

# Estatinas como agentes quimiopreventivos del Melanoma Maligno.

Lilia Correa, Rosanelly Royé, Miguel López.

Departamento de Dermatología del Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas Venezuela liliacorrea2@yahoo.com

## Resumen:

El melanoma maligno si bien es el cáncer de piel menos común, es también el que causa más muertes. Su incidencia ha aumentado exponencialmente en los últimos años hasta el punto de convertirse en un problema de salud pública. Esto aunado a que es un cáncer de muy difícil diagnóstico, de alto poder metastásico y a que la quimioterapia existente actualmente es de poco éxito y de alto costo, hace imperativa la necesidad de buscar medios para prevenirlo. Las estatinas, además de inhibir la síntesis del colesterol al actuar sobre la vía del mevalonato, poseen otros efectos celulares e inmunológicos que han demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* capacidades quimiopreventivas. Estos efectos se han visto relacionados con las células de ciertos cánceres y específicamente se han observado en las del melanoma maligno. Se presenta una revisión de éstos efectos pleiotrópicos y antitumorales de las estatinas sobre el melanoma maligno, así como también la evidencia clínica existente hasta el momento que relaciona estos agentes con la incidencia y crecimiento de éste tumor.

**Palabras clave:** melanoma maligno, estatinas, quimiopreención

## Abstract:

Malignant melanoma, even though the less frequent skin cancer, is generally fatal. Its incidence has increased exponentially during the last years to the point of becoming a health care problem. This, together with the fact that it is a very difficult to diagnose cancer, has high metastatic potential, and that the chemotherapy being used at present has little success and is very expensive, determine the need for searching preventive measures. Statins, apart from inhibiting cholesterol synthesis by acting on the mevalonate pathway, have other cellular and immunologic effects which have shown *in vitro* and *in vivo* to have chemopreventive capacities. These effects have been seen in relation to certain cancer cells, and specifically in malignant melanoma cells. A revision of the pleiotrophic and antitumoral effects of statins on malignant melanoma is presented, as well as the clinical evidence existing at present that relates these agents with the incidence and growth of this tumor.

**Key words:** malignant melanoma, statins, chemoprevention

## Introducción

Los melanocitos son las células que producen y distribuyen la melanina en el ser humano, la cual constituye uno de los factores más importantes que determina el color de la piel que cada persona tiene. El crecimiento descontrolado de estas células es lo que va a traer como consecuencia la génesis del melanoma maligno, cuya incidencia ha aumentado más rápido que cualquier otro cáncer en Estados Unidos. (Figura 1)

El aumento de riesgo para melanoma maligno se ha incrementado con el transcurso de los años, a tal

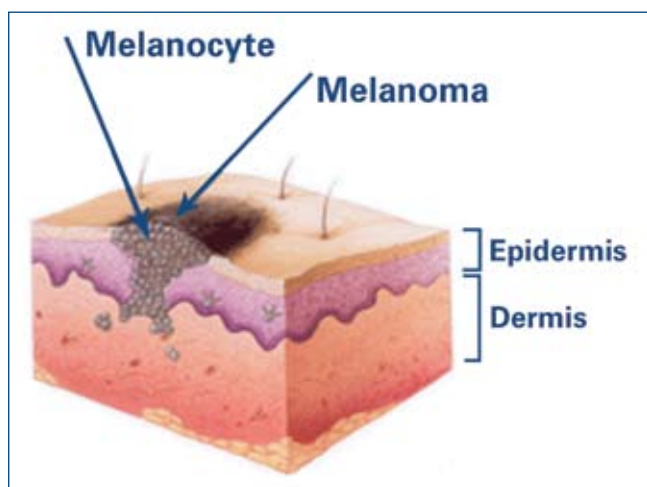
punto que el riesgo de desarrollar melanoma para una persona nacida en 1935 era 1 en 1500 personas, y para alguien nacido en el 2006 era de 1 en 34.<sup>(1)</sup> Estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos reportaron un estimado de 62.190 casos de melanoma para 2006 con un total de muertes para ese año de 8.441.<sup>(2)</sup>

Un tercio de los melanomas cutáneos se desarrollan a partir de nevus preexistentes y los otros dos tercios se desarrollan sobre piel sana sin lesión precursora.<sup>(3)</sup> El método clínico más utilizado para reconocer un

melanoma es el ABCDE, que es una nemotecnia cuyas siglas significan A para asimetría, B para bordes, C para color, D para diámetro y E para evolución. Para personas con numerosos lunares, se puede aplicar la técnica del "patito feo" la cual se basa en la teoría de que en un paciente con numerosos nevus, el que impresiona y sobresale de entre todos los demás por lo feo que es o por ser distinto, puede ser un melanoma.<sup>(1)</sup> Otras características que ameritan una evaluación más profunda sea con dermatoscopia o con biopsia, son el crecimiento rápido de la lesión, sangrado, ulceración y prurito.

