

ОБЗОРЫ

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Н. Григорьева^{1,2}, О.В. Ефимова^{1,3}, Т.И. Романова¹¹ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2³МУЗ Городская клиническая больница № 7
630005, г. Новосибирск, ул. Ольги Жилиной, 90а

При раке поджелудочной железы (РПЖ) доказана роль ожирения не только как фактора риска РПЖ, но и как фактора, связанного со снижением выживаемости при РПЖ в зрелом возрасте. При РПЖ отмечено усиление липогенеза: повышенная потребность раковых клеток в жирных кислотах (ЖК) реализуется не только путем усиления липогенеза *de novo*, но и путем усвоения экзогенных ЖК, хотя несколько метаанализов не подтвердили значение диетических жиров в повышении риска РПЖ. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток направлено на обеспечение быстрой пролиферации опухолевых клеток: переход на аэробный гликолиз, повышение экспрессии ферментов, участвующих в образовании ЖК (цитрат-синтаза, АТФ-цитратлиаза и синтаза ЖК), что обусловлено мутацией гена *TP53*. В качестве терапевтических агентов при РПЖ предлагают ингибировать синтазу ЖК, а также воздействовать на прениляцию и постпрениляцию онкогенов, в частности *KRAS*, как известными препаратами, учитывая плейотропный эффект аторвастатина, так и вновь синтезированным ингибитором фарнезилтрансферазы R115777.

Ключевые слова: липидный обмен, рак поджелудочной железы, ген *TP53*, *KRAS*, жирные кислоты.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – злокачественное заболевание, исходящее из эпителия железистой ткани или протоков поджелудочной железы. РПЖ – очень агрессивная опухоль, от которой погибают около 95 % всех заболевших; 5-летняя выживаемость составляет менее 5 % [1]. Этиология заболевания остается неясной, более чем у 90 % пациентов он появляется спорадически [2]. К наиболее изученным факторам риска развития РПЖ относятся злоупотребление спиртными напитками, курение, ожирение, сахарный диабет, цирроз печени, отягощенный семейный анамнез по РПЖ, мужской пол, воз-

раст старше 65 лет [3]; заболевание ассоциировано с несколькими генетическими синдромами, включающими наследственный панкреатит, наследственный неполипозный рак толстой кишки, наследственный BRCA2-зависимый рак молочной железы и яичников и синдром Peutz-Jeghers [4]. В настоящее время появляется все больше доказательств о вкладе изменений клеточного метаболизма в развитие РПЖ, а метаболическая трансформация рассматривается как один из признаков рака и дополняет шесть фенотипических признаков опухолевых клеток, к которым относятся: постоянные сигналы роста,

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, проф. кафедры терапии Центра постдипломного медицинского образования медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Ефимова Ольга Васильевна – врач-гастроэнтеролог МУЗ ГКБ № 7, заочный аспирант, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Романова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии

уклонение от апоптоза, нечувствительность к антирастовым сигналам, неограниченный пролиферативный потенциал, ангиогенез, инвазивный рост и метастазирование.

Метаболическое перепрограммирование раковых клеток направлено на удовлетворение высокой потребности в энергии в виде АТФ и строительном материале (аминокислотах, липидах, нуклеотидах), чтобы обеспечить быструю пролиферацию опухолевых клеток. Метаболическая трансформация раковых клеток играет важнейшую патогенетическую роль в развитии злокачественных новообразований, усугубляет выраженность отличительных признаков, характеризующих раковые клетки [5]. На основании данных о том, что содержание сывороточной синтазы жирных кислот – ЖК (serum fatty acid synthase – FASN), также известной как онкоантиген 519, повышается у пациентов с определенными видами рака, ее уровень в сыворотке крови был предложен как онкомаркер [5].

К изменениям клеточного метаболизма опухолевых клеток при РПЖ относятся сдвиг в энергообеспечении от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу, активное использование глутамин и усиление липогенеза *de novo*. Повышенный уровень гликолиза в аэробных условиях называется эффектом Варбурга – это повышенное потребление глюкозы и ферментативное превращение глюкозы в лактат, как отличительная черта метаболизма опухолевых клеток, что тесно связано с их долгосрочным ростом, пролиферацией, способностью к выживанию [6]. Сдвиг в энергообеспечении от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу происходит на самых ранних стадиях канцерогенеза, раньше, чем возникает гипоксия раковых клеток [7].

