевых клеток. В частности, коэнзим Q является жизненно важным для образования в них аденозинтрифосфата (АТФ). Посттрансляционные модификации белков (пренилирование) необходимы для их правильного функционирования и локализации. Это свойство характерно для гуанозинтрифосфатаз (ГТФаз), многие из которых вовлечены в туморогенез (Ras и Rho пренилируются) [22]. Поскольку в патогенезе НФ1 ключевым звеном является гиперактивация Ras, логично предположить воздействие статинов на патогенез болезни. Однако практический интерес их применения при НФ1 связан прежде всего с возможной коррекцией когнитивных проблем у пациентов. В эксперименте на мышах показана эффективность ловастатина в восстановлении синаптической пластичности и нормализации внимания [23]. Было выявлено, что в головном мозге NF1+/- мышей ловастатин подавляет гиперактивированные p21Ras-MAPK, восстанавливая клеточные механизмы обучения и памяти [24].

Результаты дальнейших клинических испытаний влияния статинов на восстановление когнитивных нарушений у больных НФ1 оказались противоречивыми

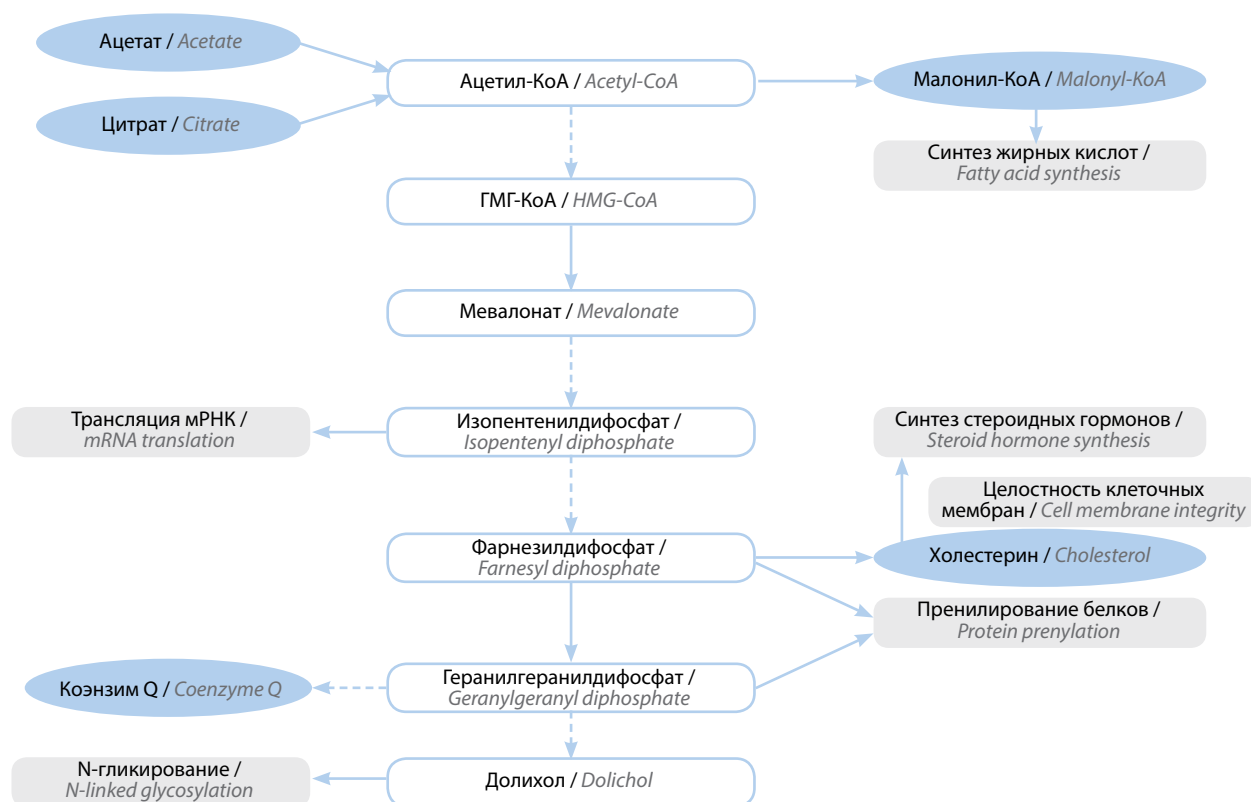


Рис. 1. Схема мевалонатного пути в нормальных клетках человека. ГМГ-КоА — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А; ацетил-КоА — ацетил-коэнзим А; малонил-КоА — малонилкоэнзим А