Si bien en relación a la incidencia, el melanoma maligno es el cáncer menos común entre los de piel cuando se compara con el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular, es el cáncer asociado a mayor mortalidad, por lo cual se han dedicado muchos estudios a precisar los factores de riesgo asociados a éste.

Figura 1. Melanoma Maligno



Fuente: <http://www.imispain.com/blog/2011/03/17/melanoma-cutaneo/>

Entre los factores ligados a su desarrollo destacan: la exposición solar, el fenotipo cutáneo, ciertos tipos de nevus melanocíticos, historia familiar, historia previa de melanoma y algunas asociaciones genéticas (vía CDKN2A-CDK4-TP53, vía del RAS, gen de microftalmía, gen del receptor de melanocortina, gen de xeroderma pigmentoso, gen de cáncer de mama BRCA2).<sup>(1)</sup>

A pesar de lo anteriormente descrito, muchos casos de melanoma han demostrado no estar asociados a ninguno de éstos factores y aun son un misterio en cuanto a las causas que los pudieron desarrollar. El

melanoma maligno es uno de los tipos de cáncer con más difícil diagnóstico y se estima que alrededor de un 20% de los pacientes ya tiene metástasis en el momento del diagnóstico.<sup>(4)</sup> Todo esto aunado a que es un cáncer con alto poder metastásico y que la quimioterapia que existe actualmente es de poco éxito y muy alto costo; hace imperativo la búsqueda y el desarrollo de medios y formas para prevenirlo.

## QUIMIOPREVENCIÓN

Este concepto se puede resumir en la utilización de medicamentos para prevenir el desarrollo de cáncer. Un agente quimiopreventivo ideal debe ser de fácil adherencia, económico, efectivo, accesible y seguro para el paciente. Si se decide comenzar tratamiento con uno de estos agentes, su uso debe prolongarse por un periodo de al menos cinco años, en pacientes que no sufran de la patología a prevenir.<sup>(5)</sup>

Numerosos estudios han demostrado que la dieta ejerce este efecto hasta el punto de reducir un 35% de las muertes por cáncer.<sup>(6-9)</sup> Entre los agentes que se han estudiado como posibles quimiopreventivos, los cuales podrían ejercer este efecto a través de la alimentación, están: el ácido fólico, el ácido ascórbico, el  $\alpha$  tocoferol y el beta caroteno. Sin embargo, los estudios clínicos y meta análisis realizados hasta ahora son inconclusos.<sup>(10-12)</sup>

Los efectos de un agente quimiopreventivo son los siguientes: bloqueante o supresor. El efecto bloqueante se ejerce en la fase de iniciación de la carcinogénesis previniendo la formación de carcinógenos, a partir de las sustancias precursoras y también previniendo que los agentes carcinogénicos alcancen o reaccionen con los sitios clínicos "blanco". Entre estas acciones se describen la inducción de la fase I y II de las enzimas detoxificantes, la captura de radicales libres y la dilución de carcinógenos en el sistema gastrointestinal. Entre las sustancias que ejercen estos efectos se incluyen; la fibra, los flavonoides, los fenoles y los nutrientes antioxidantes. El efecto supresor se ejerce reprimiendo la expresión del cáncer en células iniciadoras. Otro efecto consiste en alterar el estatus hormonal o proveer sustratos para la formación de agentes antineoplásicos. Entre los agentes que poseen este efecto se encuentran los fitosteroles y los inhibidores de la proteasa. Ambos pueden ser complementarios o en algunas ocasiones, presentarse en un mismo agente.<sup>(13)</sup>

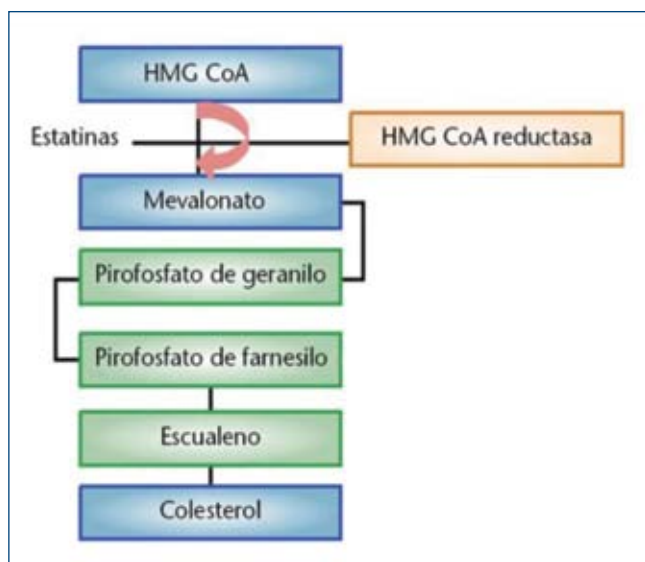
## LAS ESTATINAS Y SUS EFECTOS PLEOTRÓPICOS

Las estatinas son medicamentos que actúan sobre la enzima limitante de la vía del mevalonato, la 3-hidroxi-3-metilglutarato coenzima A (HMG-CoA) (Figura 2). Esta