Распад глюкозы до лактата – менее эффективный путь (при окислении одной молекулы глюкозы до пирувата образуется только две молекулы АТФ), в отличие от энергетического выхода полного окисления глюкозы до CO_2 и H_2O (30/32 молекулы АТФ), но более скоростной процесс получения энергии. Высокий темп гликолиза способствует росту опухолевых клеток посредством повышения образования предшественников для синтеза липидов, нуклеотидов и аминокислот, а метаболические продукты гликолиза (лактат и протоны) вызывают закисление внеклеточного пространства, что ведет к инвазии, метастазированию раковых клеток, уклонению от атаки клеток иммунной системы [8]. Аэробный гликолиз снабжает клетки энергией в объеме, не превышающем половины от общего уровня ее продукции. Остальное энер-

гообеспечение реализуется через митохондриальное окислительное фосфорилирование [9]. Помимо «эффекта Варбурга», к характерным изменениям метаболизма опухолевых клеток относится липогенез *de novo*, который является основным источником ЖК для синтеза липидов в раковых клетках.

Липиды – основные макромолекулы, выполняющие ряд функций: строительную (основные компоненты биологических мембран), энергетическую, запасающую (образуют энергетический резерв организма), обменную, они также влияют на проницаемость биологических мембран, участвуют в передаче нервного импульса, создании межклеточных контактов и др. [10]. В онкогенезе липиды необходимы в роли строительных материалов клеточной мембраны для быстрой пролиферации клеток и в качестве сигнальных молекул (фосфатидилинозитол, фосфатидная кислота, диацилглицерин-ацилтрансфераза) [5]. Для формирования мембран опухолевых клеток необходимо большое количество строительного материала в виде фосфолипидов и холестерина. Синтез ЖК начинается с образования ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА). Пируват, образующийся в результате активного аэробного гликолиза в митохондриях, подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-КоА. Далее из ацетил-КоА посредством нескольких превращений через карбоксилирование ацетил-КоА-карбоксилазой образуется малонил-КоА. Дальнейший синтез ЖК осуществляется через мультиферментный комплекс.

При злокачественных опухолях наблюдается повышение активности ферментов, участвующих в образовании ЖК: цитрат-синтазы и АТФ – цитратлиазы, синтазы ЖК [11–14]. Известно, что уровни синтазы ЖК в сыворотке крови повышаются не только при РПЖ, но и при хронических панкреатитах. После хирургического лечения РПЖ (панкреатической резекции) уровни синтазы ЖК снижаются [15]. Также у больных РПЖ повышена экспрессия гена синтазы ЖК, высокие уровни которой ассоциируются с плохим прогнозом заболевания [13, 14, 16]. Блокирование липогенных ферментов снижает клеточную пролиферацию и злокачественность рака [17].

Усиление липогенеза является основным отличительным признаком почти всех видов рака и необходимо для трансформации клеток и прогрессии рака. В исследовании K. Nishi и соавт. (2016) показано влияние ингибирования синтеза липидов в клетках РПЖ на их пролиферацию и в целом на жизнеспособность человека: 5-(тетрадецилокси)-2-фуранкарбоновая кислота – ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы

и синтазы ЖК — индуцирует апоптоз раковых клеток посредством истощения запасов ЖК [18]. Повышенная потребность раковых клеток в ЖК реализуется не только путем усиления липогенеза *de novo* (до 93 % от общего содержания клеточных липидов при некоторых видах рака) [19], но и путем усвоения экзогенных ЖК [20]. Раковые клетки используют поступающие с пищей производные ЖК для синтеза фосфолипидов [20, 21], а высокое диетическое потребление жиров в настоящее время рассматривается как потенциальный фактор риска некоторых злокачественных опухолей [22].