Fig. 1. Diagram demonstrating the mevalonate pathway in normal human cells. HMG-CoA — 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; acetyl-CoA — acetyl-coenzyme A; malonyl-CoA — malonyl coenzyme A

Таблица 2. Клинические исследования влияния статинов на когнитивные функции при нейрофиброматозе 1-го типа

Table 2. Clinical trials assessing the effect of statins on cognitive functions in patients with neurofibromatosis type 1

Препарат Drug	Число исследованных пациентов, принимавших статины, абс. (%) Number of examined patients who received statins, abs. (%)	Эффект препарата Effect of the drug	Год исследования, источник Year, reference
Симвастатин Simvastatin	114 (62)	Отсутствовал None	2008, [25]
	84 (43)	Отсутствовал None	2013, [26]
Ловастатин в высоких дозах High doses of lovastatin	22 (11)	Улучшение синаптической пластичности Improved synaptic plasticity	2013, [23]
Ловастатин в стандартных дозах Standard doses of lovastatin	144 (74)	Отсутствовал None	2016, [27]

(табл. 2). Было проведено несколько двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Возможной причиной неэффективности статинов в восстановлении нарушенных когнитивных функций может служить сложность механизмов их развития, поскольку в головном мозге больных НФ1 инактивирован лишь 1 аллель *NF1*. То есть сохранение функции нейрофибромина в нормальных тканях может не отражаться на гиперактивации в них RAS, а развитие патологии связано с плейотропным действием гена *NF1* в связи с наличием нескольких функциональных доменов в его белковом продукте [3]. Однако опухоли при НФ1 формируются в соответствии с двухударной моделью Кнудсона, когда происходит инактивация обоих аллелей гена *NF1* с потерей функции контроля RAS-белков. Поэтому наиболее вероятно влияние статинов на развитие нейрофибром при НФ1, поскольку данные препараты подавляют пренилирование белков Ras [22]. Клинические исследования влияния статинов на проявление опухолевого синдрома при НФ1 не проводились, однако получены данные об эффективности ингибиторов ГМГ-КоА-Р в комплексном лечении различных злокачественных новообразований. Поскольку соматические мутации *NF1* в спорадических новообразованиях играют роль в их инициации, прогрессировании и химиорезистентности [20], можно предположить, что статины эффективны в лечении опухолевого синдрома при НФ1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ

Противоопухолевое воздействие статинов доказано в ряде клинических исследований. Так, согласно результатам лонгитюдного анализа, проведенного в 2012 г. и включившего 18 721 пациентов со злокачественными новообразованиями из Дании, регулярно принимавших эти препараты, показатель смертности

от рака был достоверно ниже, чем у 277 204 онкологических пациентов, которым не назначали ингибиторы ГМГ-КоА-Р [15]. Метаанализ, включавший 76 851 больного колоректальным раком (2015), показал снижение смертности от данного злокачественного новообразования при использовании статинов как до, так и после постановки диагноза [16]. Согласно результатам проведенного в 2016 г. метаанализа с включением в исследование 75 684 больных раком молочной железы женщин, использование ингибиторов ГМГ-КоА-Р улучшает показатели общей выживаемости, в том числе в связи с отсутствием рецидивов [17]. Сходные данные получены при исследовании 20 559 женщин из Швеции в 2019 г. [18]. Метаанализ 99 297 больных раком легкого, выполненный в этом же году, показал ассоциацию употребления статинов с общей, специфичной для рака выживаемостью и отсутствием рецидивов [19]. В развитии вышеописанных типов злокачественных неоплазм большую роль играют соматические мутации *NF1* [20], что позволяет предположить эффективность ингибиторов ГМГ-КоА-Р в комплексном лечении опухолей при НФ1. В 2020 г. проведен метаанализ, обобщающий сведения об ассоциации употребления статинов со смертностью от злокачественных новообразований, а также с их рецидивами и прогрессированием. В исследование были включены 233 322 больных, принимавших эти препараты, и 953 177 пациентов, которым они не назначались. Получены достоверные сведения о снижении смертности от злокачественных новообразований и рецидивов у пациентов, получавших терапию ингибиторами ГМГ-КоА-Р [28].