vía generadora de colesterol, también es la precursora de elementos conocidos como isoprenoides, llamados también terpenos, los cuales son unos compuestos orgánicos formados por unidades de 5-carbono isopreno o unidades de isopreno, ensambladas y modificadas de muchas maneras diferentes, siempre basadas en el esqueleto del isopentano.<sup>(14)</sup> (Figura 3) Estos productos tienen estructuras químicas multicíclicas que van adquiriendo su nombre dependiendo de las unidades de isopreno que contengan (monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, etc.).<sup>(15)</sup> En el caso de la vía del mevalonato, los isoprenoides originados allí se llaman farnesil pirofosfato y geranylgeranyl pirofosfato los cuales van luego a producir proteínas isopreniladas con el nombre de cada uno de estos compuestos respectivamente (proteínas farnesiladas y proteínas geranylgeranyladas) que son las encargadas de los múltiples efectos pleiotrópicos de las estatinas. Efectos pleiotrópicos son aquellos diferentes a los esperados por el mecanismo conocido del medicamento y que ocurren por diferentes vías.<sup>(16)</sup>

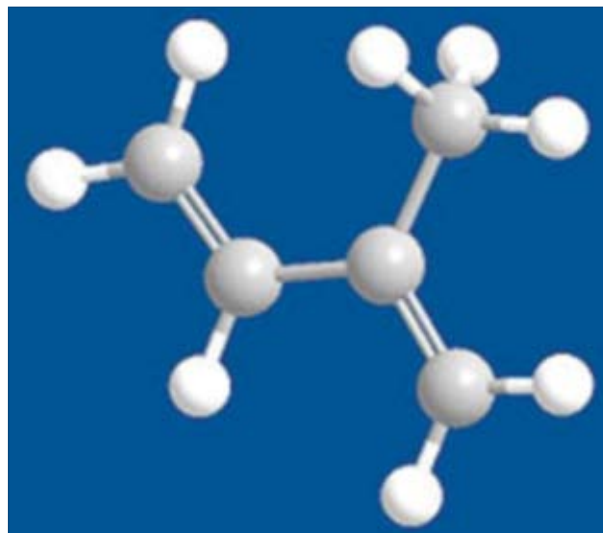
Los isoprenoides provenientes de la vía del mevalonato han demostrado jugar un papel fundamental en la supervivencia y crecimiento de las células tumorales<sup>(17-20)</sup>, lo cual los hace un blanco importante para efectos quimiopreventivos. Estos compuestos han demostrado efectos quimiopreventivos tanto bloqueantes como supresores en trabajos anteriores.<sup>(21)</sup>

Figura 2. Vía del Mevalonato



Fuente: Antúnez, P. Efectos de las Estatinas en el Hueso. Revista de la Sociedad Argentina de Medicina Interna 2003;4(3).. Publicación electrónica. Disponible en: [http://www.smiba.org.ar/med\\_interna/vol\\_04/04\\_03.index.htm](http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_04/04_03.index.htm)

Figura 3. Esqueleto del Isopentano



Fuente: <http://www.praxislgconsultores.com>

## ESTATINAS Y SUS EFECTOS CELULARES E INMUNOLÓGICOS

La superfamilia de las GTPasas pequeñas o monoméricas se encuentran libres en el citosol y nucleoplasma a diferencia de las grandes o heterotrimericas que están ancladas a membrana. Estas GTPasas pequeñas comprenden más de 100 proteínas estructuralmente relacionadas, que experimentan cambios en su conformación espacial y su localización subcelular dependientes del nucleótido de la guanina. Las GTPasas pequeñas son activas cuando tienen unido GTP e inactivas cuando contienen GDP. En su estado activado, las GTPasas pequeñas se unen a sus efectores, que a su vez, regulan un gran número de funciones biológicas. Las GTPasas pequeñas son controladas por distintas clases de proteínas reguladoras. Según sus relaciones estructurales y funcionales, la superfamilia de las GTPasas pequeñas se ha subdividido en 5 subfamilias: Ras, Rho, Rab, Arf y Ran.<sup>(22)</sup>

Los isoprenoides realizan una unión covalente a dos de estas GTPasas pequeñas: las proteínas Rho y Ras llamada prenilación, la cual es una modificación postraduccional esencial para la función de estas proteínas y su asociación con la membrana celular. Entre las funciones de la proteína Rho están la regulación del citoesqueleto de actina, la regulación de la expresión genética y la migración, crecimiento y supervivencia de las células tumorales.<sup>(23)</sup> Por lo tanto, cuando las estatinas inhiben la vía del mevalonato, disminuyen las proteínas

isoprenoides farnesil y geranilgeranil pirofosfato, lo cual va a alterar la prenilación de la proteína Rho evitando que esta ejerza sus funciones.