Известно, что среди факторов риска рака диета играет фундаментальную роль, а липиды являются основными ее компонентами, которые связаны с увеличением числа случаев раковых заболеваний, в частности молочной железы, толстой и прямой кишки, яичников и рака предстательной железы [23]. В последнее время активно изучают влияние пищевых факторов, в частности фолатов, жиров, холестерина, на развитие и прогрессирование РПЖ. В экспериментах получены данные о наличии ассоциации высокого потребления ненасыщенных жиров с риском РПЖ [24, 25]. В эпидемиологических исследованиях R. Stolzenberg-Solomon, J. Chan, A. Thiébaud показано влияние повышенного потребления жиров на риск РПЖ [26–28]. В нескольких исследованиях выявлены положительные ассоциации между РПЖ и потреблением продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров, холестерина, таких как красное мясо, яйца и молочные продукты [29, 30]. Однако в других исследованиях не подтвердили взаимосвязи диеты с повышенным содержанием жиров и риском развития РПЖ [31–33]. Так, в метаанализе 6 проспективных и 13 контролируемых исследований не обнаружено независимой связи между потреблением жира и риском РПЖ [34], таким образом, возможность ассоциации между диетическим потреблением жира и риском развития РПЖ требует дополнительного изучения.

Влияние потребления холестерина на риск РПЖ изучали в нескольких эпидемиологических исследованиях. В исследовании «случай–контроль» Y. Lin и соавт. повышенное потребление холестерина коррелировало с двукратным увеличением риска РПЖ [35]. J.M. Chan (2007) также показал ассоциацию между риском РПЖ и потреблением продуктов с повышенным содержанием в пище общего жира (odds ratio OR = 1,6; 95 % CI: 1,2–2,1) и холестерина (OR = 1,5, 95 % CI: 1,1–2,0, все *p*-trends ≤ 0,02) [27]. J. Hu и соавт. (2012) подтвердили связь уровня холестерина в пище с повышенным риском развития РПЖ [36]. В более ранних иссле-

дованиях «случай–контроль» G.R. Howe (1990), H.V. Bueno de Mesquita (1991) не обнаружена связь между потреблением холестерина и риском развития РПЖ [37, 38]. E. Lucenteforte в 2010 г. также не получил данных о влиянии потребления холестерина на риск РПЖ [39].

В метаанализе X. Chen и соавт. (2015) проанализированы 19 европейских, азиатских и северо-американских исследований, посвященных изучению ассоциации потребления холестерина с риском РПЖ, и показано, что потребление холестерина и повышение уровня сывороточного холестерина могут быть связаны с риском РПЖ: обнаружен достоверный рост относительного риска (RR) панкреатической карциномы у лиц с высоким и низким потреблением холестерина (RR = 1,31, 95 % CI: 1,10–1,56, *p* = 0,01) [40]. В метаанализе J. Wang (2015) подтверждена положительная ассоциация содержания холестерина в пище с относительным риском РПЖ в исследованиях, проведенных в Северной Америке (RR = 1,275, 95 % CI 1,058–1,537), но не в Европе (RR = 1,149, 95 % CI 0,863–1,531). В этом же исследовании не обнаружено значимой связи между уровнем триглицеридов в сыворотке крови и риском РПЖ: RR = 1,003, 95 % CI 0,86–1,17 [41].

При изучении патогенетических механизмов канцерогенеза появляется все больше доказательств, что ожирение, связанное с повышенной концентрацией в крови ЖК, модулирует риск и прогноз некоторых видов рака [3, 42]. Существуют клинические и эпидемиологические доказательства влияния ожирения на риск РПЖ. В работе И.Н. Григорьевой и соавт. (2017) по результатам анкетирования у больных РПЖ индекс массы тела Кетле (ИМТ) до болезни составлял в среднем 31,2±6,1 кг/м², в частности, избыточную массу тела и ожирение до болезни отмечали 26,5 и 61,8 % больных РПЖ соответственно [43]. Значительное снижение массы тела за последние полгода отметили 85,3 % больных РПЖ, в среднем на 15,5±8,9 кг. Снижение массы тела у большинства больных РПЖ, вероятно, связано с метаболической трансформацией в раковых клетках, которая направлена на удовлетворение высокой потребности в энергии и строительном материале для осуществления быстрой пролиферации опухолевых клеток. Но при этом в группе больных РПЖ на момент оперативного вмешательства не было лиц с недостаточной массой тела, что согласуется с общепризнанным мнением о значимости ожирения как фактора риска РПЖ [43].

Показано, что увеличение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск развития РПЖ на 12 % (на 16 и 10 % у мужчин и женщин соответственно) [44].

