

Przez wiele lat w literaturze specjalistycznej regularnie pojawiały się informacje o odkryciu efektu przeciwnowotworowego powszechnie stosowanych leków nieonkologicznych. Doniesienia dotyczące takich leków, jak m.in. statyny, inhibitory COX-2 czy inhibitory ACE spotykały się często z dużym zainteresowaniem onkologów.

Pomimo wielu dowodów na efektywność ww. leków w przedklinicznych modelach choroby nowotworowej i retrospektywnych badaniach populacyjnych, w nielicznych przeprowadzonych do tej pory prospektywnych badaniach klinicznych rzadko udawało się tę skuteczność potwierdzić.

Na podstawie badań przedklinicznych i populacyjnych uważa się, że inhibitory ACE hamują rozwój doświadczalnych nowotworów złośliwych oraz zmniejszają względne ryzyko populacyjne wystąpienia choroby nowotworowej. Takie działanie wydaje się uwarunkowane aktywowaniem mechanizmów antyproliferacyjnych, proapoptotycznych i antiangiogennych.

W przeprowadzonych badaniach oceniano efekt przeciwnowotworowy kaptoprilu w nowotworach immunogennych – w mysich modelach raka nerki RenCa oraz mięsaka indukowanego metylocholentranem MethA. Niespodziewanie wykazano, że kaptopril skracał czas przeżycia zwierząt, promując wzrost i progresję nowotworów immunogennych u myszy z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym. Obserwowany efekt był zależny od upośledzenia swoistej, funkcjonalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej zależnej od cytotoksyicznych limfocytów T CD8+.

Przeprowadzone badania są kolejnym dowodem na to, że stosowanie leków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym nie może być oparte tylko i wyłącznie na badaniach przedklinicznych i retrospektywnych badaniach populacyjnych, ale wymaga przeprowadzenia ściśle kontrolowanych, prospektywnych badań klinicznych.

Słowa kluczowe: nowotwór, rak, statyny, inhibitory COX-2, kaptopril, inhibitory ACE, efekt pronowotworowy.

Kontrowersje związane ze stosowaniem leków o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym

Controversies related to the use of agents with a potential anticancer activity

Piotr J. Wysocki, Andrzej Mackiewicz

Katedra Biotechnologii Medycznej, Akademia Medyczna, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Wprowadzenie

W procesie poszukiwania nowych leków onkologicznych często ocenia się działanie przeciwnowotworowe leków od lat powszechnie dostępnych na rynku, stosowanych w nieonkologicznych jednostkach chorobowych.

Odkrycie w badaniach *in vitro* (hodowle komórkowe), *in vivo* (modele zwierzęce) lub w badaniach populacyjnych efektu przeciwnowotworowego klasycznych leków nieonkologicznych bardzo szybko się rozpowszechnia. Pojawienie się nowych (starych) leków charakteryzujących się bezpośrednim efektem przeciwnowotworowym lub leków wspomagających leczenie onkologiczne daje nadzieję na stworzenie nowych, efektywnych i dobrze tolerowanych onkologicznych schematów terapeutycznych.

W ostatnich latach wielokrotnie zarówno w prasie specjalistycznej, jak i popularnonaukowej pojawiały się informacje o wykryciu efektu przeciwnowotworowego takich grup leków, jak np. inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE), inhibitory COX-2, inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) oraz pochodnej biguanidu (metforminy). Donoszono również o wzmacnianiu efektywności konwencjonalnej chemioterapii przez takie leki, jak blokery kanatu wapniowego czy beta-blokery. Większość tych badań stała się powodem rozpoczęcia licznych prób klinicznych, mających na celu weryfikację rzeczywistego efektu terapeutycznego czy profilaktycznego powyższych leków. Niestety, nierzadko zdarza się, że lekarze na własną rękę kojarzą różne specyfiki ze standardowym leczeniem onkologicznym, pomimo że takie kombinacje nie były wcześniej oceniane klinicznie.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA – statyny