Se ha demostrado que la inhibición de la proteína Rho de membrana por parte de las estatinas altera la localización subcelular de ésta e inhibe las vías posteriores que conducen al rearrreglo del citoesqueleto y a los cambios en la transcripción genética conduciendo a la apoptosis celular. Así mismo, se demostró que la inhibición de la prenilación de la proteína Rho conduce a una disminución de la invasión celular tanto *in vitro* como *in vivo* inclusive a dosis utilizadas actualmente para el tratamiento de hipercolesterolemia.<sup>(4)</sup>

En cuanto a los efectos inmunológicos antineoplásicos que se derivan de la inhibición de la proteína Rho debemos mencionar los siguientes:

**1. Inducción de la expresión de Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I:** el reconocimiento de antígenos celulares asociados al tumor hace posible que el huésped monte una respuesta inmune contra este. Los linfocitos T CD8 son los encargados de actuar en este procedimiento ya que reconocen al complejo mayor de histocompatibilidad clase I que contiene los péptidos derivados de los antígenos celulares asociados al tumor y matan a la célula tumoral. Uno de los mecanismos de escape tumoral mejor documentado y el más frecuente es la pérdida o la disminución de la expresión de éste complejo mayor de histocompatibilidad en las células tumorales. Esto sucede por una disminución de la síntesis del complejo mayor de histocompatibilidad o del procesamiento de los antígenos celulares asociados al tumor. La inhibición de la proteína Rho al inhibir

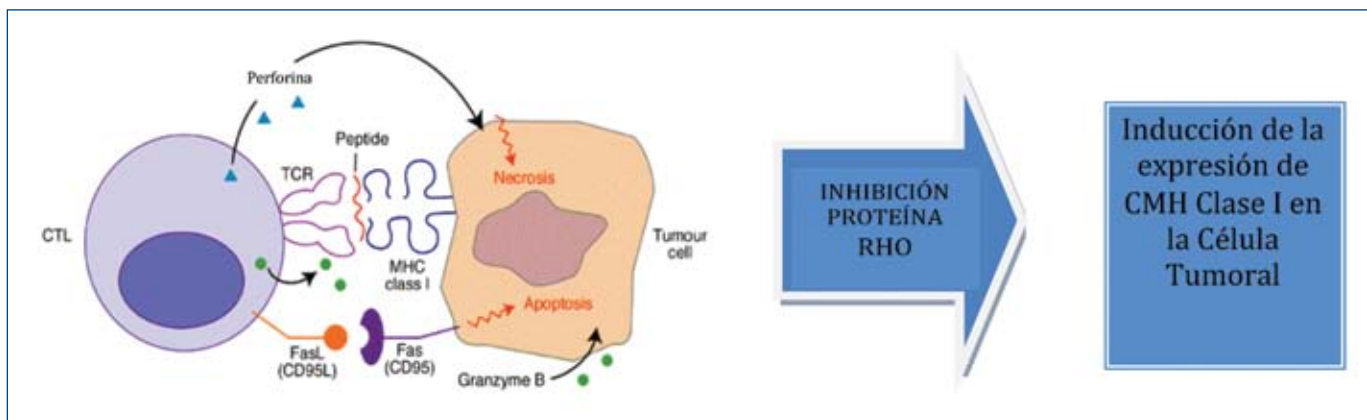
al isoprenoide geranilgeranil pirofosfato, induce la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I en las células tumorales a través del aumento del IFN gamma que estimula receptores de membrana<sup>(24)</sup> (Figura 4).

**2. Expresión de moléculas coestimuladoras:** las moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 favorecen la respuesta antitumoral de las células T. Su expresión está ausente en las células de melanoma. A través de la inhibición de la proteína Rho por la inhibición del isoprenoide geranilgeranil pirofosfato se induce la expresión de éstas moléculas coestimuladoras en las células de melanoma lo cual favorece la respuesta antitumoral por parte de las células T<sup>(24)</sup> (Figura 5).