Применение статинов ассоциировано также с пониженным риском заболеваемости различными злокачественными неоплазмами, что было доказано в лонгитюдном исследовании 17 737 пациентов, принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-Р, и 13 412 пациентов, которым они не назначались [29]. Полученные результаты были

подтверждены в ходе последующих исследований. Так, в 2020 г. проведено лонгитюдное когортное исследование 14 067 пациентов, получавших статины, и 56 268 пациентов, которым эти препараты не назначались. Риск развития почечно-клеточного рака оказался значительно ниже у больных, регулярно принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-Р [30]. Обратная ассоциация между употреблением статинов и заболеваемостью раком желудка определена в 2020 г. в ходе лонгитюдного анализа (в среднем в течение 12,9 лет) 17 737 пациентов, регулярно принимавших ингибиторы ГМГ-КоА-Р, и 13 412 пациентов из группы контроля [31].

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ

3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза контролирует скорость мевалонатного пути [14]. Мевалонат метаболизируется в фарнезилпирофосфат (ФПП) — предшественник холестерина и стеролов [32]. Пути метаболизма мевалоната участвуют в поддержании развития опухолевых клеток [22]. В их пролиферации большую роль играют холестерин и его производные, поэтому в неоплазмах поддерживается высокий внутриклеточный уровень холестерина, который участвует в активном сигналинге и необходим для синтеза мембран. Он напрямую активирует онкогенный путь Hedgehog и индуцирует мишень сигнального пути комплекса рапамицина 1 (mTORC1), способствующего раз-

витию неоплазм [33]. Участие холестерина в развитии опухолевых клеток обеспечивается ядерными рецепторами стерола (печеночными X-рецепторами, LXR) и рецепторами липопротеинов низкой плотности (которые обеспечивают экзогенным стеролом). Кроме того, захват и биосинтез стерола ускоряют онкогенные рецепторы MUC1 (Mucin 1, cell surface associated) и EGFR (epidermal growth factor receptor) [34].

Помимо превращения в холестерин и стеролы, ФПП преобразуется также в геранилгеранилдифосфат, который используется для посттрансляционной модификации белков, вовлеченных в различные аспекты развития и прогрессирования опухолей. Пути мевалоната активируются при лейкозах, лимфоме, множественной миеломе, раке молочной железы, печени, поджелудочной железы, простаты и пищевода. Это обусловлено мутациями генов, кодирующих белки p53, ГМГ-KoA-P, SCAP (sterol-regulatory element binding protein (SREBP) cleavage-activating protein), активацией PKB/Akt и транскрипционных факторов (SREBP, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)) и подавлением AMPK (5'АМФ-активируемой протеинкиназы) [32]. Поскольку статины ингибируют метаболические пути мевалоната, они оказывают многостороннее воздействие на развитие злокачественных новообразований, включая пролиферацию опухолевых клеток (рис. 2). Необходимо отметить, что мутации в гене *TP53*, происходящие

