

PRACA POGLĄDOWA – Review Article

AGNIESZKA KULCZYŃSKA, AGNIESZKA KOSTUR, JAROSŁAW PISZCZ

Białka szoku cieplnego (HSP) w patogenezie i leczeniu chorób nowotworowych

Heat shock proteins in the pathogenesis and treatment of cancer

Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: Prof. dr hab. med. Janusz Kłoczko

STRESZCZENIE

Białka szoku cieplnego (ang. HSP – Heat Shock Proteins) są najstarszym filogenetycznie systemem ochronnym komórki. HSP mogą ulegać nadekspresji w wielu typach nowotworów wpływając na proliferację, różnicowanie, inwazję, przerzuty, śmierć komórek guza oraz zdolność do ich rozpoznawania przez układ immunologiczny. Modulacja układu białek HSP, stanowiących nowy cel terapii, może zwiększać skuteczność dotychczas stosowanego leczenia przeciwnowotworowego

SŁOWA KLUCZOWE: Białka szoku cieplnego – Nowotwory – Inhibitory HSP

SUMMARY

Heat shock proteins (HSPs) are the oldest cell protecting system. Moreover HSPs may be overexpressed in various type of cancers and implicate proliferation, differentiation, invasion, metastasis, death, and recognition by the immune system. HSP modulation is a new aim of treatment that may improve still not optimal cancer therapy.

KEY WORDS: Heat shock proteins – Cancer – HSP inhibitors

WSTĘP

Białka szoku cieplnego (ang. HSP – Heat Shock Proteins), zwane również białkami opiekuńczymi, są najstarszym filogenetycznie systemem ochronnym komórki a ich struktura aminokwasowa należy do najbardziej konserwatywnej w biosferze. Zadaniem tworzonego przez nie systemu jest ochrona białek wewnątrzkomórkowych przed szkodliwym wpływem czynników metabolicznych i środowiskowych, jak i udział w regulacji podstawowych funkcji życiowych komórki. HSP tworzą czasowe kompleksy z innymi białkami komórki, ułatwiając przyjęcie funkcjonalnej trzeciorzędowej struktury białkom nowo syntetyzowanym, odzyskanie właściwej formy uszkodzonym polipeptydom oraz przyjęcie zmian konformacyjnych niezbędnych do sprawnej translokacji białek przez błony biologiczne. Asocjacja polipeptydów z białkami opiekuńczymi zapobiega ponadto ich przypadkowej agregacji po opuszczeniu rybosomów [1, 2]. Białka szoku biorą także udział w eliminacji uszkodzeń, takich jak: nieprawidłowe zwinienie i denaturacja. Mogą one funkcjonować jako aktywatory białek regulatorowych np. czynników transkrypcyjnych oraz kinaz [2]. Białka szoku cieplnego są produkowane w komórce konstytutywnie na poziomie 5–10% wszystkich białek wytwarzanych przez nią (niektóre HSP60, HSP70 i 90), bądź w wyniku indukcji czynnikami stresowymi (HSP70 i 27), np.: analogami aminokwasów, cytokinami, reaktywnymi formami tlenu, jonami metali ciężkich, alkoholami, niektórymi trucznymi metabolicznymi, zakażeniami wirusowymi i bakteryjnymi, urazami, niedoborem glukozy, promieniowaniem UV i innymi [3, 4, 5]. W warunkach stresu HSP zwiększają szansę przeżycia komórki poprzez dysocjację agrega-