**3. Aumento de la expresión de Fas:** la molécula Fas (fatty acid synthase) tiene tres dominios extracelulares y un dominio intracelular que es esencial para el proceso de apoptosis, al unirse con el FasL. Se ha demostrado que la proteína Rho disminuye la expresión del FasL en la membrana celular, por lo tanto la inhibición de esta proteína aumenta la expresión *in vitro* del FasL, la cual al unirse con el receptor Fas en los linfocitos T citotóxicos, favorece la apoptosis de la célula tumoral. De tal manera, cuando las estatinas, a través de la inhibición de la vía del mevalonato, inhiben la proteína Rho se favorece la expresión del Fas en la célula tumoral y al unirse esta con el FasL en el linfocito T citotóxico, se favorecerá la apoptosis<sup>(25)</sup> (Figura 6).

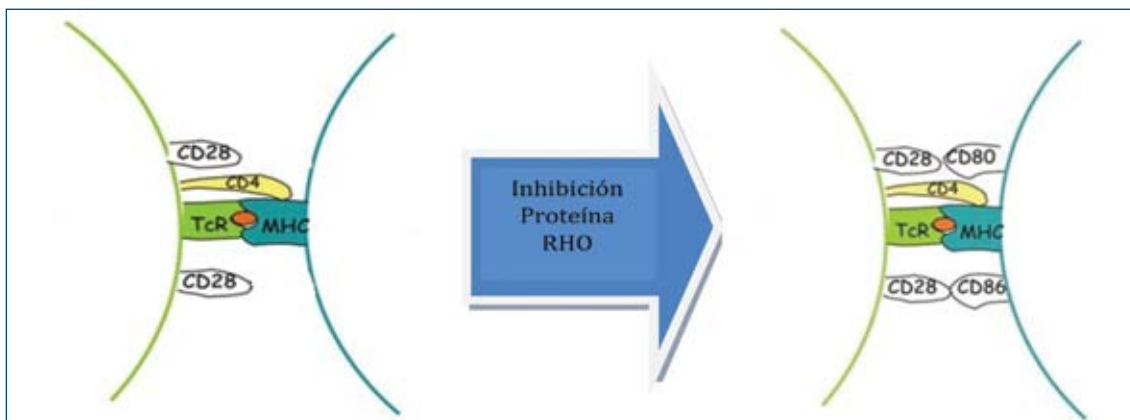
Se ha observado que la inhibición de la proteína Rho también influye en la síntesis y modificación post transduccional de las lamininas en la membrana celular de las células de melanoma. Las lamininas son unas

Figura 4. Inducción de CMH clase I



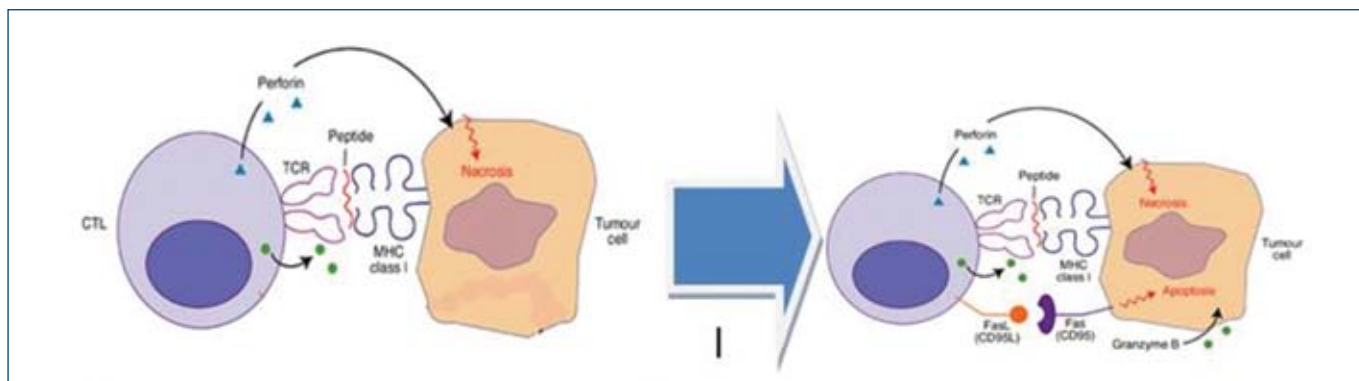
Fuente: Mitra R, Sarvjeet S, Khar A. The cytotoxic T lymphocyte (CTL) response to tumour cells. Expert reviews in molecular medicine.2003;5(28) Vol. 5; 28 Disponible en: [http://journals.cambridge.org/fulltext\\_content/ERM/ERM5\\_03/S1462399403005623sup002.htm](http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM5_03/S1462399403005623sup002.htm)

Figura 5. Expresión de moléculas coestimuladoras



Fuente: <http://arthritis-research.com/content/7/S2/S15/figure/F3?highres=y>

Figura 6. Aumento de la expresión de Fas.