В обзоре G. Preziosi (2014) показано, что тучные люди имеют относительный риск развития РПЖ в 1,19–1,47 выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела [45]. Ожирение не только связано с риском развития РПЖ, но и со снижением выживаемости при РПЖ в зрелом возрасте: риск смерти от РПЖ повышается на 11 % на каждые 5 единиц прироста ИМТ [46]. Однако несколько исследований не подтвердило значимой роли ИМТ при РПЖ или обнаружило, что значение ИМТ находится в зависимости от других факторов риска: курения или пола [47, 48].

Существуют данные, что, помимо липогенеза, раковые клетки могут использовать ЖК, присутствующие в крови (полученные из липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронов или из жировой ткани). Некоторые исследования показали, что гиперхолестеринемия является потенциальным фактором риска для развития РПЖ [49]. В исследовании R.Z. Stolzenberg-Solomon (2002) не было выявлено существенных ассоциаций гиперхолестеринемии и РПЖ [50].

Процессы пролиферации и метаболизма раковых клеток имеют общие регуляторные пути [51]. Мутации гена *TP53* (ген-супрессор опухоли, кодирует белок p53, обнаруживается в 50 % раковых опухолей) влияют на метаболизм раковых клеток через взаимодействие с транскрипционным фактором, белком-1с, связывающим регуляторный элемент стерола (SREBP1с), и гуанидинацетат-N-метилтрансферазой, повышая тем самым экспрессию ключевых генов, участвующих в синтезе ЖК, холестерина и ингибирования окисления жирных кислот, увеличивая синтез липидов [52]. *KRAS*, как протоонкоген (нормальный клеточный ген, способный в результате соматической мутации или транспозиции приобретать свойства онкогена) из семейства белков Ras, кодирует гуанозинтрифосфат-связывающий белок, который является посредником различных клеточных функций, таких как пролиферация, выживание клеток, подвижность и ремоделирование цитоскелета [53]. *KRAS* также влияет на метаболизм клеток через подавление ключевых метаболических ферментов цикла Кребса и увеличение использования глутамината путем преобразования его в оксалоацетат в цитозоле с последующим синтезом ЖК [5].

Ген *KRAS* регулирует многочисленные ферменты, участвующие в катаболизме глутамината, направляя глюкозу в сторону гликолиза и пентозофосфатного цикла, ответственного за гликозилирование белка и продукцию рибозы [54]. Мутация *KRAS^{G12D}* приводит к мутациям в регулируемых метаболических ферментах, а это, в

свою очередь, — к активации метаболизма глюкозы и глутамината за счет усиления активности изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) и потери активности фумаратгидратазы (ФГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [55, 56]. ИДГ, ФГ и СДГ являются основными ферментами, участвующими в цикле трикарбоновых кислот (Кребса).

В норме скорости гликолиза и цикла Кребса тесно связаны не только через ингибирование гликолиза высокими уровнями АТФ и НАДН, но также и концентрацией цитрата. Цитрат, первый продукт цикла Кребса, — важный аллостерический ингибитор фосфофруктокиназы-1, гликолитического фермента [57]. Цитрат участвует в синтезе ЖК и стеролов [58]. Пируват, как и ацетил-КоА, как показано выше, участвует в цикле Кребса, так что цикл Кребса участвует и в катаболизме жиров [5, 59].

KRAS, вместе с *MYC* и *HIF1 α* , увеличивает потребление глюкозы и глутамината в качестве субстратов для синтеза ЖК и напрямую регулирует липогенез. Насыщенные и полиненасыщенные ЖК стимулируют рост опухоли путем up-regulation некоторых онкогенных факторов. ЖК, встроенные в фосфолипиды (вместе с кавеолином-1), участвуют в ремоделировании структуры раковых клеточных мембран. Аналогично другим злокачественным опухолям, перепрограммирование метаболизма липидов при РПЖ тесно связано с развитием опухоли, ее ростом и прогрессией. Гипоксия, активность онкогенных факторов или недостаток супрессоров опухоли приводят к значительным изменениям в биосинтезе и метаболизме липидов [5]. Синтаза ЖК (FASN) — наиболее изученный фермент, участвующий в липидном обмене при РПЖ. Ее высокая активность в клетках РПЖ ассоциируется не только с плохим прогнозом, но и с повышенной устойчивостью к химио- или лучевой терапии. Поскольку липогенная активность в клетках РПЖ выше, чем в нормальных клетках, фармакологическое ингибирование FASN и других липогенных ферментов представляется возможной терапевтической мишенью. Так, при РПЖ препарат С75, некоторые флавоноиды и метформин являются перспективными кандидатами в качестве противоопухолевых средств [5].