tów białek wrażliwych na stres, proteolizę białek uszkodzonych oraz zapobiegając nieprawidłowym oddziaływaniom pomiędzy białkami a DNA [6,7]. Indukowana ekspresja białek HSP jest wynikiem aktywacji czynnika transkrypcyjnego HSF1 (*Heat Shock Factor 1*). Multimery czynnika transkrypcyjnego HSF1 łączą się ze specyficzną sekwencją DNA zwaną elementem szoku cieplnego (HSE- *Heat Shock Element*), występującą w promotorach genów, aktywując transkrypcję. Aktywacja genów HSP w odpowiedzi na działanie stresorów jest reakcją przejściową i odwracalną, regulowaną na poziomie transkrypcji i translacji [8]. W warunkach fizjologicznych białka HSP zlokalizowane są głównie w cytoplazmie oraz w strukturach cytoplazmatycznych takich jak mitochondria i siateczka śródplazmatyczna. Po zadziałaniu czynników patologicznych wędrują do jądra i jąderka lub osadzają się w błonie cytoplazmatycznej między innymi w komórkach nowotworowych [2]. Umieszczenie w komórce determinuje funkcję danego białka (Tabela 1). HSP mogą działać pro- lub antyapoptotycznie. Antagonistyczne działanie wykazano w przypadku białka HSP60 i jego kafaktora HSP10. Mitochondrialne białko HSP60 po uwolnieniu do cytoplazmy promuje aktywację prokaspazy 3, natomiast cytosolowe HSP60 wykazuje funkcję antyapoptotyczną. Stopień ekspresji białek HSP jest zróżnicowany zarówno na poziomie komórki jak i całego narządu [9, 10].

Tabela 1. Rola białek HSP w strukturach komórce [6, 11, 12]

Table 1. The role of HSP in the cell structures [6, 11, 12]

Rodzina białek Eukariotycznych/ odpowiedniki prokariotyczne	Rodzaj białka	Lokalizacja	Główne funkcje
HSP100/ Clp	HSP110 Hsp104	jądro komórkowe cytoplazma	termotolerancja rozpuszczanie agregatów białkowych przekształcanie białka pionowego (PrPc) w formę zakaźną (PrPsc)
HSP90/ HspG	Hsp90 GRP94 GRP96	cytoplazma retikulum endoplazm. aparat Goldiego	hamowanie agregacji białek regulacja aktywności i transportu kinaz wewnątrzkomórkowych, aktywności receptorów sterydowych, sekrecji białek redukcja cytochromu C
HSP70/ DnaK	Hsp73 Hsp72 GRP78 /BIP Hsc70 i Hsp70	retikulum endoplazm. cytoplazma	kontrola prawidłowego związania białek, zapobieganie denaturacji i agregacji polipeptydów, transport białek przez błony, hamowanie apoptozy immunizacja odpowiedzi immunolog.
HSP60/ GroEL	Hsp60, Hsp65	mitochondrium cytoplazma	„molekularne przyzwitki” pośrednictwo w nabywaniu prawidłowej konformacji regulacja prawidłowego związania białek
HSP20	Hsp32 Hsp25/Hsp27 Ubikwityna ó-kryształina	mitochondrium cytoplazma	regulacja polimeryzacji aktyny ochrona białek przed agregacją i precypitacją ochrona komórek przed stresem oksydacyjnym hamowanie apoptozy

UDZIAŁ BIAŁEK HSP W TRANSFORMACJI NOWOTWOROWEJ

Wykazano, iż białka szoku ulegają nadmiernej ekspresji w wielu typach nowotworów ludzkich, gdzie są zaangażowane w proliferację, różnicowanie, inwazję, przerzuty, śmierć komórek guza oraz zdolność do ich rozpoznawania przez układ immunologiczny. Wciąż pozostaje nieznanym mechanizm odpowiedzialny za nadekspresję HSP w transformacji nowotworowej. Jedną z teorii zakłada, że zmie-