Fuente: Mitra R, Sarvjeet S, Khar A. The cytotoxic T lymphocyte (CTL) response to tumour cells. Expert reviews in molecular medicine. 2003;5(8). Disponible en: [http://journals.cambridge.org/fulltext\\_content/ERM/ERM5\\_03/S1462399403005623sup002.htm](http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM5_03/S1462399403005623sup002.htm)

estructuras de membrana sumamente importantes no sólo para la constitución y formación de la célula, sino también ejercen un papel importante en la conservación del microambiente del melanoma, la adhesión celular y la motilidad entre células.<sup>(26)</sup> Las lamininas necesitan sufrir una modificación post traduccional para su posterior funcionamiento y correcta localización dentro de la matriz extracelular, la cual se llama "farnesilación" porque es realizada por la proteína isoprenoide farnesyl pirofosfato proveniente de la vía del mevalonato. Cuando las estatinas inhiben esta vía, se bloquea la formación del farnesil pirofosfato inhibiendo la farnesilación lo que hace que la laminina no se ensamble correctamente y se haga susceptible a las acciones de enzimas endonucleasas

que llevan a la célula a la apoptosis.<sup>(15)</sup>

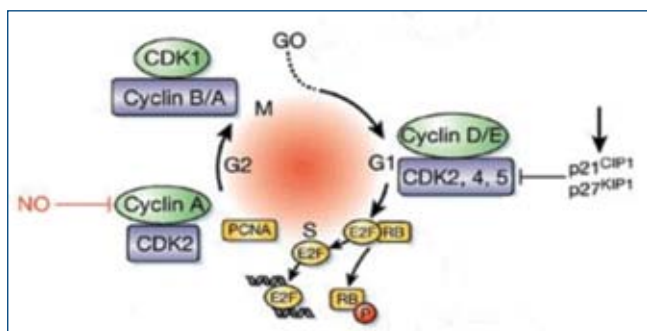
Por otro lado, la progresión de las células de la fase G1 a S en el ciclo celular, requiere la activación de quinasas dependientes de ciclina (CDK) lo cual a su vez puede estar inhibido por proteínas inhibidoras de CDK. La inhibición de la isoprenilación de la proteína Rho, resulta en la acumulación de dos proteínas inhibidoras de CDK que son p21 y p27 las cuales bloquean la activación de la ciclina E/CDK-2 y ciclina D/CDK-4 causando por tanto el arresto de las células tumorales en fase G1<sup>(27)</sup> (Figura 7).

Como un evento adicional a la inhibición de la proteína Rho, las estatinas poseen otros efectos independientes

de ésta actividad. Uno de ellos consiste en disminuir el colesterol disponible a la célula. Dado que el colesterol es un elemento importante de la membrana celular, cuando el mismo no está presente en las cantidades adecuadas, cambia su fluidez induciéndola a la apoptosis por un lado y por el otro haciendo imposible que los receptores de la célula para factores de crecimiento funcionen porque esto altera su conformación y los hace inservibles.<sup>(28)</sup>

Por último, a través del aumento directo e indirecto de óxido nítrico inhibe la actividad angiogénica de las células del melanoma y tiene un efecto antioxidante, ambas actividades importantes para evitar el crecimiento e invasión de las células tumorales.<sup>(29)</sup>

Figura 7. Arresto del Ciclo Celular en G1



Fuente: www.medscape.com

## ESTUDIOS CLÍNICOS

En el año 2004, Graaf y colaboradores realizaron un estudio de casos controlados en el cual extrajeron los datos de PHARMO, una base de datos que cruza los records de las farmacias cuando los pacientes compran y recompran medicamentos con la información de altas de varios hospitales de Holanda. El objetivo de este estudio fue comparar el riesgo de la incidencia de cáncer con el uso de estatinas. Se estudiaron 3129 pacientes y 16976 controles. El uso de estatinas se asoció con una reducción del riesgo de 20% (OR 0.80; intervalo de confianza de 95% 0.66 a 0.96). Observó que este efecto solo actúa cuando se está usando la estatina y hasta 6 meses después de usarla, así mismo, la reducción del riesgo aumenta con el tiempo de exposición. Las limitaciones de éste trabajo fueron: dificultad para evaluar la adherencia al tratamiento por parte del paciente, el uso de un solo tipo de estatina (simvastatina), ya que en Holanda existe una medicina socializada y solo se utiliza un tipo de estatina, lo cual limitó este trabajo y el seguimiento de los pacientes se realizó por 7 años y probablemente es corto tiempo para un cáncer como el melanoma.<sup>(30)</sup>

Posteriormente en el 2006, se realizaron dos metanálisis, el primero realizado por Dale y colaboradores, reunió de forma aleatoria a todos los estudios clínicos en los cuales se asociaba el uso de estatinas con incidencia de cáncer o muerte por cáncer. De 26 artículos evaluados, 7 fueron de melanoma, los autores concluyen que la asociación fue neutral.<sup>(31)</sup>