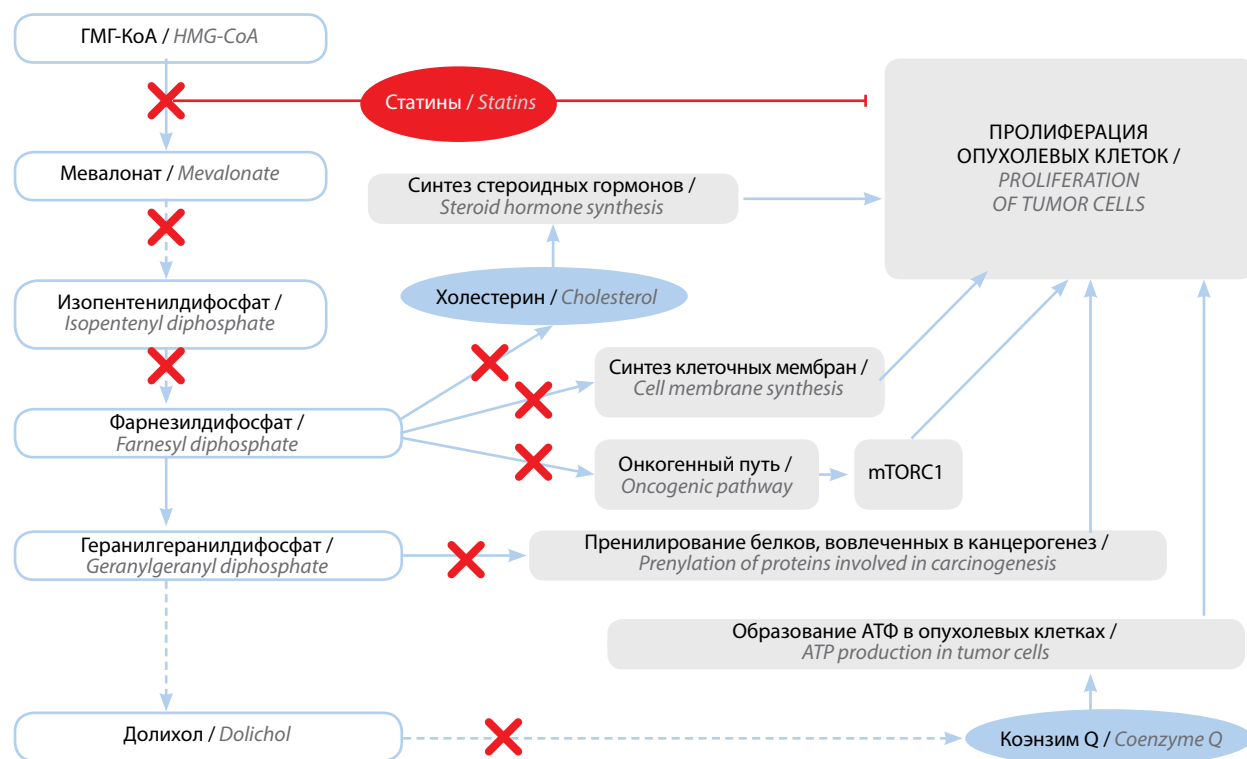


Рис. 2. Схема влияния статинов на пролиферацию опухолевых клеток. ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза; АТФ – аденозинтрифосфат; mTORC1 – мишень рапамицинового комплекса 1

Fig. 2. Diagram demonstrating the effect of statins on tumor cell proliferation. HMG-CoA – 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; ATP – adenosine triphosphate; mTORC1 – mammalian target of rapamycin

более чем в 50 % всех злокачественных неоплазм, способствуют активации мевалонатного пути в опухолевых клетках. Данный механизм блокируется при помощи ингибиторов ГМГ-КоА-Р. Кроме того, ингибирование пренилирования белков под влиянием статинов вызывает последовательные реакции клеточного стресса, включая отклик неструктурированных белков и аутофагию. Это в конечном счете ведет к инфламмасомозависимой и опосредованной каспазой-1 активации врожденного иммунитета против опухоли. В частности, симвастатин стимулирует выработку интерлейкина 1 и TNF (tumor necrosis factor) эндотелиальными клетками, а также интерлейкина 2 дендритными клетками CD56+. Ловастатин способствует синтезу TNF- α макрофагами, интерлейкином 6 и интерлейкином 12 и TNF- α дендритными клетками костного мозга; аторвастатин — интерферона γ Т-клетками [35]. Поэтому статины оказывают антипролиферативный, проапоптотический и антиинвазивный эффекты, а также повышают чувствительность опухолевых клеток к радиотерапии [14].

Были обнаружены противоопухолевые свойства статинов за счет воздействия на ферроптоз и аутофагию. Так, в эксперименте показано, что симвастатин стимулирует ферроптоз клеток трижды негативного рака молочной железы. Ферроптоз представляет собой зависимую от железа гибель клеток, вызванную чрезмерным окислением липидов. При этом происходит прямое и косвенное ингибирование фермента репарации липидов, глутатионпероксидазы-4 (GPX4), с накоплением гидропероксидов липидов, которые нарушают клеточную структуру и целостность. Статины являются прямыми ингибиторами GPX4 [36]. Показано также, что аторвастатин снижает жизнеспособность клеток рака шейки матки и способствует их апоптозу. Данный эффект опосредован активацией каспазы-3, Bim (Bcl-2-like protein 11) и PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase 1). Аторвастатин стимулирует клеточную аутофагию опухолевых клеток, что подтверждено снижением уровня экспрессии p62, конверсией белков аутофагосомы LC3-I в LC3-II и изменением сигнальных путей AMPK (АМФ-активируемой протеинкиназы) и Akt/mTOR [37]. В эксперименте ловастатин эффективно способствовал апоптозу клеток феохромоцитомы мышей и более агрессивных опухолевых клеток, что сопровождалось снижением фосфорилирования компонентов сигнальных путей MAPK. Наибольшую эффективность в данном отношении показали симвастатин и флувастатин [38]. На клеточных линиях рака молочной железы была продемонстрирована способность аторвастатина индуцировать аутофагию [39].

