Л.М. Берштейн

УРСОЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ СРЕДСТВО И АКТИВАТОР БЕЛКА-ОНКОСУПРЕССОРА РТЕН И БУРОГО ЖИРА

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В относительно небольшом по объему обзоре приводятся основные сведения о продемонстрированной в эксперименте противоопухолевой активности урсоловой кислоты (УК)—соединения, принадлежащего к классу пентациклических тритерпеноидов. Помимо способности тормозить рост опухолевых клеток и стимулировать апоптоз, УК (как и некоторые родственные и неродственные соединения) обладает рядом других свойств, которые могут иметь отношение к ее возможному противоопухолевому потенциалу. Показана, в частности, способность УК к индукции опухолевого супрессора РТЕН (утрата активности/мутация которого характерна для целого ряда новообразований человека, в том числе, для рака эндометрия I типа). В дополнение, как выяснилось, УК входит в группу субстанций, способных увеличивать объем и активность бурого жира, что может иметь отношение к противодействию ожирению и ассоциированному с последним риску развития злокачественных опухолей.

Ключевые слова: урсоловая кислота, опухолевый рост, ожирение и его гетерогенность, бурая жировая ткань, онкосупрессор РТЕН

Краткая история

Хотя по данным, которыми располагает народная медицина, противоопухолевые свойства приписываются урсоловой кислоте (УК) и связанным с ней так или иначе субстанциям на протяжении многих десятилетий и даже веков, официальные сведения такого рода начали появляться в 70х-80х годах прошлого столетия [29, 37, 38]. «Вовлеченность» народной медицины в данном случае вполне объяснима: и УК, и ряд родственных соединений, в частности бетулин и 2-гидроксиурсоловая кислота (которая, по некоторым наблюдениям, даже более активна, чем УК), ведут свое происхождение, точнее, были выделены, из толокнянки, брусники, черники, клюквы, яблочной кожуры, облепихи, плодов рябины, определенных сортов листвы, хвои, тканей некоторых насекомых, включая колорадско-

го жука, и т.п. [1, 5, 29, 37]. Обнаружение УК, в частности, в ягодах и фруктах, свидетельствует о том, что она естественным образом может попадать и в пищу человека [3, 19]; это ведет к целому ряду практических следствий—от возможности определения этой субстанции в крови, моче, других экскретах и тканях до этнических различий в уровне заболеваемости.

С чем связана противоопухолевая активность урсоловой кислоты

Попытки установить потенциальные механизмы противоопухолевого действия УК, принадлежащей к тритерпеноидам, предпринимались и предпринимаются на протяжении длительного времени. Придавая определенную важность торможению под влиянием УК процесса пролиферации и клеточного цикла (прежде всего, как показано на примере линии немелкоклеточного рака легкого, в фазе G1, что регистрируется по оценке таких циклинов, как D1, D2, E, их киназ [16] и состояния ряда сигнальных путей [33]), большинство исследователей сходятся во мнении о ведущей роли физиологической клеточной гибели/апоптоза [16, 21, 28]. Усиление апоптоза, фиксируемое, например, при оценке фрагментации ДНК, коррелирует с активизацией таких компонентов проапоптотических каскадов, как FAS и Вах, и, напротив,—с подавлением Bcl-2 и NF-κB [16, 21]. Помимо апоптоза, УК связана и с другим вариантом программируемой клеточной гибели—аутофагией, подавление которой дополнительно стимулирует УК-индуцированный апоптоз [35].

Такие свойства урсоловой кислоты, как способность к индукции дифференцировки и иммуномодуляции, противодействие процессу инвазии, цитотоксичность и антимуtagenность, антивирусное и противовоспалительное действие, влияние на ферменты экстрацеллюлярного матрикса, равно как и набор некоторых других свойств [10, 16, 34], расцениваются в качестве элементов, в комбинации или порознь препятствующих возникновению и прогрессии опухолей и, в то же время, характеризующих плейо-

тропность присущих УК биологических эффектов.

Нередко упоминается также антиангиогенное действие УК, хотя его доказанность в некоторых ситуациях нуждается, как полагают, в дополнительном подтверждении [10]. УК не оказывает влияния на минеральную плотность костной ткани и индукцию рецепторов прогестерона в матке овариэктомированных крыс, т.е., скорее всего, не обладает проэстрогенными свойствами [5]. Напротив, по некоторым данным, УК ингибирует активность ароматазы — ключевого фермента биосинтеза эстрогенов [13], что тоже может быть причислено к числу эффектов, препятствующих опухолевому росту, в частности, в стероидзависимых тканях.