El segundo metanálisis, realizado por Freeman y colaboradores, incluyó estudios clínicos aleatorios, con dos brazos de tratamiento, en los cuales uno era estatinas y el otro placebo u otra medicina. En éste trabajo la incidencia de melanoma no fue el objeto de estudio primario y de 36 artículos revisados, no se encontró asociación entre la incidencia del melanoma y el uso de estatinas. Entre las limitaciones de éste estudio se destaca que los datos sólo estuvieron disponibles para 20 de los 36 artículos y como el cáncer no era el objeto de estudio primario, no se encontraron los datos de incidencia de melanoma en algunos trabajos.<sup>(32)</sup>

Aunque en ambas revisiones se encontró un efecto neutral de las estatinas, se concluyó que todavía se necesitan más estudios para poder establecer una posición a este respecto, en vista de que las pruebas tanto *in vitro* como *in vivo* son contundentes.

En 2007, Koomen y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo de casos controlados en la misma base de datos PHARMO usada por Graaf y colaboradores. En este trabajo, se quería estudiar la asociación entre el uso de estatinas y la incidencia de melanoma y el Breslow. Para ello, se compararon 1318 casos y 6786 controles, encontrándose que en aquellos pacientes que desarrollaron melanomas y usaban estatinas, el valor del Breslow era menor.<sup>(33)</sup>

## LIMITACIONES Y FUTURAS PERSPECTIVAS

Tanto clínica como experimentalmente las estatinas parecen tener cierto efecto quimiopreventivo en el desarrollo de melanoma. Ahora bien, hay ciertos factores importantes relacionados con su absorción y metabolismo que se deben considerar: ciertas estatinas actúan de una manera diferente como es el caso de la pravastatina, la cual al ser hidrofílica, requiere de mayores dosis para entrar a la célula, haciendo un poco más difícil la realización de todos estos efectos pleiotrópicos y probablemente requiriendo una dosis mayor que la de otras estatinas.<sup>(27)</sup>

Por otro lado, en algunos trabajos se observó que los efectos quimiopreventivos de las estatinas requieren de altas dosis, las cuales podrían ser tóxicas para los

pacientes. Una de las soluciones planteadas es combinar a las estatinas con inhibidores específicos de los isoprenoides como el ajoene y el limonene, para de esta manera lograr un efecto sinérgico entre ambos con el fin de alcanzar los efectos deseados a dosis terapéuticas.<sup>(26,30)</sup>

Por último, aun se necesitan estudios clínicos fase II que aborden mejor clínicamente la incidencia de melanoma en usuarios de estatinas y que justifiquen el costo y esfuerzo de un estudio clínico fase III para plantear una posición final en cuanto a este dilema.<sup>(5)</sup>

Algunos estudios en cultivos celulares y animales con cáncer han combinado el uso de estatinas con algunos agentes anticáncer. Se vió que la lovastatina potenció la actividad antitumoral de agentes como doxorubicina, TNF alfa y carmustina en melanoma.<sup>(34)</sup> Esto plantea una nueva hipótesis a estudiar en cuanto a las estatinas como posibles coadyuvantes en la terapéutica antineoplásica.

Si bien aún no existen suficientes evidencias para establecer una posición clara en cuanto al efecto quimiopreventivo de estas sustancias sobre el melanoma maligno, los trabajos existentes pueden ser un excelente punto de partida en la búsqueda de un agente ideal para la prevención del melanoma maligno.