Обнаружено, что ингибиторы ГМГ-КоА-Р индуцируют частичный эпителиально-мезенхимальный переход раковых клеток в солидные опухоли. Статины подавляют клеточную пластичность, усиливая мезенхимально-подобное состояние клеток (подавляя обратный мезенхимально-эпителиальный переход),

что снижает образование вторичных опухолей вследствие гетерогенных реакций на лечение. Экспериментальные исследования моделей аденокарциномы протоков поджелудочной железы, рака легкого и толстой кишки показали, что статины вызывают активацию Е-кадгерина, однако это не стимулирует образование метастазов в связи с ингибированием мезенхимально-эпителиального перехода *in vivo* и *in vitro*. Изменения клеточной морфологии обусловлены также изменением цитоскелета в связи с ингибированием путей холестерина, а также стимуляцией выработки и фосфорилирования белка ITSN1 (scaffolding protein Intersectin 1), который регулирует везикулярный транспорт и активный цитоскелет. Помимо воздействия на генные сети гомеостаза холестерина, эффект антиметастатического влияния статинов обусловлен стимуляцией ими экспрессии генов, вовлеченных в апоптоз. Поэтому одновременно с эпителиально-мезенхимальным переходом индуцируется апоптоз при стимуляции сигнальных путей ERK. Индуцированное статинами состояние мезенхимальных клеток обратимо и сохраняется только во время их применения, что свидетельствует о необходимости пожизненного употребления этих препаратов онкологическими больными [21].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА

Несмотря на отсутствие клинического эффекта в лечении когнитивных расстройств при НФ1, статины могут быть использованы в комплексном лечении опухолевого синдрома при данном заболевании. Помимо перечисленных выше эффектов воздействия на развитие неоплазм, эти препараты в комбинации с ингибиторами MAPK способствуют окислительному стрессу и апоптозу клеток рака поджелудочной железы, которые нуждаются в пути мевалоната для синтеза коэнзима Q и окислительно-восстановительного гомеостаза [40]. Кроме того, статины: подавляют пути RAF/MAPK/ERK, способствуя апоптозу; ограничивают деградацию ингибиторов циклинзависимых киназ p21 и p27 (которые ингибируют пролиферацию); участвуют в фосфорилировании и активации MYC; оказывают противовоспалительный и антиоксидантный эффекты через пути PI3K/AKT, вызывая снижение экспрессии толл-подобного рецептора 4 в моноцитах крови и снижая концентрацию TNF- α в плазме [41]. В отношении патогенеза опухолевого синдрома при НФ1 важно отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-Р подавляют пренилирование онкогенов Ras [22], которые являются мишенями онкосупрессорного влияния нейрофибромина.

Помимо стимуляции противоопухолевого иммунитета, статины обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами [35], что имеет большое значение в лечении опухолей при НФ1, поскольку в их патогенезе участвуют патологические иммунные реакции [3]. Прогрессирование роста нейрофибром при НФ1 обусловлено стимулирующим влиянием макрофагов

в микроокружении опухолевых клеток. В нейрофибромах обнаруживаются главным образом макрофаги типа М1 [42], которые являются эффекторами воспаления, способствующего росту неоплазм [43]. Ингибиторы ГМГ-КоА-Р воздействуют на данный механизм развития злокачественных новообразований. Выявлено, что аторвастатин ингибирует рекрутирование макрофагов в микроокружение, что частично проявляется подавлением Ras-опосредованной секреции лиганда CCR1 [44]. Кроме того, NF1+/- макрофаги способствуют избыточному образованию неоинтимы артерий. В экспериментах на мышах показано, что данный эффект подавляется розувастатином [45]. Отмечено также непосредственное ингибирующее влияние статинов на сигнальные пути MAPK [38], что позволяет предположить необходимость их внедрения в клиническую практику для лечения опухолевого синдрома при НФ1, особенно в комбинации с другими препаратами.

Некоторые лекарственные средства могут усиливать противоопухолевое воздействие ингибиторов ГМГ-КоА-Р. Например, антиагрегант дипиридамола обладает синергизмом со статинами, потенцируя вызванный ими апоптоз раковых клеток. Сходные свойства проявляют другие соединения (такие как цилостазол), повышающие внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата. Дипиридамола и цилостазол ингибируют также статининдуцированную активацию белка-2, связывающего регуляторный элемент стерола (SREBP2), который модулирует чувствительность к статинам независимым от циклического аденозинмонофосфата способом [46]. Больные НФ1 характеризуются повышенной радиочувствительностью и предрасположенностью к образованию злокачественных опухолей при облучении. В эксперименте на клеточных линиях фибробластов пациентов с НФ1 было показано, что комбинированное воздействие статинов и бисфосфонатов снижает чувствительность клеток к облучению в результате нормализации

распознавания двуцепочечных разрывов ДНК и устранения геномной нестабильности [47].