Урсоловая кислота, родственные ей соединения и основные объекты, на которых изучалось их противоопухолевое действие

УК, как отмечалось, принадлежит к классу тритерпеноидов. Некоторые соединения, входящие в группу пентациклиновых тритерпеноидов, например, бетулин и его производные, так же, как и УК и ее дериваты типа 2-альфа-гидроксиурсоловой кислоты, обладают противоопухолевой активностью; не уступает им в этом отношении, а в чем-то и превосходит, и олеаноловая кислота [1, 5, 9, 21, 23, 24, 43].

Несмотря на то, что в момент написания этой работы PubMed в ответ на ключевые слова “ursolic acid and cancer” выдает лишь порядка 200 ссылок, выявляется многообразие точек приложения УК в качестве противоопухолевого и антиканцерогенного средства. Легко убедиться, что эти свойства были подтверждены на значительном числе клеточных линий (рак молочной, простатальной и поджелудочной железы, меланобластома, рак легкого, мочевого пузыря, толстой кишки, нейробластома и т.д.), и на моделях перевивных и индуцированных некоторыми канцерогенами или экстрактами табачного дыма новообразований [6, 9, 16, 17, 21, 22, 24, 25, 28, 33, 34, 36, 38, 42]. По сути, ничего не известно, тормозят ли УК и близкие ей субстанции спонтанный канцерогенез у экспериментальных животных, равно как и нет сведений об официально одобренных клинических испытаниях с целью предупреждения/лечения онкологических заболеваний у людей, хотя такие предложения, в том числе и в последнее время, высказывались неоднократно (напр., в работах [9, 33]).

Недавние сведения о малоизвестных эффектах урсоловой кислоты и некоторых других препаратов со сходным действием: ожирение, бурая жировая ткань, индукция онкосупрессора PTEN

Материалы исследований, проводившихся в течение последних нескольких лет, свидетельствуют о том, что урсоловая кислота, добавляемая в питьевую воду или примешиваемая к корму, вызывает у мышей, находившихся на высокожировой диете, снижение содержания жира в теле и печени, устранение других признаков инсулинорезистентности (включая нарушение толерантности к глюкозе), увеличение мышечной массы и увеличение объема бурой жировой ткани (см. [18, 20, 32, 40]). Следует отметить, что бурая жировая ткань, рассматривавшаяся ранее преимущественно лишь как орган термогенеза, характеризует (при сопоставлении с белым жиром) особенности ожирения и его гетерогенную природу, а за счет, в частности, продуцируемых в ней гормоноподобных субстанций и других механизмов может вовлекаться в процесс антиканцерогенеза [2, 8, 39].

Соответственно, привлекает внимание, что стимуляция урсоловой кислотой увеличения числа или объема бурых адипоцитов и активности бурой жировой ткани сочетается с присутствием УК индукцией гена-супрессора PTEN, что продемонстрировано в экспериментах как *in vivo*, *in vitro* [30, 41]. Белок, кодируемый геном PTEN, представляет собой фосфатазу, участвующую в ограничении передачи сигнала через фосфоинозитид-3-киназу, PI3-kinase, и, тем самым, препятствующую усиленной клеточной пролиферации. В этом отношении существенно, что при I типе рака эндометрия, где мутации PTEN весьма часты [7, 14], важной особенностью, как известно, являются ожирение и нарушения толерантности к глюкозе [4]. Не исключено, что у таких больных могут быть снижены как объем, так и метаболическая активность бурой жировой ткани [2], что делает привлекательным использование в подобной ситуации урсоловой кислоты (являющейся индуктором бурого жира и PTEN, а также «анатагонистом» опухолевого роста и ожирения, см. выше) и сходных с ней по эффекту препаратов. Среди таких средств следует упомянуть, в частности, статины [26, 27] и индол-3-карбинол [11, 31], а также, возможно, некоторые интерфероны [12, 15] и их индукторы.

В совокупности, представленные сведения обобщают как уже получившие известность, так и новые данные о механизмах противоопухолевого действия урсоловой кислоты, не связанные с традиционными взглядами на эту пробле-

му. Определенное сходство УК и таких средств, как статины и индол-3-карбинол, свидетельствует об их ранее мало привлекавшей к себе внимание общности (проявляющейся, в частности, в способности индуцировать онкосупрессор PTEN, активировать состояние бурой жировой ткани, препятствовать развитию ожирения), что может быть одним из элементов предупреждения и ограничения опухолевого роста и нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