nione mikrośrodowisko guza (niskie stężenie glukozy, pH, warunki tlenowe) może stymulować produkcję HSP. Wykazano, iż podwyższona ekspresja białek HSP koreluje z niepomyślnym rokowaniem oraz gorszą odpowiedzią na leczenie. Korzystny cytoprotekcyjny efekt białek HSP70 w zdrowych komórkach staje się niepożądany w przypadku nowotworu. Białka HSP biorą udział w adaptacji komórek nowotworowych do niekorzystnych warunków, w hamowaniu apoptozy zarówno spontanicznej jak i indukowanej leczeniem, a także stabilizują białka odpowiedzialne za proces nowotworzenia (ErbB2, Src, kinazy tyrozynowe). Hamują również apoptozę indukowaną przez TNF-alfa oraz FasL. [12]. Kolejnym mechanizmem promującym nowotworzenie jest wykazana *in vivo* możliwość ucieczki komórek nowotworowych przed kontrolnym działaniem układu odpornościowego. Brak nadzoru immunologicznego wobec niestabilnych, zmutowanych białek nowotworowych pozostających w kompleksach z HSP, sprzyja ich przeżyciu oraz wpływa na progresję choroby [3,13]. Z drugiej strony, niektóre białka HSP są zdolne do wzbudzenia silnej odpowiedzi przeciwnowotworowej układu immunologicznego. Immunogenność białek szoku cieplnego w nowotworach jest wynikiem połączenia HSP z białkami powstałymi z degradacji komórek guza [16]. Białka opiekuńcze, szczególnie z rodziny HSP70 takie jak GRP94/GP96, posiadają zdolność do oddziaływania z komórkami prezentującymi antygen (APCs) [14, 15]. Interakcje pomiędzy HSP i APCs (makrofagi i komórki dendrytyczne) prowadzą do reakcji, które sprzyjają stymulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Białka HSP70 lokalizują się na powierzchni niektórych komórek nowotworowych stając się antygenami rozpoznawanymi przez komórki NK [4]. Poprzez stymulację aktywności cytotolitycznej komórek NK przyczyniają się do wzrostu cytotoxyczności przeciwko HSP70 lub ligandom NKG2D komórek nowotworowych [17]. Podobny mechanizm działania białek opiekuńczych zaobserwowano w limfocytach T. Białka HSP70 zwiększają współczynnik proliferacji i działanie cytotolityczne subpopulacji CD4+ limfocytów T [18].

Ocena stężeń białek HSP u chorych na nowotwory wykazała, że niektóre z nich mogą być użytecznymi biomarkerami karcynogenezy oraz stopnia zróżnicowania i agresywności pewnych typów guzów. Niekorzystnym rokowniczo czynnikiem staje się stwierdzenie nadekspresji HSP27 w rakach żołądka, wątroby, prostaty i mięsakach kostnych, nadekspresji HSP70 w białaczkach, szpiczaku mnogim oraz rakach piersi, endometrium, szyjki macicy, pęcherza moczowego i nerek oraz zmniejszonego poziomu HSP90 w ostrych białaczkach szpikowych [19, 20, 21]. Białka te zaangażowane są również w oporność nowotworów (piersi, endometrium, żołądka) na chemio- i radioterapię, tworzenie przerzutów, sprzyjając tym samym większej inwazyjności guzów [3]. Wykazano istotną rolę HSP27 w progresji raka wątroby zależną od stanu ufosforylowania tego białka [22]. Podwyższony poziom białek HSP70 i HSP27 w raku wątroby jest związany z nowotworzeniem naczyń krwionośnych oraz rozmiarem i stopniem progresji guza [23]. Wysokie stężenie białka HSP72 w komórkach nowotworowych koreluje z niekorzystnym przebiegiem ostrej białaczki limfoblastycznej [24, 25], a także zwiększoną opornością na chemioterapię w szpiczaku mnogim i raku kości [26, 27]. W opornych postaciach szpiczaka plazmocytowego stwierdzono nadekspresję również innych białek tj. HSP27, HSP90 [20].