Важно отметить, что статины потенцируют противоопухолевый эффект других препаратов, применяемых для лечения злокачественных новообразований. Поэтому они являются перспективными лекарственными средствами для комплексного лечения опухолевого синдрома при НФ1. Так, выявлено потенцирующее влияние симвастина на противоопухолевое действие доксорубина [48]. В экспериментах на клеточных линиях из MPNST монотерапия ингибиторами фарнезилтрансферазы или ловастатином оказалась неэффективной. Однако комбинированное применение этих препаратов значительно подавляло пренилирование белков Ras и пролиферацию клеток, а также способствовало их апоптозу [49].

Целесообразность применения статинов в лечении НФ1 обусловлена также их протективным влиянием на сердечно-сосудистую патологию, развитие которой значительно ассоциировано с НФ1. Для больных НФ1 характерно возникновение ранних морфологических и функциональных аномалий периферических артерий и систолического нарушения сердечной деятельности [50], окклюзий артерий, приводящих к ишемии тканей и внезапной смерти (вследствие образования неоинтимы при повреждениях сосудов) [45], васкулопатий [10]. Эксперименты на NF1+/- мышах с моделированным псевдоартрозом большеберцовой кости показали, что введение животным ловастина восстанавливает экспрессию Runx2 (Runt-related transcription factor 2 — транскрипционного фактора, связанного с дифференцировкой остеобластов) и способствует формированию нормальной костной ткани. Данный анаболический эффект коррелировал со снижением активности MAPK [51]. Было также показано, что симвастин стимулирует образование костной ткани за счет индуцирования экспрессии костного морфогенетического белка-2 [52]. Таким образом, применение статинов в комбинированном лечении НФ1 перспективно в связи с многосторонним воздей-



Рис. 3. Схема влияния статинов на патогенез нейрофиброматоза 1-го типа

Fig. 3. Diagram demonstrating the effect of statins on the pathogenesis of neurofibromatosis type 1

вием на различные системы и органы, вовлеченные в патогенез НФ1 (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические пути мевалоната играют большую роль в спорадическом канцерогенезе, в связи с чем статины являются перспективными препаратами для комплексной противоопухолевой терапии. Особенно это касается химиорезистентных неоплазм, в развитии которых участвуют мутации в гене *NF1*. Эффективность ингибиторов МАРК в лечении нейрофибром при НФ1 свидетельствует о перспективах клинического

применения статинов, которые также подавляют МАРК. Кроме того, противоопухолевое воздействие ингибиторов ГМГ-КоА-Р при НФ1 обусловлено стимуляцией ферроптоза, апоптоза, изменением микроокружения опухолей и иммуномодуляцией. Применение статинов при НФ1 перспективно для профилактики и лечения скелетных аномалий и сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на неэффективность монотерапии статинами когнитивного дефицита при НФ1, возможно комбинированное лечение данной патологии с применением нейротропных лекарственных средств. Об этом свидетельствуют синергизм ингибиторов ГМГ-КоА-Р с другими