Statyny – inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu (HMG-CoA) są powszechnie stosowane u chorych na hipercholesterolemię w celu zmniejszenia ryzyka zawału serca i udarów mózgu. Ich funkcja polegająca na zahamowaniu syntezy cholesterolu głównie w komórkach wątroby i jelit prowadzi do obniżenia jego stężeń ogólnoustrojowych. W wielu doświadczeniach wykazano, że statyny zaburzają liczne funkcje komórek nowotworowych warunkujących ich potencjał proliferacyjny (hamowanie cyklu komórkowego w fazie G1 i G2/M, indukcja apoptozy) oraz tworzenie przerzutów (zaburzenie adhezji, hamowanie naciekania i angiogenezy) [1–7]. Co więcej, statyny w istotny sposób zwiększają wrażliwość komórek nowotworowych na radioterapię oraz zmniejszają ich chemiooporność na leki cytotoksyczne, takie jak cisplatyna czy doksorubicyna [8–11]. W ostatnich latach zakończono wiele badań klinicznych mających na celu ocenę skuteczności statyn w zapobieganiu epizodom kardiologicznym. W wielu z tych badań

Discoveries of antitumoral potential of commonly used, non-oncological drugs have appeared regularly in the medical journals all over the years. Information on such agents as statins, COX-2 inhibitors or inhibitors of ACE have been always widely discussed by oncologist. Despite numerous proofs of their antitumoral activity obtained from preclinical and retrospective cohort studies to date only few prospective, randomized clinical studies have been performed. Moreover, only few of these clinical studies have confirmed the expected prophylactic or therapeutic effect of the tested agents in relation to neoplastic diseases.

Based on preclinical and retrospective cohort studies one assumes that ACE inhibitors impair development of experimental tumors and decrease the relative risk of cancer.

The antitumoral mechanism of ACE inhibitors is believed to be associated with a blockade of proliferation and induction of apoptosis of tumor cells as well as with inhibition of neoangiogenesis.

In our studies we have evaluated the effect of captopril (ACE inhibitor) on growth and development of immunogenic tumors in murine models of renal cell cancer (RenCa) and metylocholantrene-induced sarcoma (MehtA). Surprisingly, we have demonstrated that captopril promoted growth and metastatic potential of tumor cells and shortened the survival of tumor-bearing mice with an intact immune system. The observed effect was associated with an impairment of specific cellular anti-tumor responses mediated by cytotoxic T lymphocytes (CD8+).

Our studies further confirm the common opinion that administration of drugs with a suspected anti-tumor activity must be based on tightly controlled, prospective and randomized clinical studies.

Key words: cancer, statins, COX-2 inhibitors, captopril, ACE inhibitors, tumor-promoting activity.

oprócz pozytywnego efektu działania statyn w chorobach układu krążenia wykazano niewielki spadek częstości występowania chorób nowotworowych oraz zgonów z nimi związanych. Wyraźny efekt widoczny był przede wszystkim w przypadku ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub czerniaka [12, 13]. W odniesieniu do raka piersi kilka badań dostarczyło sprzecznych wyników, jednak wydaje się, że chociaż stosowanie statyn nie zmniejsza wyrażnie częstości zachorowań na ten nowotwór, może wpływać na jego podtyp histologiczny – zwiększając odsetek nowotworów o niższym stopniu zaawansowania i złośliwości, z ekspresją receptorów estrogenowych [14]. Do tej pory przeprowadzono tylko kilka prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność statyn jako leków przeciwnowotworowych. W jednym z takich badań wykazano, że chorzy na pierwotnego raka wątroby przyjmujący prawastatynę żyli istotnie dłużej [15]. W przypadku chorych na glejaka wielopostaciowego czy zaawansowanego raka żołądka stosowanie lowastatyny nie wydłużało czasu przeżycia [16, 17].