Wartość prognostyczną HSP wykazano także w przypadku innych nowotworów. W raku przełyku nadekspresja HSP72 i GP96 wiąże się ze zwiększoną złośliwością, objawiającą się zdolnością do inwazji i tworzenia przerzutów [28]. Dempsey i wsp. (2010) oceniając ekspresję białek HSP w grupie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) wykazali dodatnią korelację HSP90 z zaawansowaniem choroby oraz HSP27 z aktywnością kaspazy-3. Ekspresja HSP72 w komórkach CD5(+)/CD19(+) ulega obniżeniu po leczeniu kortykosteroidami [29]. Song i wsp. (2010) wykazali u pacjentek z inwazyjnym rakiem piersi, iż koekspresja HSP90 z PI3K-p110 α lub wzrost stężenia białka przy obniżonej ekspresji genu PTEN znacząco skraca czas wolny od choroby (PFS). Zaobserwowano ponadto, że poziom HSP90 koreluje ze stopniem histologicznego zróżnicowania raka oraz ekspresją receptorów ER i HER2 [31].

ROLA BIAŁEK HSP W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Na skuteczność chemioterapii przeciwnowotworowej mają wpływ nie tylko czynniki pro- i anty-apoptotyczne ale również interakcje komórek guza z jego mikrośrodowiskiem [32, 33]. Wzrost ekspresji białek GRP, w specyficznych warunkach mikrośrodowiska guzów litych przyczynia się do zatrzymania nowo syntetyzowanych receptorów czynników wzrostu w siateczce śródplazmatycznej. Brak receptorów błonowych prowadzi do zahamowania podziału komórek w fazie G1 i na tej drodze do rozwoju oporności na leki cytostatyczne działające w fazie S cyklu komórkowego [34]. Modułacja funkcji białek HSP może wpływać na skuteczność stosowanego leczenia przeciwnowotworowego.

INHIBITORY HSP

Ponieważ HSP90 jest niezbędne do utrzymania stabilnej konformacji protein regulujących proliferację, przeżycie i apoptozę komórek, podjęto próbę oceny wpływu zahamowania aktywności tego białka w komórkach nowotworach. Pierwszymi inhibitorami HSP, wykorzystywanymi w badaniach, były geldanamycyna (geldanamycin, GA) i radicolol. Ze względu na wysoką toksyczność (hepatotoksyczność) tych substancji, poszukiwano nowych leków o lepszym profilu bezpieczeństwa. Do takich związków należy pochodna geldanamycyny – 17-AAG. Wykazano, iż 17-AAG indukuje apoptozę w raku piersi, płuc, prostaty, jelita i szpiczaku mnogim przy mniejszej toksyczności terapii [35]. Inhibitorami o większej aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu do 17-AAG przy krótszym czasie ekspozycji są dimeryczne ansamycyny [36].

Inhibitory HSP90 w zależności od ich selektywności dzielimy na:

- specyficzne (geldanamycyna i jej analogi, radicolol),
- niespecyficzne (cisplastyna, novobiocyna, taxol).

Jednoczesne podawanie niewielkich dawek inhibitorów białek HSP z konwencjonalną chemioterapią jest skuteczną drogą leczenia nowotworów, szczególnie postaci opornych [35]. Przykładem może być zastosowanie geldanamycyny w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej bcr/abl dodatkowo. Małe dawki tego inhibitora wywołują apoptozę komórek białaczkowych opornych na standardowe leczenie cytostatyczne [37]. W ostrej białaczce bcr/abl dodatkowo obniżenie poziomu HSP70 zwiększa cytotoksyczność cytarabiny (Ara-C) i etopozydu w stosunku do komórek białaczkowych [38]. W komórkach raka piersi z nadekspresją ErbB2 opornych na taksol dołączenie w leczeniu 17-AAG zwiększa działanie cytotoksyczne [37].