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baldo F., Grasso A.G., Wiel L.C. et al. Selumetinib in the treatment of symptomatic intractable plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a prospective case series with emphasis on side effects. *Paediatr Drugs* 2020;22(4):417–23. DOI: 10.1007/s40272-020-00399-y
- Dombi E., Baldwin A., Marcus L. et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль эпигенетических факторов в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа. *Успехи молекулярной онкологии* 2017;4(3):37–49. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of neurofibromatosis type 1. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology*. 2017;4(3):37–49. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3
- Fangusaro J., Onar-Thomas A., Poussaint T.Y. et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type-1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade gliomas: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):1011–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3
- Mladenov K.V., Spiro A.S., Krajewski K.L. et al. Management of spinal deformities and tibial pseudarthrosis in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Childs Nerv Syst* 2020;36:2409–25. DOI: 10.1007/s00381-020-04775-4
- Anderson J.L., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015;132:75–86. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4
- Chun B.Y., Yoon J.H., Son B.J. et al. Congenital abnormalities of the retinal vasculature in neurofibromatosis type 1. *Sci Rep* 2020;10(1):12865. DOI: 10.1038/s41598-020-69852-9
- Bajaj A., Li Q., Zheng Q., Pumiglia K. Loss of NF1 expression in human endothelial cells promotes autonomous proliferation and altered vascular morphogenesis. *PLoS One* 2012;7(11):e49222. DOI: 10.1371/journal.pone.0049222
- Lama G., Graziano L., Calabrese E. et al. Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol* 2004;19(4):413–8. DOI: 10.1007/s00467-003-1397-5
- Kaas B., Huisman T.A.G.M., Tekes A. et al. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013;28(5):561–9.
- Santo V.E., Passos J., Nzwalo H. et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol* 2020;147(2):459–63. DOI: 10.1007/s11060-020-03443-6
- Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382(15):1430–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735
- Jackson S., Baker E.H., Gross A.M. et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv* 2020;2(1):vdaa095. DOI: 10.1093/monajnl/vdaa095
- Zhu P.F., Wang M.X., Chen Z.L., Yang L. Targeting the tumor microenvironment: a literature review of the novel anti-tumor mechanism of statins. *Front Oncol* 2021;11:761107. DOI: 10.3389/fonc.2021.761107
- Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012;367(19):1792–802. DOI: 10.1056/NEJMoa1201735
- Ling Y., Yang L., Huang H. et al. Prognostic significance of statin use in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(25):e908. DOI: 10.1097/MD.0000000000000908
- Manthavadi S., Shrestha A., Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016;139(6):1281–8. DOI: 10.1002/ijc.30185
- Borgquist S., Broberg P., Tojjar J., Olsson H. Statin use and breast cancer survival – a Swedish nationwide study. *BMC Cancer* 2019;19:54. DOI: 10.1186/s12885-018-5263-z
- Chen Y., Li X., Zhang R. et al. Effects of statin exposure and lung cancer survival: a meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2019;141:357–65. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.01.016
- Мустафин Р.Н. Роль мутаций в гене *NF1* в спорадическом канцерогенезе. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(3):25–33. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-25-33
Mustafin R.N. The role of mutations in *NF1* gene in sporadic carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology*. 2021;8(3):25–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-25-33
- Dorsch M., Kowalczyk M., Planque M. et al. Statins affect cancer cell plasticity with consequences for tumor progression and metastasis. *Cell Rep* 2021;37(8):110056. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110056
- Mullen P.J., Rosemary Yu., Longo J. et al. The interplay between cell signaling and the mevalonate pathway in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(11):718–31. DOI: 10.1038/nrc.2016.76
- Mainberger F., Jung N.H., Zenker M. et al. Lovastatin improves impaired synaptic plasticity and phasic alertness in patients with neurofibromatosis type 1. *BMC Neurol* 2013;13:131. DOI: 10.1186/1471-2377-13-131