В качестве свидетельства в пользу значимости нарушений липидного обмена при РПЖ интересные данные получены при использовании аторвастатина в качестве противоопухолевого средства при канцерогенезе поджелудочной железы [60]. Статины широко применяются для лечения гиперхолестеринемии как конкурентные ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, основного лимитирующего фермента в мевалонатном пути синтеза холестерина. Мевалонат трансформиру-

ется в геранилпирофосфат, далее — в фарнезилпирофосфат, в завершение образуются сквален и, наконец, холестерин. Мевалоновая кислота является предшественником для биосинтеза нескольких основных конечных продуктов, в том числе изопреноидов, таких как фарнезил и геранилгеранил, участвующими в пренилации белка, т.е. посттрансляционной липидной модификации [61, 62]. Эти процессы влияют на широкий диапазон путей сигнальной трансдукции, включая рост клетки, дифференциацию, поддержание клеточного цитоскелета и закрепления на клеточных мембранах [63]. Пренилация представляет собой класс модификаций липидов, включающий ковалентное присоединение либо фарнезил- (15-углеродных), либо геранилгеранил- (20-углеродных) изопреноидов к остаткам цистеина около С-концевого фрагмента белков. Известные пренилированные белки включают онкогены *p21ras*, *Ras* и *Ras*-связанные низкомолекулярные GTP-связывающие белки (G-белки) и др. RAS-белки являются наиболее изученными субстратами для пренилации [64]. Пренилация способствует мембранным взаимодействиям большинства этих белков, что неудивительно, учитывая гидрофобность липидов [63]. Так, RAS-белки требуют пренилации для его размещения на мембране и активизации [60]. Например, пренилация является «прикрепляющим» механизмом KRAS-белка к клеточной мембране; другими словами, выявление KRAS-белка, «заякоренного» в определенном месте мембраны, является важным биомаркером пренилированного KRAS-белка [60]. Пренилация белка вызывает его неправильную локализацию, обеспечивая первую демонстрацию специфического пренилированного белка как онкогена [65].

Члены семейства RAS-белков, обычно пренилированные и мутировавшие формы RAS, особенно KRAS, делают вклад более чем в 30 % случаев всех раков человека [66]. Мутации в гене *KRAS* являются наиболее распространенными генетическими изменениями при РПЖ [60]. Предотвращение пренилации онкогенов Ras отменяет способность к их злокачественной трансформации [67]. Таким образом, помимо снижения уровня холестерина, таргетинг на пренилацию белков статинами, такими как аторвастатин, является весьма возможным механизмом для ингибирования онкогенной активности KRAS и рака, в частности, может служить химиотерапевтическим средством против канцерогенеза поджелудочной железы. В противоопухолевой терапии среди анти-RAS-стратегий уже разработаны фармакологические ингибиторы пренилации и пост-пренилации (например, ингибитор фарнезилтрансферазы R115777), пред-

назначенные для предотвращения связи RAS-белков с плазматической мембраной [66].