- Барышников А.Ю., О-Жи-Хо Е.А. Растительные терпеноиды как возможные противоопухолевые агенты // Росс. биотерап. журнал. — 2010. — N 1 — С.3-8.
- Берштейн Л.М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани // Вопр. онкол. — 2012. — Т.58(4). — С.464-472.
- Беспалов В.Г. Питание и рак. Диетическая профилактика онкологических заболеваний. — М., 2008. — 176 с.
- Бохман Я.В. Руководство по гинекологической онкологии. Л.: Медицина, 1989,463с.
- Шавва А.Г., Антимонова О.И., Морозкина С.Н. Некоторые биологические свойства урсоловой кислоты // Росс. биотерап. журнал. — 2008. -N 2. -С. 65-68.
- Andersson D., Cheng Y., Duan RD. Ursolic acid inhibits the formation of aberrant crypt foci and affects colonic sphingomyelin hydrolyzing enzymes in azoxymethane-treated rats. // J Cancer Res Clin Oncol. — 2008. — 134. — P.101-107.
- Bansal N., Yendluri V., Wenham R.M. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies // Cancer Control. — 2009. — Vol. 16. — P. 8-13.
- Bellows C.F., Zhang Y., Chen J. et al. Circulation of progenitor cells in obese and lean colorectal cancer patients // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2011. — Vol. 20(11). — P. 2461-2468.
- Bishayee A., Ahmed S., Brankov N., Perloff M. Triterpenoids as potential agents for the chemoprevention and therapy of breast cancer // Front. Biosci. — 2011. — Vol. 16. — P.980-996.
- Cárdenas C., Quesada A.R., Medina M.A. Effects of ursolic acid on different steps of the angiogenic process // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2004. — Vol.320. — P.402-408.
- Chang H.P., Wang M.L., Chan M.H. et al. Antiobesity activities of indole-3-carbinol in high-fat-diet-induced obese mice // Nutrition. — 2011. — Vol.27. — P. 463-470.
- Fujiwara K., Mori K., Kaneko Y.S. et al. Tetrahydrobiopterin biosynthesis in white and brown adipose tissues is enhanced following intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharid // Biochim Biophys Acta. — 2004. — Vol.1670. — P.181-198.
- Gnoatto S.C., Dassonville-Klimpt A., Da Nascimento S. et al. Evaluation of ursolic acid isolated from Ilex paraguariensis and derivatives on aromatase inhibition // Eur. J. Med. Chem. — 2008. — Vol.43. — P.1865-1877.
- Hecht J.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis // J Clin Oncol. — 2006. — Vol. 24. P.4783-4791.
- Hou R., Zhang J., Yin T. Et al. Upregulation of PTEN by peroxynitrite and IFN-gamma contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta-cells // Apoptosis. — 2010. — Vol. 15. — P.877-886.
- Hsu Y.L., Kuo P.L., Lin C.C. Proliferative inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by ursolic acid in human non-small cell lung cancer A549 cells // Life Sci. — 2004. — Vol. 75. — P.2303-2316.
- Huang C.Y., Lin C.Y., Tsai C.W., Yin M.C. Inhibition of cell proliferation, invasion and migration by ursolic acid in human lung cancer cell lines // Toxicol In Vitro. — 2011. — Vol. 25. — P.1274-1280.
- Jayaprakasam B., Olson L.K., Schutzki R.E. et al. Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (Cornus mas) // J Agric Food Chem. — 2006. — Vol. 54. — P.243-248.
- Kondo M., MacKinnon S.L., Craft C.C. et al. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other Vaccinium fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells // J. Sci. Food Agric. — 2011. — Vol. 91(5). P.789-796.
- Kuttan G., Pratheeshkumar P., Manu K.A., Kuttan R. Inhibition of tumor progression by naturally occurring terpenoids // Pharm Biol. — 2011. — Vol. 49. — P.995-1007.
- Kwon S.H., Park H.Y., Kim J.Y. et al. Apoptotic action of ursolic acid isolated from Corni fructus in RC-58T/h/SA#4 primary human prostate cancer cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2010. — Vol. 20. — P.6435-6438.
- Kunkel S.D., Elmore C.J., Bongers K.S. et al. Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease // PLoS One. — 2012. — Vol.7. — e39332.
- Laszczyk, M. Pentacyclic Triterpenes of the Lupane, Oleanane and Ursane Group as Tools in Cancer Therapy // Planta Medica. — 2009. — Vol. 75. — P.1549-1560.
- Liby K.T., Yore M.M., Sporn M.B. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer // Nat. Rev. Cancer. — 2007. — Vol.7. — P.357-369.
- Liu W., Tan X., Shu L. et al. Ursolic acid inhibits cigarette smoke extract-induced human bronchial epithelial cell injury and prevents development of lung cancer // Molecules. — 2012. — Vol. 17. — P. 9104-9115.
- Miller B.T., Ueta C.B., Lau V. et al. Statins and downstream inhibitors of the isoprenylation pathway increase type 2 iodothyronine deiodinase activity // Endocrinology. — 2012. — Vol.153. -P.4039-4048.
- Miraglia E., Högberg J., Stenius U. Statins exhibit anticancer effects through modifications of the pAkt signaling pathway // Int J Oncol. — 2012. — Vol. 40. — P. 867-875.
- Novotný L., Vachálková A., Biggs D. Ursolic acid: an anti-tumorigenic and chemopreventive activity // Neoplasma. — 2001. — Vol. 48. — P.241-246.
- Numata A., Yang P., Takahashi C. et al. Cytotoxic triterpenes from a Chinese medicine, Goreishi // Chem Pharm Bull (Tokyo). — 1989. — Vol.37. — P.648-651.
- Ortega-Molina A., Efeyan A., Lopez-Guadamillas E. et al. PTEN positively regulates brown adipose function, energy expenditure, and longevity // Cell Metab. — 2012. — Vol. 15. — P.382-394.
- Qi M., Anderson A.E., Chen D.Z. et al. Indole-3-carbinol prevents PTEN loss in cervical cancer in vivo // Mol Med. — 2005. — Vol. 11. — P.59-63.