24. Li W., Cui Y., Kushner S.A. et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol* 2005;15(21):1961–7. DOI: 10.1016/j.cub.2005.09.043
25. Krab L.C., de Goede-Bolder A., Aarsen F.K. et al. Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(3):287–94. DOI: 10.1001/jama.300.3.287
26. Van der Vaart T., Plasschaert E., Rietman A.B. et al. Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12(11):1076–84.
27. Payne J.M., Barton B., Ullrich N.J. et al. Randomized placebo-controlled study of lovastatin in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2016;87(24):2575–84.
28. Yang J., Li C., Shen Y. et al. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(14):e19596. DOI: 10.1097/MD.00000000000019596
29. Kim J., You N.Y., Lee J.W. et al. Inverse association between statin use and overall cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Asia Pac J Public Health* 2019;31(2):136–46. DOI: 10.1177/1010539519830235
30. Chou Y.C., Lin C.H., Wong C.S. et al. Statin use and the risk of renal cell carcinoma: national cohort study. *J Investig Med* 2020;68(3):776–81. DOI: 10.1136/jim-2019-001209
31. You H.S., You N., Lee J.W. et al. Inverse association between statin use and stomach cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, from the 2002–2015 NHIS-HEALS Data. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(3):1054. DOI: 10.3390/ijerph17031054
32. Bathaie S.Z., Ashrafi M., Azizian M., Tamanoi F. Mevalonate pathway and human cancers. *Curr Mol Pharmacol* 2017;10(2):77–85. DOI: 10.2174/1874467209666160112123205
33. Ding X., Zhang W., Li S., Yang H. The role of cholesterol metabolism in cancer. *Am J Cancer Res* 2019;9(2):219–27.
34. Gabitova L., Gorin A., Astsaturov I. Molecular pathways: sterols and receptor signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(1):28–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0122
35. Thurnher M., Nussbaumer O., Gruenbacher G. Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents. *Clin Cancer Res* 2012;18(13):3524–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0489
36. Yao X., Xie R., Cao Y. et al. Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy. *J. Nanobiotechnology* 2021;19(1):311. DOI: 10.1186/s12951-021-01058-1
37. Sheng B., Song Y., Zhang J. et al. Atorvastatin suppresses the progression of cervical cancer via regulation of autophagy. *Am J Transl Res* 2020;12(9):5252–68.
38. Flidner S.M., Engel T., Lendvai N.K. et al. Anti-cancer potential of MAPK pathway inhibitor in paragangliomas-effect of different statins on mouse pheochromocytoma cells. *PLoS One* 2014;9(5):e97712. DOI: 10.1371/journal.pone.0097712
39. Hu M.B., Zhang J.W., Gao J.B. et al. Atorvastatin induces autophagy in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Ultrastruct Pathol* 2018;42:409–15. DOI: 10.1080/01913123.2018.1522406
40. Cordes T., Metallo C.M. Statins limit coenzyme q synthesis and metabolically synergize with MEK inhibition in pancreatic tumors. *Cancer Res* 2020;80(2):151–2. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3415
41. Ampuero J., Romero-Gomez M. Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: role of statins and metformin. *World J Hepatol* 2015;7(8):1105–11. DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1105
42. Liao C.P., Booker R.C., Brosseau J.P. et al. Contributions of inflammation and tumor microenvironment to neurofibroma tumorigenesis. *J Clin Invest* 2018;128(7):2848–61. DOI: 10.1172/JCI99424
43. Prada C.E., Jousma E., Rizvi T.A. et al. Neurofibroma-associated macrophages play roles in tumor growth and response to pharmacological inhibition. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):159–68. DOI: 10.1007/s00401-012-1056-7
44. Kamata T., Dujaili E.A., Alhamad S. et al. Statins mediate anti- and pro-tumorigenic functions in lung adenocarcinoma development by remodeling the tumour microenvironment. *Dis Model Mech* 2022;15(2):dmm049148. DOI: 10.1242/dmm.049148
45. Stansfield B.K., Bessler W.K., Mali R. et al. Heterozygous inactivation of the NF1 gene in myeloid cells enhances neointima formation via a rosuvastatin-sensitive cellular pathway. *Hum Mol Genet* 2013;22(5):977–88. DOI: 10.1093/hmg/ddt502
46. Longo J., Pandya A.A., Stachura P. et al. Cyclic AMP-hydrolyzing phosphodiesterase inhibitors potentiate statin-induced cancer cell death. *Mol Oncol* 2020;14(10):2533–45. DOI: 10.1002/1878-0261.12775
47. Combemale P., Sonzogni L., Devic C. et al. Individual response to radiation of individuals with neurofibromatosis type I: role of the ATM protein and influence of statins and bisphosphonates. *Mol Neurobiol* 2022;59(1):556–73. DOI: 10.1007/s12035-021-02615-3
48. Mangelinck A., Habel N., Mohr A. et al. Synergistic anti-tumor effect of simvastatin combined to chemotherapy in osteosarcoma. *Cancer (Basel)* 2021;13(22):5869. DOI: 10.3390/cancers13225869
49. Wojtkowiak J.W., Fouad F., LaLonde D.T. et al. Induction of apoptosis in neurofibromatosis type 1 malignant peripheral nerve sheath tumor cell lines by a combination of novel farnesyl transferase inhibitors and lovastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326(1):1–11. DOI: 10.1124/jpet.107.135830
50. Cutruzzola A., Irace C., Frazzetto M. et al. Functional and morphological cardiovascular alterations associated with neurofibromatosis 1. *Sci Rep* 2020;10(1):12070. DOI: 10.1038/s41598-020-68908-0
51. Kolanczyk M., Kuhnisch J., Kossler N. et al. Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin. *BMC Med* 2008;6:21.
52. Bostan B., Gunes T., Asci M. et al. Simvastatin improves spinal fusion in rats. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45(4):270–5. DOI: 10.3944/AOTT.2011.2526

ORCID автора / ORCID of author

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding.

Статья поступила: 14.12.2021. **Принята к публикации:** 20.06.2022.
Article submitted: 14.12.2021. **Accepted for publication:** 20.06.2022.