Inhibitory COX-2 – celekoksyby

Od wielu lat uważa się, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak indometacyna czy kwas acetylosalicylowy, mogą zmniejszać względne ryzyko zachorowania na nowotwory, m.in. raka piersi, przetyku, jelita grubego, płuc czy żołądka. Efekt biologiczny tych leków polega na hamowaniu cyklooksygenazy 1 (COX-1) i 2 (COX-2). COX-1 podlega konstytutywnej ekspresji w większości tkanek i jest odpowiedzialna za takie zjawiska, jak ochrona błony śluzowej żołądka czy prawidłowe funkcje płytek krwi. COX-2 z kolei ulega aktywacji w odpowiedzi na różnorodne czynniki wzrostu, takie jak VEGF, EGF czy FGF, cytokiny (TNF- α , IL-1 β) czy promotory nowotworowe, np. v-src czy HER2/neu [18–21]. W odróżnieniu od NLPZ, których długotrwałe stosowanie wiąże się z licznymi objawami niepożądanymi, wybiórcze hamowanie COX-2, która ulega ekspresji w 40–80% nowotworów, pozwala osiągnąć efekt przeciwnowotworowy przy znacznie niższej toksyczności. Mechanizm cytostatycznego działania jednego z inhibitorów COX-2 (celekoksybu) polega na indukcji apoptozy poprzez zaburzenie szlaków przekazywania sygnału (np. wyłączenie białka Akt w raku piersi) czy hamowanie ekspresji czynników wzrostu stymulujących komórki nowotworowe na drodze para- i autokrynowej, np. EGF czy VEGF [22]. Hamowanie produkcji VEGF oraz indukcja apoptozy komórek endotelium przez celekoksyby odpowiada za antyangiogenne działania tego leku [23, 24].

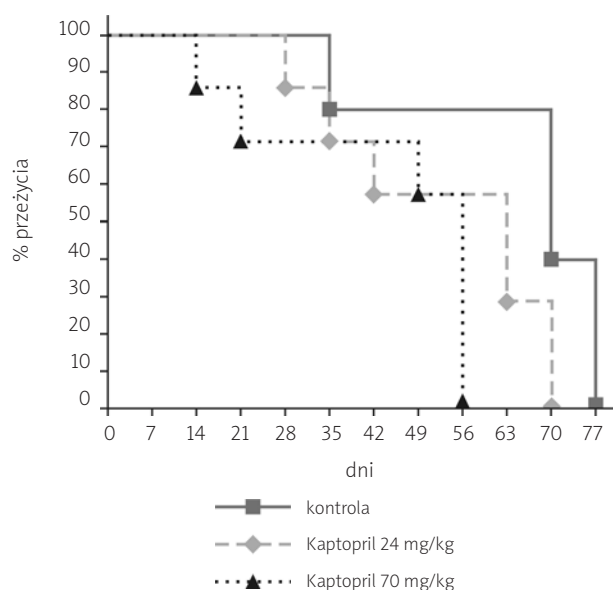
W ostatnim czasie zakończono kilka prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność przeciwnowotworową celekoksybu. W badaniu II fazy u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego zastosowanie celekoksybu w skojarzeniu ze standardowym schematem FOLFIRI nie wydłużyło czasu do progresji ani czasu przeżycia chorych [25]. W innym badaniu II fazy u chorych z przerzutowym, wysoko zróżnicowanym rakiem tarczycy zastosowanie celekoksybu również nie dało żadnych efektów [26]. Natomiast w badaniu oceniającym skuteczność celekoksybu *vs placebo* u pacjentów z rakiem prostaty po radykalnym zabiegu operacyjnym lub/i po radioterapii wykazano, że lek ten w istotny sposób spowalnia wzrost stężenia PSA w surowicy [27].

Większość badań skuteczności celekoksybu w prewencji i leczeniu chorób nowotworowych nie tylko nie potwierdziło oczekiwanego efektu terapeutycznego, ale dodatkowo wskazało na istotny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia zagrażających życiu chorych incydentów kardiologicznych.

Inne leki o działaniu przeciwnowotworowym

Wiele innych leków powszechnie stosowanych u chorych *internistycznych* okazuje się w pewnym stopniu modulować przebieg choroby nowotworowej.

Inhibitory kanału wapniowego (nifedypina i werapamil) oraz beta-bloker (karwedilol) stosowane głównie w leczeniu nadciśnienia mogą przywracać chemiowrażliwość komórek nowotworowych poprzez hamowanie funkcji glikoproteiny-P [28–30]. Dodatkowo beta-bloker zmniejszają kardioto-



Ryc. 1. Kaptopril proporcjonalnie do zastosowanej dawki skraca czas przeżycia myszy z implantowanym rakiem nerki

Fig. 1. *Captopril decreases survival of renal cell cancer bearing mice in a dose-dependent manner*

syczność antracyklin poprzez hamowanie produkcji wolnych rodników tlenowych i apoptozy kardiomiocytów [31].

Leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 również mogą wywierać wpływ na przebieg choroby nowotworowej. Na modelach zwierzęcych wykazano, że pochodna biguanidu (metformina) zapobiega rozwojowi guzów piersi u myszy transgenicznym HER2/neu [32]. W retrospektywnym klinicznym badaniu populacyjnym wykazano, że metformina stosowana u chorych na cukrzycę typu 2 istotnie redu-

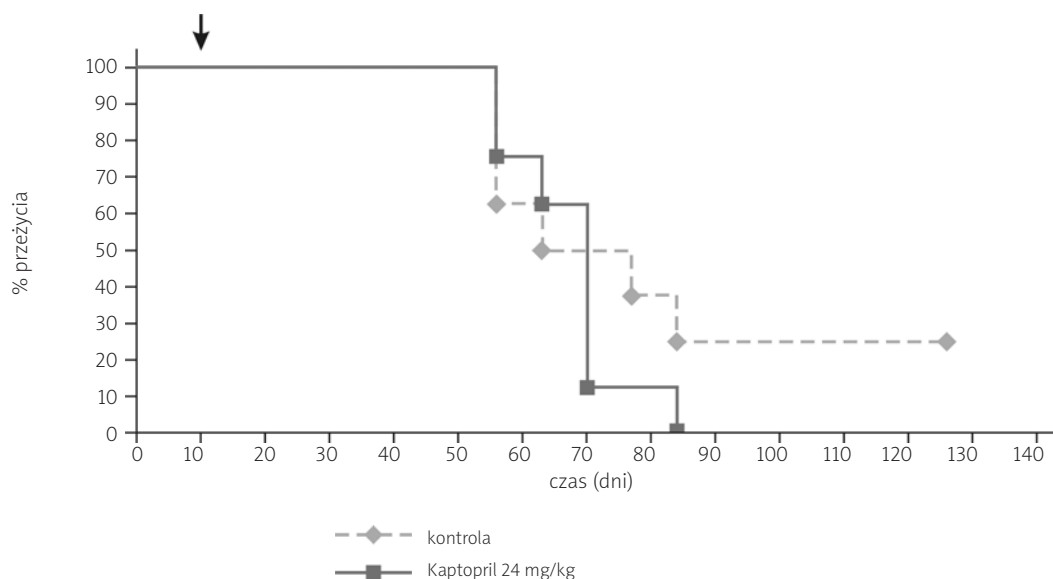
kuje ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej w porównaniu z osobami niechorującymi na cukrzycę [33]. Z kolei w badaniach populacyjnych inna grupa leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 – pochodne sulfonylomocznika oraz insulina – okazały się istotnie zwiększać ryzyko zgonu z powodu nowotworu złośliwego w porównaniu z chorymi leczonymi metforminą [34].

Inhibitory konwertazy angiotensyny – kaptopril

Kaptopril – inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) konwertującej angiotensynę I w angiotensynę II jest powszechnie stosowany w leczeniu nadciśnienia oraz niewydolności serca [35]. Oprócz funkcji kaptoprilu związanych z redukcją nadciśnienia tętniczego lek ten wykazuje również inne właściwości biologiczne. Kaptopril może łagodzić objawy reumatoidalnego zapalenia stawów, odwracać retinopatię cukrzycową, zwiększać wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę, zmniejszać ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej, ograniczać zmiany miażdżycowe w naczyniach obwodowych oraz poprawiać funkcje niewydolnej nerki [36–42]. Dodatkowo wykazano, że kaptopril zmniejsza ryzyko wystąpienia uszkodzeń tkanki płucnej w wyniku radioterapii [43, 44].

Co więcej, uważa się, że inhibitory ACE zmniejszają ryzyko choroby nowotworowej, co wiąże się ze zmniejszeniem aktywności angiotensyny II, która w licznych badaniach okazała się 1) stymulować neoangiogenezę poprzez wzrost produkcji VEGF, 2) wzmacniać efekt mitogenny EGF, 3) indukować onkogeny komórkowe – c-myc, c-fos, c-N-ras oraz czynniki wzrostu takie jak TGF- β [45–51].

Retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na grupie 5207 chorych poddawanych obserwacji przez 10 lat wykazało, że długotrwałe stosowanie inhibitorów ACE zmniejszało ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej, głównie zmniejszając względne ryzyko zachowania na no-



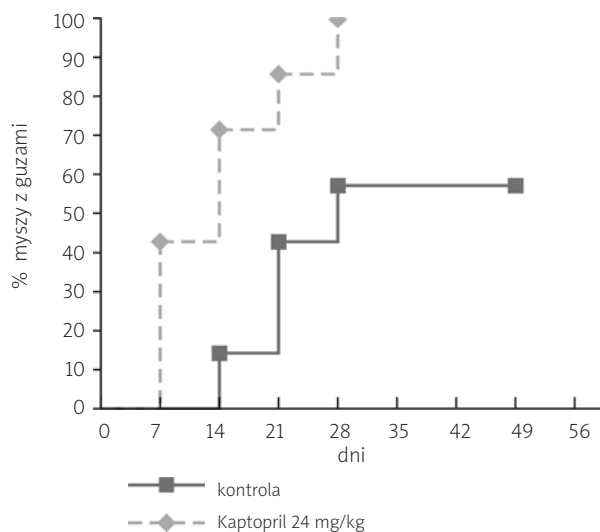
Ryc. 2. Kaptopril skraca czas przeżycia myszy z rakiem nerki po zabiegu nefrektomii przeprowadzonej w 10. dniu po implantacji komórek RenCa. W grupie kontrolnej ponad 20% myszy zostało wyleczonych radykalnym zabiegiem chirurgicznym

Fig. 2. *Captopril shortens survival of mice after nephrectomy performed 10 days following intra-kidney implantation of RenCa cells. In the control group more than 20% of animals were cured after the radical surgery*

wotwory ginekologiczne [52]. W innym badaniu wykazano również, że długotrwałe stosowanie kaptoprilu zmniejsza ryzyko raka stercza [53]. W badaniach przedklinicznych w modelach zwierzęcych stwierdzono, że kaptopril hamował wzrost guzów nowotworowych i wydłużał czas przeżycia myszy z implantowanymi nowotworami poprzez hamowanie angiogenezy oraz potencjału przerzutowego komórek nowotworowych (hamowanie funkcji metaloproteinaz). Przeciwnowotworowy potencjał inhibitorów ACE w układzie terapeutycznym (a nie protekcyjnym) został jednak stwierdzony wyłącznie w przypadku zwierząt z upośledzonym układem odporności (myszy SCID) lub w przypadku nowotworów nieimmunogennych.

W przeprowadzonych przez nas badaniach próbowaliśmy ocenić efekt przeciwnowotworowy kaptoprilu u myszy z rakiem nerki. Rak nerki należy do nowotworów immunogennych, których wzrost i progresja są silnie uzależnione od prawidłowego działania układu odpornościowego. W leczeniu raka nerki od wielu lat próbuje się stosować z raczej miernym skutkiem czynniki immunostymulujące, takie jak np. interleukina-2 lub IFN- β , czy różnego rodzaju aktywne strategie immunoterapeutyczne [54]. Kaptopril zastosowany u myszy z implantowanymi donerkowo komórkami RenCa miał z założenia wydłużyć czas przeżycia leczonych zwierząt. Wyniki przeprowadzonych badań okazały się zupełnym zaskoczeniem. Wykazaliśmy, że kaptopril w istotnym stopniu skracał czas przeżycia myszy z rakiem nerki, przy czym efekt ten był proporcjonalny do zastosowanej dawki (ryc. 1.) Badany inhibitor ACE skracał czas przeżycia myszy zarówno gdy był stosowany w leczeniu choroby zaawansowanej (u myszy z guzem nerki powstałym na skutek podtorebkowej implantacji komórek nowotworowych), jak i w leczeniu uzupełniającym (u myszy po chirurgicznym usunięciu nowotworowo zmienionej nerki) (ryc. 2.). W konsekwencji w celu wyjaśnienia pronowotworowego działania kaptoprilu przeprowadzono wiele badań w innych mysich modelach choroby nowotworowej. Wykorzystano m.in. klasyczny model nowotworu immunogennego, którym jest podskórny guz powstający z implantowanych komórek MethA (komórki mięsaka indukowanego metylocholanrenem). W tym modelu implantacja komórek MethA w tzw. dawce suboptymalnej powoduje powstanie guzów tylko u ok. połowy badanych zwierząt. Zastosowanie kaptoprilu upośledziło odrzucanie implantowanych komórek MethA i spowodowało powstanie guzów u wszystkich zwierząt w grupie leczonej inhibitorem ACE (ryc. 3.). Efekt kaptoprilu, promujący rozwój nowotworów immunogennych u myszy nie był widoczny w przypadku nieimmunogennych nowotworów rozwijających się u myszy z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym (nieimmunogenne komórki mysiego czerniaka B78-H1) oraz w przypadku nowotworów immunogennych rozwijających się u zwierząt z upośledzonym układem immunologicznym (komórki MethA rozwijające się u myszy SCID). Badania w modelach zwierzęcych udowodniły, że efekt kaptoprilu promujący rozwój nowotworów ma miejsce tylko w przypadku nowotworów immunogennych powstających w organizmach z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym.