Prowadzone są obecnie badania I i II fazy nad nową generacją inhibitorów – pochodnych analogów puryn (BIIB02) oraz diarylo-pirazoli. BIIB02 wykazuje silną aktywność przeciwnowotworową wobec raka piersi, żołądka i prostaty, natomiast związki diarylo-pirazolowe (CCT018159 i CCT0129397/VER49009) poza indukowaniem apoptozy, hamują wzrost komórek nowotworowych oraz inwazyjność i angiogenezę [39]. Kolejną substancją będącą inhibitorem C-końcowego fragmentu białka HSP90 jest analog antybiotyku nowobiocyny, oznaczony symbolem F4. W badaniu linii komórkowych raka prostaty (PC3, LNCaP) wykazano, iż w porównaniu do 17-AAG analog nowobiocyny F4 cechuje się większą cytotoksycznością oraz zdolnością indukcji apoptozy [40]. Przeciwo proliferacyjne działanie 17-AAG oraz 17-DMAG (alvespimycyna, KOS-1022) wykazano w badaniu komórek pochodzących od pacjentów z białaczką/chłoniakiem T-komórkowym. Inhibitory te powodują defosforylację AKT, aktywując tym samym ubikwitynizację β -kateniny prowadzącą w efekcie do śmierci komórek [43]. Duże nadzieje pokładane są w związku 17-DMAG, który u pacjentów z ostrą białaczką szpikową wykazuje skuteczność działania już po dwutygodniowej terapii, przy dobrej tolerancji leku. Całkowitą remisję uzyskano u 3 spośród 17 pacjentów [21].

Kolejna pochodna 17-AAG oznaczona symbolem SNX-2112 i jej prolek SNX-5422, hamują wzrost komórek szpiczakowych zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo*. Związek SNX-2112 wykazywał silniejsze niż 17-AAG (nawet 100-krotnie) działanie cytotoksyczne. Inhibitor HSP90 – SNX-2112 poza właściwością antyproliferacyjną i cytotoksyczną wobec komórek nowotworowych posiada także zdol-

ność blokowania angiogenezy i osteoklastogenezy. Zmniejszenie ekspresji i fosforylacji białek eNOS i Akt hamuje nowotworzenie naczyń krwionośnych, natomiast obniżenie aktywności p-ERK, c-fos i czynnika transkrypcji osteoklastów PU.1 hamuje powstawanie osteoklastów [41].

Badania kliniczne I fazy potwierdziły skuteczność 17-AAG wobec szpiczaka mnogiego opornego na konwencjonalne leczenie cytostatyczne, immunomodulacyjne czy z wykorzystaniem inhibitora proteasomu [26]. Kolejne badania kliniczne wykazały, iż połączenie w terapii inhibitora HSP90–tanespimycyny łącznie z bortezomibem umożliwia osiągnięcie odpowiedzi leczniczej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym na uprzednią monoterapię inhibitorem proteasomów [44]. Kolejny inhibitor HSP90 – IPI-504 jest skuteczny zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z bortezomibem [29]. Aktualnie prowadzone są badania II fazy oceniające skuteczność terapii inhibitorem IPI-504 w grupie pacjentów z rakiem piersi HER-2 dodatnim. Wstępne wyniki potwierdzają skuteczność terapeutyczną połączenia IPI-504 z transtuzumabem, z odsetkiem odpowiedzi 26% (7/27 pacjentów) [45]. Antynowotworowe działanie SNX-2112 wykazano również w stosunku do nowotworów zależnych od aktywności kinazy HER, rakach piersi, jajnika i płuc [42].

Podjęmowane są także próby modulacji aktywności białek HSP na poziomie molekularnym. Wykazano, iż zahamowanie syntezy protein GRP74 za pomocą antysensownych oligonukleotydów znosi oporność tych komórek na inhibitory topoizomerazy II w wielu liniach komórek nowotworowych [34]. Aktualnie istnieje także możliwość zahamowania ekspresji białek HSP70 przy pomocy siRNA (small interfering RNA). Zastosowanie tej metody u pacjentów z ostrą białaczką szpiczkową wykazujących konstytutywną aktywność czynnika transkrypcji STAT3, powoduje silniejsze działanie leków inaktywujących STAT3, co skutkuje lepszą odpowiedzią na leczenie [46].