32. Rao V.S., de Melo C.L., Queiroz M.G. et al. Ursolic acid, a pentacyclic triterpene from *Sambucus australis*, prevents abdominal adiposity in mice fed a high-fat diet // *J Med Food*. – 2011. — Vol. 14. — P.1375-1382.
33. Shanmugam M.K., Rajendran P., Li F. et al. Ursolic acid inhibits multiple cell survival pathways leading to suppression of growth of prostate cancer xenograft in nude mice // *J. Mol. Med (Berl)*. – 2011. — Vol. 89. — P.713-727.
34. Shao J.W., Dai Y.C., Xue J.P. et al. In vitro and in vivo anticancer activity evaluation of ursolic acid derivatives // *Eur. J. Med. Chem*. – 2011. — Vol. 46. — P.2652-2661.
35. Shin S.W., Kim S.Y., Park J.W. Autophagy inhibition enhances ursolic acid-induced apoptosis in PC3 cells // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2012. — Vol. 1823. — P.451-457.
36. Singletary K., MacDonald C., Wallig M. Inhibition by rosemary and carnosol of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced rat mammary tumorigenesis and in vivo DMBA-DNA adduct formation // *Cancer Lett*. – 1996. — Vol.104. — P.43-48.
37. Tin-Wa M., Farnsworth N.R., Fong H.H., Trojanek J. Catharanthus alkaloids. XXV. Isolation of leurosine and ursolic acid from *C. pusillus* // *Lloydia*. – 1970. — Vol. 33. — P.261-263.
38. Tokuda H., Ohigashi H., Koshimizu K., Ito Y. Inhibitory effects of ursolic and oleanolic acid on skin tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate // *Cancer Lett*. -1986. — Vol. 33. — P.279-285.
39. Townsend K.L., Tseng Y.H. Brown adipose tissue. Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential // *Adipocyte*.—2012.—Vol. 1.—P.13-24.
40. Wang L., Wang G.L., Liu J.H. et al. [Effects of ursolic acid in ameliorating insulin resistance in liver of KKAY mice via peroxisome proliferator-activated receptors α and γ] // *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. – 2012. — Vol.10. — P.793-799. [Article in Chinese] PMID: 22805086
41. Wu B, Wang X, Chi ZF et al. Ursolic acid-induced apoptosis in K562 cells involving upregulation of PTEN gene expression and inactivation of the PI3K/Akt pathway // *Arch Pharm Res*.—2012.—Vol. 35.—P.543-548.
42. Zheng Q.Y., Jin F.S., Yao C. et al. Ursolic acid-induced AMP-activated protein kinase (AMPK) activation contributes to growth inhibition and apoptosis in human bladder cancer T24 cells // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2012. — Vol.419. — P.741-747.
43. Yoon H., Liu R.H. Effect of 2 α -hydroxyursolic acid on NF- κ B activation induced by TNF- α in human breast cancer MCF-7 cells // *J. Agric. Food Chem*. – 2008. — Vol. 56. — P.8412-8417.

L.M.Berstein

**URSOLIC ACID AS ANTITUMOR AGENT
AND INDUCTOR OF PTEN AND
BROWN FAT**

N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St.Petersburg

In this mini-review the basic evidence about anticancer properties of ursolic acid (UA), the compound belonging to the class of triterpenoids, is given. Beside inhibiting tumor cell growth in vitro and in vivo and activating of apoptosis, UA (as well as some other related and not related compounds) is capable to induce PTEN (a tumor suppressor mutation of which is rather often discovered in human tumors including endometrial cancer type I) and amount/activity of brown fat. The latter action may explain obesity-preventing capacity of UA that also may lead to an additional antiblastomogenic effect.

Keywords: ursolic acid, cancer, heterogeneity of obesity, brown adipose tissue, tumor suppressor PTEN