W celu oceny mechanizmów efektu pronowotworowego kaptoprilu przeprowadzono wiele badań *in vitro* i *in vivo*.



Ryc. 3. Kaptopril przyspiesza tworzenie się guzów MethA u myszy. W grupie kontrolnej guzy nie pojawiły się u ok. 50% zwierząt
Fig. 3. Captopril accelerates the dynamic of MethA tumor development in mice. In the control group 50% of animals remained tumor-free

Badania te wykazały, że testowany inhibitor ACE upośledzał mechanizmy przeciwnowotworowe poprzez zablokowanie powstawania swoistych cytotoksycznych limfocytów T (CD8+). Jednocześnie kaptopril zwiększał stężenie limfocytów B w obrębie guzów nowotworowych oraz silnie pobudzał produkcję antygenowo swoistych przeciwciał. Niestety, odpowiedź humoralna pomimo jej pobudzenia przez badany lek nigdy nie jest w stanie całkowicie wyeliminować nowotworu.

Podsumowanie

Co pewien czas w czasopiśmie naukowych pojawiają się doniesienia opisujące nowe efekty przeciwnowotworowe klasycznych leków, powszechnie stosowanych w terapii chorób nieonkologicznych. Takie doniesienia dotyczące określonego farmaceutyku najczęściej opisują wyniki doświadczeń laboratoryjnych przeprowadzonych *in vitro* czy *in vivo* na modelach zwierzęcych lub retrospektywne analizy populacyjne. W konsekwencji pojawiania się takich informacji, szczególnie gdy towarzyszą im kolejne doniesienia dotyczące efektu przeciwnowotworowego określonego preparatu, często pojawia się pokusa zastosowania tego leku, czy to w celu zwiększenia efektywności standardowych schematów terapeutycznych, czy też jako ostatniej szansy dla chorych, u których wyczerpano już wszystkie możliwości lecznicze. Randomizowane, prospektywne badania kliniczne weryfikujące obiecujące efekty przeciwnowotworowe klasycznych leków dopiero po latach dostarczają definitywnych odpowiedzi jednoznacznie do ich skuteczności. Niestety, bardzo często długo oczekiwane wyniki tych badań są negatywne i ostatecznie wykluczają możliwość zastosowania danego preparatu w leczeniu chorób nowotworowych. Czasami wyniki poszczególnych badań prowadzonych w analogicznych jednostkach chorobowych

i w analogicznych populacjach chorych dają sprzeczne rezultaty. W takich sytuacjach do definitywnego rozwiązania kwestii skuteczności określonego farmaceutyku konieczne są metaanalizy, które można przeprowadzić dopiero po uzyskaniu wyników licznych badań klinicznych, pojawiających się na przestrzeni lat. Te wszystkie przeszkody zdecydowanie opóźniają możliwość wprowadzenia nowych leków do praktyki klinicznej. Czasami istotnym problemem utrudniającym szerokie stosowanie danego preparatu pomimo ewidentnego efektu terapeutycznego lub protekcyjnego może być jego toksyczność. Ostatnio opublikowano wyniki 2 prospektywnych badań klinicznych, które wykazały wysoką skuteczność inhibitorów COX-2 w zapobieganiu gruczolakom jelita grubego. Niestety, w tych badaniach stosowanie celekoksylu wiązało się z istotną toksycznością kardiologiczną, która zdecydowanie ogranicza możliwości wykorzystania tego leku w profilaktyce raka jelita grubego.

Wyniki prezentowanych badań przedklinicznych oceniających efektywność inhibitora ACE w leczeniu choroby nowotworowej potwierdzają absolutną konieczność poddawania ocenie w ściśle kontrolowanych, prospektywnych i randomizowanych badaniach klinicznych wszystkich nowych leków i nowych strategii terapeutycznych. Tylko taka weryfikacja umożliwia bezpieczne i efektywne wdrożenie nowych leków do praktyki klinicznej.