Таким образом, РПЖ является мультифакториальным заболеванием: факторы риска, такие как ожирение, генетические aberrации, нарушение клеточного метаболизма, в том числе липидного, и их взаимодействия повышают риск этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. Новосибирск: Наука, 2011. 101 с.
2. Григорьева И.Н., Ефимова О.В. Вклад фенотипа в канцерогенез поджелудочной железы // Дневник Каз. мед. школы. 2015. № 1. С. 37–41.
3. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Панкреатит, рак поджелудочной железы и ожирение: гипотезы и факты // ЭИКГ. 2014. № 9. С. 4–10.
4. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С. Генетические аспекты рака поджелудочной железы // ЭИКГ. 2014. № 10. С. 70–76.
5. Swierczynski J., Hebanowska A., Sledzinski T. Role of abnormal lipid metabolism in development, progression, diagnosis and therapy of pancreatic cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, N 9. P. 2279–2303.
6. Warburg O. The metabolism of tumors. London: Constable, 1930.
7. Van der Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation // Science. 2009. Vol. 324. P. 1029–1033.
8. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболизм раковой клетки как метаболическая мишень // Вест. Витебского гос. мед. ун-та. 2016. № 6. С. 7–20.
9. Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток // Вест. Витебского гос. мед. ун-та. 2013. № 2. С. 6–16.
10. Зиновьева Д.А., Неелова О.В. Липиды, их биологическая роль и применение в медицине // Современные наукоемкие технологии. 2014. № 7. С. 88.
11. Hanai J., Doro N., Seth P. et al. ATP citrate lyase knockdown impacts cancer stem cells in vitro // Cell Death. Dis. 2013. N 4. e696.
12. Schlichtholz B., Turyn J., Goyke E. et al. Enhanced citrate synthase activity in human pancreatic cancer // Pancreas. 2005. Vol. 30. P. 99–104.
13. Alo P., Amini M., Piro F. et al. Immunohistochemical expression and prognostic significance of fatty acid synthase in pancreatic carcinoma // Anticancer Res. 2007. Vol. 27. P. 2523–2527.
14. Witkiewicz A., Nguyen K., Dasgupta A. et al. Co-expression of fatty acid synthase and caveolin-1 in pancreatic ductal adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical outcome // Cell Cycle. 2008. Vol. 7. P. 3021–3025.
15. Walter K., Hong S., Nyhan S. et al. Serum fatty acid synthase as a marker of pancreatic neoplasia // Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18, N 9. P. 2380–2385.
16. Yang Y., Liu H., Li Z. et al. Role of fatty acid synthase in gemcitabine and radiation resistance of pan-