### Referencias bibliográficas

- Paek SC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, et al. Cutaneous Melanoma. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilcrest BA et al. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7a ed. McGraw-Hill Inc. New York 2008: 1134-1157.
- National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results. Summary of Changes in Cancer Mortality 1950-2006. Atlanta, Georgia, 2006. Available at: <http://seer.cancer.gov/csr/1975\_2006/results\_single/sect\_01\_table.03.pdf> Accessed Jun 20,2009.
- Kelly JW, Yeatman JM, Regalia C, et al. A High Incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. Med J Aust 1997; 167: 191-4.
- Collisson EA, Kleer C, Wu M, Gambhir SS, et al. Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells. Mol Cancer Ther 2003;2(10):941-8.
- Demierre MF, Sondak VK. Chemoprevention of melanoma: theoretical and practical considerations. Cancer Control. 2005 ;12(4):219-22.
- Hutchison CJ, Bridger JM, Cox LS, Kill IR. Weaving a pattern from disparate threads: lamin function in nuclear assembly and DNA replication. J Cell Sci 1994;107: 3259-69.
- Jones KD, Couldwell WT, Hinton DR, Su Y, et al. Lovastatin induces growth inhibition and apoptosis in human malignant glioma cells. Biochem Biophys Res Commun 1994; 205:1681-7
- Ghosh PM, Mott GE, Ghosh-Chaudhury N, Radnik RA, et al. Lovastatin induces apoptosis by inhibiting mitotic and post-mitotic events in cultured mesangial cells. Biochim Biophys Acta 1997;1359:13-24.
- Hawk MA, Cesen KT, Siglin JC, Stoner GD, et al. Inhibition of lung tumor cell growth in vitro and mouse lung tumor formation by lovastatin. Cancer Lett 1996;109:217-22
- Zilli M, Iacobelli S. Chemoprophylaxis in gastrointestinal tumors. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010 Apr;14(4):285-91.
- Dong LM, Kristal AR, Peters U, Schenk JM et al. Dietary supplement use and risk of neoplastic progression in esophageal adenocarcinoma: a prospective study. Nutr Cancer. 2008;60(1):39-48.
- Chatterjee M, Janarthan M, Chatterjee M. Biological Activity of Carotenoids: its Implications in Cancer Risk and Prevention. Curr Pharm Biotechnol. 2010 Apr 5. [Epub ahead of print]
- Thibault A, Samid D, Tompkins AC, Figg WD, et al. Phase I study of Lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. Clin Cancer Res 1996;2:486-491.
- Carr N. Enciclopedia Britannica [enciclopedia en línea]. Chicago 2009 <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/296490/isoprenoid [consulta 20 jun 2009]
- Elson CE, Peffley DM, Hentosh P, Mo H. Isoprenoid-Mediated Inhibition of Mevalonate Synthesis: Potential Application to Cancer. Proc Soc Exp Biol Med. 1999 ;221(4):294-311.
- Mihos CG, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. Int J Gen Med. 2010;4:261-71.
- Kato K, Cox AD, Hisaka MM, Graham SM et al. Isoprenoid addition to Ras protein is the critical modification for its membrane association and transforming activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 15;89(14):6403-7.
- Gelb MH. Protein prenylation, etcetera: signal transduction in two dimensions. Science. 1997 21;275(5307):1750-1.
- Rebollo A, Martínez A. Ras proteins: recent advances and new functions. Blood 1999; 94:2971-80.
- Reuter CW, Morgan MA, Bergmann L. Targeting the Ras signaling pathway: a rational, mechanism based treatment for hematologic malignancies? Blood 2000; 96:1655-69.
- 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.
- Jalil et al. La vía de señalización Rho/Rho-cinasa en la enfermedad y el remodelado cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2005;58:951-61.
- Ledezma E, Wittig O, Alonso J, Cardier JE. Potentiated cytotoxic effects of statins and ajoene in murine melanoma cells. Melanoma Res. 2009;19(2):69-74.
- Tilkin-Mariamé AF, Cormary C, Ferro N, Sarraibayrouse G, et al. Geranylgeranyl transferase inhibition stimulates anti-melanoma immune response through MHC Class I and costimulatory molecule expression. FASEB J. 2005;19(11):1513-5.
- Sarraibayrouse G, Synaeve C, Leveque K, Favre G, et al. Statins stimulate in vitro membrane FasL expression and lymphocyte apoptosis through RhoA/ROCK pathway in murine melanoma cells. Neoplasia. 2007;9(12):1078-90.
- Glynn SA, O'Sullivan D, Eustace AJ, Clynes M et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, simvastatin, lovastatin and mevastatin inhibit proliferation and invasion of melanoma cells. BMC Cancer. 2008 2008;16:8-9.
- Mo H, Elson CE. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. Exp Biol Med (Maywood). 2004 Jul;229(7):567-85.
- Depasquale I, Wheatley DN. Action of Lovastatin (Mevinolin) on an in vitro model of angiogenesis and its co-culture with malignant melanoma cell lines. Cancer Cell Int. 2006 ;30:6-9.
- Dellavalle RP, Nicholas MK, Schilling LM. Melanoma Chemoprevention: A Role for Statins or fibrates? Am J Ther. 2003 May-Jun;10(3):203-10.
- Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ et al. The risk of cancer in users of statins. J Clin Oncol. 2004 ;15: (12):2388-94.
- Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger, J et al. Statins and cancer risk: a meta-analysis. JAMA. 2006 ;295(1):74-80.
- Freeman SR, Drake AL, Heilig LF, Graber M, et al. Statins, fibrates, and melanoma risk: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(21):1538-46.
- Koomen ER, Joosse A, Herings RM, Casparie MK, et al. Is statin use associated with a reduced incidence, a reduced Breslow thickness or delayed metastasis of melanoma of the skin? Eur J Cancer. 2007Nov;43(17):2580-9.
- Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. Leukemia. 2002;16(4):508-19.