Z perspektywy naszych badań wynika, że postulowany efekt profilaktyczny inhibitorów ACE w odniesieniu do nowotworów wymaga ponownego rozważenia. Wydaje nam się, że obserwacje, że długotrwałe stosowanie inhibitorów ACE może chronić przed chorobami nowotworowymi nie świadczą bezpośrednio o możliwości zastosowania tych specyfików w układzie terapeutycznym. Leki, które mogą być zastosowane w układzie profilaktycznym, niekoniecznie muszą wykazywać się aktywnością przeciwnowotworową i *vice versa*.

Co więcej, warto by również rozważyć, czy w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z nowotworami należy w ogóle stosować inhibitory ACE.

Praca finansowana z grantu: PBZ-KBN 091/P05/54/2003

Piśmiennictwo

- Jakobisiak M, Bruno S, Skierski JS, Darzynkiewicz Z. Cell cycle-specific effects of lovastatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3628-32.
- Naderi S, Blomhoff R, Myklebust J, Smeland EB, Erikstein B, Norum KR, Blomhoff HK. Lovastatin inhibits G1/S transition of normal human B-lymphocytes independent of apoptosis. *Exp Cell Res* 1999; 252: 144-53.
- Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMGCoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16: 508-19.
- Wong WW, Tan MM, Xia Z, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. Cerivastatin triggers tumor-specific apoptosis with higher efficacy than lovastatin. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2067-75.
- Wang IK, Lin-Shiau SY, Lin JK. 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: 245-54.
- Krause T, Turner GA. Are selectins involved in metastasis? *Clin Exp Metastasis* 1999; 17: 183-92.
- Feleszko W, Balkowiec EZ, Sieberth E, et al. Lovastatin and tumor necrosis factor-alpha exhibit potentiated antitumor effects against Ha-ras-transformed murine tumor via inhibition of tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer* 1999; 81: 560-7.
- Bernhard EJ, McKenna WG, Hamilton AD, et al. Inhibiting Ras prenylation increases the radiosensitivity of human tumor cell lines with activating mutations of ras oncogenes. *Cancer Res* 1998; 58: 1754-61.
- Smalley KS, Eisen TG. Farnesyl transferase inhibitor SCH66336 is cytostatic, pro-apoptotic and enhances chemosensitivity to cisplatin in melanoma cells. *Int J Cancer* 2003; 105: 165-75.
- Adjei AA, Davis JN, Bruzek LM, Erlichman C, Kaufmann SH. Synergy of the protein farnesyltransferase inhibitor SCH66336 and cisplatin in human cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1438-45.
- Riganti C, Miraglia E, Viariso D, et al. Nitric oxide reverts the resistance to Doxorubicin in human colon cancer cells by inhibiting the drug efflux. *Cancer Res* 2005; 65: 516-25.
- 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: 2363-8.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Serum lipids, lipid-lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2264-71.
- Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001; 84: 886-91.
- Kim WS, Kim MM, Choi HJ, et al. Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2001; 19: 81-3.
- Larner J, Jane J, Laws E, et al. A phase I-II trial of lovastatin for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 579-83.
- Perkins DJ, Kniss DA. Rapid and transient induction of cyclooxygenase 2 by epidermal growth factor in human amnion-derived WISH cells. *Biochem J* 1997; 321: 677-81.
- Diaz A, Chepenik KP, Korn JH, et al. Differential regulation of cyclooxygenases 1 and 2 by interleukin-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta 1 in human lung fibroblasts. *Exp Cell Res* 1998; 241: 222-9.
- Howe LR, Subbaramaiah K, Chung WJ, et al. Transcriptional activation of cyclooxygenase-2 in Wnt-1 transformed mouse mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1999; 59: 1572-7.
- Vadlamudi R, Mandal M, Adam L, et al. Regulation of the cyclooxygenase-2 pathway by HER2 receptor. *Oncogene* 1999; 18: 305-14.
- Hsu AL, Ching TT, Wang DS, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem* 2000; 275: 11397-403.
- Leahy KM, Ornberg RL, Want Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res* 2002; 62: 625-31.
- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT, et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60: 1306-11.
- Maiello E, Giuliani F, Gebbia V, et al. FOLFIRI with or without celecoxib in advanced colorectal cancer: a randomized phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol* 2006; 17: vii55-vii59.
- Mrozek E, Kloos RT, Ringel MD, et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2201-4.
- Smith MR, Manola J, Kaufman DS, et al. Celecoxib versus placebo for men with prostate cancer and a rising serum prostate-specific antigen after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2723-8.
- Yusa K, Tsuruo T. Reversal mechanism of multidrug resistance by verapamil: direct binding of verapamil to P-glycoprotein on specific sites and transport of verapamil outward across the plasma membrane of K562/ADM cells. *Cancer Res* 1989; 49: 5002-6.