- creatic cancers // *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2011. Vol. 2, N 1. P. 89–98.
17. **Menendez J.A., Lupu R.** Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis // *Nature reviews. Cancer.* 2007. Vol. 7, N 10. P. 763–777.
 18. **Nishi K., Suzuki K., Sawamoto J.** Inhibition of Fatty Acid Synthesis Induces Apoptosis of Human Pancreatic Cancer Cells // *Anticancer Res.* 2016. Vol. 36, N 9. P. 4655–4660.
 19. **Ookhtens M., Kannan R., Lyon I. et al.** Liver and adipose tissue contributions to newly formed fatty acids in an ascites tumor // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 247. P. 146–153.
 20. **Louie S., Roberts L., Mulvihill M. et al.** Cancer Cells Incorporate and Remodel Exogenous Palmitate into Structural and Oncogenic Signaling Lipids // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1831, N 10. P. 1566–1572.
 21. **Kuemmerle N.B., Rysman E., Lombardo P.S. et al.** Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation // *Mol. Cancer Ther.* 2011. Vol. 10. P. 427–436.
 22. **Zaidi N., Lupien L., Kuemmerle N. et al.** Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids // *Prog. Lipid Res.* 2013. Vol. 52. P. 585–589.
 23. **Tania M., Khan M.A., Song Y.** Association of lipid metabolism with ovarian cancer // *Curr. Oncol.* 2010. Vol. 17, N 5. P. 6–11.
 24. **Roebuck B.D., Yager J.D., Longnecker D.S.** Dietary modulation of azaserine-induced pancreatic carcinogenesis in the rat // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41, N 10. P. 3961–3966.
 25. **Birt D., Salmasi S., Pour P.M.** Enhancement of experimental pancreatic cancer in Syrian golden hamsters by dietary fat // *J. Natl. Cancer Inst.* 1981. Vol. 67, N 6. P. 1327–1332.
 26. **Stolzenberg-Solomon R.Z., Pietinen P., Taylor P.R. et al.** Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers // *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 155, N 9. P. 783.
 27. **Chan J.M., Wang F., Holly E.A.** Pancreatic cancer, animal protein and dietary fat in a population-based study, San Francisco Bay Area, California // *Cancer Causes Control.* 2007. Vol. 18, N 10. P. 1153–1167.
 28. **Thiebaut A.C., Jiao L., Silverman D.T. et al.** Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101, N 14. P. 1001–1011.
 29. **Ghadirian P., Thouez J.P., PetitClerc C.** International comparisons of nutrition and mortality from pancreatic cancer // *Cancer Detect Prev.* 1991. Vol. 15, N 5. P. 357–362.
 30. **Zhang J., Zhao Z., Berkel H.J.** Animal fat consumption and pancreatic cancer incidence: evidence of interaction with cigarette smoking // *Ann. Epidemiol.* 2005. Vol. 15, N 7. P. 500–508.
 31. **Nöthlings U., Wilkens L., Murphy S. et al.** Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97, N 19. P. 1458.
 32. **Heinen M.M., Verhage B.A.J., Goldbohm R.A. et al.** Meat and fat intake and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort Study // *Int. J. Cancer.* 2009. Vol. 125, N 5. P. 1118–1126.
 33. **Meinhold C.L., Dodd K.W., Jiao L. et al.** Available carbohydrates, glycemic load, and pancreatic cancer: Is there a link? // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171, N 11. P. 1174.
 34. **Shen Q.W., Yao Q.Y.** Total fat consumption and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies // *Eur. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 24, N 4. P. 278–285.
 35. **Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T.** Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan // *J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 40, N 3. P. 297–301.
 36. **Hu J., La Vecchia C., de Groh M.** Dietary cholesterol intake and cancer // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23, N 2. P. 491–500.
 37. **Howe G.R., Jain M., Miller A.B.** Dietary factors and risk of pancreatic cancer: results of a Canadian population-based case-control study // *Int. J. Cancer.* 1990. Vol. 45, N 4. P. 604–608.
 38. **Bueno de Mesquita H., Maisonneuve P., Runia S. et al.** Intake of foods and nutrients and cancer of the exocrine pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands // *Int. J. Cancer.* 1991. Vol. 48, N 4. P. 540–549.
 39. **Lucenteforte E., Talamini R., Bosetti C. et al.** Macronutrients, fatty acids, cholesterol and pancreatic cancer // *Eur. J. Cancer* 2010. Vol. 46, N 3. P. 581–587.
 40. **Chen X., Zhou T., Chen M.** Meta analysis of the association of cholesterol with pancreatic carcinoma risk // *J. BUON.* 2015. Vol. 20, N 1. P. 109–113.
 41. **Wang J., Wang W.-J., Zhai L.** Association of cholesterol with risk of pancreatic cancer: A meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, N 12. P. 3711–3719.
 42. **Swierczynski J., Sledzinski T.** The role of adipokines and gastrointestinal tract hormones in obesity // *Principles of metabolic surgery.* Berlin Heidelberg: Springer, 2012. P. 53–79.
 43. **Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Рагино Ю.И., Суворова Т.С., Тов Н.Л., Романова Т.И.** Показатели липидного обмена и ожирение у больных с различной патологией поджелудочной железы // *РЖГГК.* 2017. Т. XXVII, № 5 (прил. 49). С. 179.
 44. **Larsson S., Orsini N., Wolk A.** Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies // *Int. J. Cancer.* 2007. Vol. 120, N 9. P. 1993–1998.
 45. **Preziosi G., Oben J., Fusai G.** Obesity and pancreatic cancer // *Surg. Oncol.* 2014. Vol. 23, N 2. P. 61–71.
 46. **Yu-Qi Shi., Yang Jing., Du Peng. et al.** Effect of Body Mass Index on Overall Survival of Pancreatic Cancer // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95, N 14. P. e3305.
 47. **Luo J., Iwasaki M., Inoue M.** Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan – the JPHC study // *Cancer Causes Control.* 2007. Vol. 18, N 6. P. 603–612.
 48. **Lin Y., Kikuchi S., Tamakoshi A.** Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort // *Int. J. Cancer* 2007. Vol. 120, N 12. P. 2665–2671.
 49. **Wu Q., Chen G., Wu W.M. et al.** Metabolic syndrome components and risk factors for pancreatic adenocar-