29. Vilpo J, Koski T, Vilpo L. Calcium antagonists potentiate P-glycoprotein-independent anticancer drugs in chronic lymphocytic leukemia cells in vitro. *Haematologica* 2000; 85: 806-13.
30. Takara K, Sakaeda T, Okumura K. Carvedilol: a new candidate for reversal of MDR1/P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Anticancer Drugs* 2004; 15: 303-9.
31. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 837-46.
32. Anisimov VN, Egormin PA, Bershtein LM, et al. Metformin decelerates aging and development of mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Bull Exp Biol Med* 2005; 139: 721-3.
33. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304-5.
34. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254-8.
35. Materson BJ, Preston RA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. *Arch Intern Med* 1994; 154: 513-23.
36. Martin MF, Surrall KE, McKenna F, Dixon JS, Bird HA, Wright V. Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis? *Lancet* 1984; 8390: 1325-8.
37. Jackson WE, Holmes DL, Garg SK, Harris S, Chase HP. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and diabetic retinopathy. *Ann Ophthalmol* 1992; 24: 99-103.
38. Collins R, Peto R, Flather M, et al. ISIS-4A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
39. Young JB. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: new strategies justified by recent clinical trials. *Int J Cardiol* 1994; 43: 151-63.
40. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension (Dallas)* 1990; 15: 327-31.
41. Ashab I, Peer G, Blum M, et al. Oral administration of L-arginine and captopril in rats prevents chronic renal failure by nitric oxide production. *Kidney Int* 1995; 47: 1515-21.
42. Lewis EJ. Captopril and diabetic nephropathy. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1831.
43. Ward WF, Kim YT, Molteni A, Solliday NH. Radiation-induced pulmonary endothelial dysfunction in rats: modification by an inhibitor of angiotensin converting enzyme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 135-40.
44. Ward WF, Molteni A, Ts'ao C, Hinz JM. The effect of captopril on benign and malignant reactions in irradiated rat skin. *Brit J Radiol* 1990; 63: 349-54.
45. Le Noble FA, Schreurs NH, van Straaten HW, et al. Evidence for a novel angiotensin II receptor involved in angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. *Am J Physiol* 1993; 264: 460-5.
46. Le Noble FA, Hekking JW, Van Straaten HW, Slaaf DW, Struyker-Boudier HA. Angiotensin II stimulates angiogenesis in the chorioallantoic membrane of the chick embryo. *Eur J Pharmacol* 1991; 195: 305-6.
47. Yoshiji H, Kuriyama S, Kawata M, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1073-8.
48. Yoshiji H, Yoshii J, Ikenaka Y, et al. Suppression of the renin-angiotensin system attenuates vascular endothelial growth factor-mediated tumor development and angiogenesis in murine hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2002; 6: 1227-31.
49. Norman J, Badie-Dezfooly B, Nord EP, et al. EGF-induced mitogenesis in proximal tubular cells: potentiation by angiotensin II. *Am J Physiol* 1987; 253: 299-309.
50. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990; 259: 768-77.
51. Wolf G, Ziyadeh FN, Helmchen U, Zahner G, Schroeder R, Stahl RA. ANG II is a mitogen for a murine cell line isolated from medullary thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physiol* 1995; 268: 940-7.
52. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; 352: 179-84.
53. Ronquist G. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate* 2004; 58: 50-6.
54. Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P, Mulders PF. Immunotherapy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 44: 65-75.

Adres do korespondencji

dr med. **Piotr J. Wysocki**
Zakład Immunologii Nowotworów
Akademia Medyczna
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
e-mail: pwysocki@plusnet.pl