- cinoma: a case-control study in China // *Digestion*. 2012. Vol. 86, N 4. P. 294–301.
50. **Stolzenberg-Solomon R.Z., Pietinen P., Taylor P.R. et al.** A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland) // *Cancer Causes Control*. 2002. Vol. 13, N 5. P. 417–426.
51. **Романова Т.И., Григорьева И.Н., Ефимова О.В.** Рак поджелудочной железы. Некоторые молекулярные и генетические механизмы онкогенеза как мишень для терапии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017. № 2. С. 103–109.
52. **Hu J., Liu Z., Wang X.** Does TP53 mutation promote ovarian cancer metastasis to omentum by regulating lipid metabolism // *Med. Hypotheses*. 2013. Vol. 81. P. 515–520.
53. **Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С.** Значение генетического тестирования при ведении острого и хронического панкреатита различной этиологии // *Мед. алфавит*. 2016. Т. 3, № 24 (Практическая гастроэнтерология). С. 5–10.
54. **Lu S., Ahmed T., Du P., Wang Y.** Genomic Variations in Pancreatic Cancer and Potential Opportunities for Development of New Approaches for Diagnosis and Treatment // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol. 18, N 6. P. 1201.
55. **Paschka P., Schlenk R.F., Gaidzik V.I. et al.** IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication // *J. Clin. Oncol*. 2010. Vol. 28, N 22. P. 3636–3643.
56. **Yan H., Parsons D.W., Jin G. et al.** IDH1 and IDH2 mutations in gliomas // *N. Engl. J. Med*. 2009. Vol. 360, N 8. P. 765–773.
57. **Nelson D.L., Cox M.M.** *Lehninger Principles of biochemistry*. Fifth ed. New York: Freeman W.H. and company, 2008. 1158 p. (p. 637).
58. **Krantz B.** Fatty acid and cholesterol biosynthesis and regulation: University of California, Berkeley MCB 102, Spring 2008, Metabolism Lecture 14 Reading: Ch. 21 of Principles of Biochemistry, «Lipid Biosynthesis.» 452 p.
59. **Кольман Я., Рем К.Г.** Наглядная биохимия. 4-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 469 с.
60. **Liao J., Chung Y.T., Yang A.L. et al.** Atorvastatin inhibits pancreatic carcinogenesis and increases survival in LSL-KrasG12D-LSL-Trp53R172H-Pdx1-Cre mice // *Mol. Carcinog*. 2013. Vol. 52, N 9. P. 739–750.
61. **Miziorko H.M.** Enzymes of the mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis // *Arch. Biochem. Biophys*. 2011. Vol. 505. P. 131–143.
62. **Gao J., Liao J., Yang G.Y.** CAAX-box protein, prenylation process and carcinogenesis // *Am. J. Transl. Res*. 2009. Vol. 1. P. 312–325.
63. **Zhang F.L., Casey P.J.** Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences // *Ann. Rev. Biochem*. 1996. Vol. 65. P. 241–269.
64. **Wang M., Casey P.J.** Protein prenylation: unique fats make their mark on biology // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2016. Vol. 17, N 2. P. 110–122.
65. **Winter-Vann A.M., Casey P.J.** Post-prenylation-processing enzymes as new targets in oncogenesis // *Nat. Rev. Cancer*. 2005. Vol. 5, N 5. P. 405–412.
66. **Saxena N., Lahiri S.S., Hambarde S., Tripathi R.P.** RAS: target for cancer therapy // *Cancer Invest*. 2008. Vol. 26, N 9. P. 948–955.
67. **Lowy D.R.** Function and regulation of Ras // *Ann. Rev. Biochem*. 1993. Vol. 62. P. 851–891.

LIPID METABOLISM DISORDERS IN PANCREATIC CANCER

I.N. Grigorieva^{1,2}, O.V. Efimova¹, T.I. Romanova¹

¹*Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

²*Novosibirsk State National Research University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2*

³*City Clinical Hospital N 7
630005, Novosibirsk, Olga Zhilina, 90a*

In pancreatic cancer (PC) proved the role of obesity not only as a PC risk factor, but also as a factor associated with reduced survival in PC in adulthood. In PC is marked by increased lipogenesis: an increased need of cancer cells in the fatty acid (FA) is implemented not only by increasing lipogenesis de novo, but also by the exogenous FA assimilation, although several meta-analyses have not confirmed the importance of dietary fat in increasing the PC risk. Metabolic reprogramming of cancer cells is aimed at ensuring the rapid proliferation of tumor cells: the transition to aerobic glycolysis, increased expression of enzymes involved in the FA formation (citrate-synthase, ATP-citrate lyase and FA synthase – FASN), due to a mutation of the gene *TP53*. As therapeutic agents in PC offer to inhibit FASN, and also impact prenylation and post-prenylation of oncogenes, in particular, *KRAS*, known as drugs, given the pleiotropic effect of atorvastatin and newly synthesized inhibitor farnesyltransferase R115777.

Keywords: lipid metabolism, pancreatic cancer, gene *TP53*, *KRAS*, fatty acids.

*Статья поступила 3 августа 2017 г.,
принята в печать 2 октября 2017 г.*