HSP JAKO SZCZEPIONKI PRZECIWNOWOTWOROWE

W chorobie nowotworowej białka szoku łączą się w kompleksy ze specyficznym dla nowotworu antygenem, ochraniając go w drodze na powierzchnię komórki, co umożliwia późniejsze rozpoznanie i niszczenie tych antygenów. Także mutacja genów HSP70 w komórkach rakowych zwiększająca ekspresję tego białka wywołuje odpowiedź ze strony cytotoksycznych limfocytów T (TLC) [47, 48]. Mechanizm ten został wykorzystany w tworzeniu szczepionki przeciwnowotworowej. W badaniach klinicznych znajduje się lek o nazwie Oncophage (Vitespen). Jest to szczepionka zawierająca kompleksy białka GP96 ze specyficznymi dla danego pacjenta antygenami nowotworowymi [48]. Wyniki badań z 2007 roku wykazały, iż w wybranych grupach chorych na raka nerki szczepionka Oncophage wydłuża czas przeżycia wolny od progresji oraz zmniejsza ryzyko śmierci odpowiednio u 45% i 46% badanych [49, 50]. Oczyszczone białka HSP70 lub lizaty komórkowe zawierające białka opiekuńcze (CRCL) wykorzystywane są w szczepionkach, jako adjuwanty nieimmunogennych komórek nowotworowych. Iniekcja szczepionki w eksperymentalnym modelu zwierzęcym wywołuje zwiększoną produkcję cytokin oraz specyficznych cytotoksycznych limfocytów T, a także wzbudza długotrwałą odpowiedź przeciwnowotworową. Lizaty komórek nowotworowych (CRCL) posiadają większą zdolność do stymulacji komórek dendrytycznych (DCs) w porównaniu z oczyszczonymi białkami HSP (HSP70, GP96) [51, 52].

Szczepionka, jako środek o dobrym profilu bezpieczeństwa, ma przewagę nad innymi metodami leczenia w onkologii. Możliwość profilaktyki za pomocą szczepień oraz szansa na wyeliminowanie komórek nowotworowych może stanowić nową drogę leczenia pacjentów z chorobami nowotworowymi.

PIŚMIENNICTWO

1. Wallin R, Lundqvist A, Moré SH, Von Bonin A, Kiessling R, Ljunggren HG. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends in Immunol.* 2002; **23**: 130-135.
2. Jakubowicz-Gil J, Gawron A. Rozmieszczenie i rola białek szoku termicznego w komórce. *Post. Biol. Kom.* 1999; **26**: 267-283.

3. Garrido C, Gurbuxani S, Ravaganan L, Kroemer G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptic cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; **286**: 433-442.
4. Creagh EM, Sheehan D, Cotter TG. Heat shock proteins- modulators of apoptosis in tumor cells. *Leukemia*. 2000; **14**: 1161-1173.
5. Dinh HK, Stavchansky S, Schuschereba ST. et al. Cytoprotection against thermal injury: evaluation of herbimycin A by cell viability and cDNA arrays. *Pharmacogenomics. J.* 2002; **2**: 318-326.
6. Powers MV, Workman P. Inhibitors of heat shock response: Biology and pharmacology. *FEBS Letters*. 2007; **581**: 3758-3769.
7. Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB, Ciocca DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem. Sci.* 2006; **31**: 164-172.
8. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 charperones: cellular functions and molecular mechanism. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 2005; **62**: 670-684.
9. Parcellier A, Gurbuxani S, Schmitt E, Solary E, Garrido C. Heat shock proteins, cellular charperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; **304**: 505-512.
10. Samali A, Cai J, Zhivotovsky B, Jones DP, Orrenius S. Presents of preapoptotic complex of pro-caspase-3, HSP60 and HSP10 in the mitochondrial fraction of jurkat cells. *EMBRO J.* 1999; **18**: 2040-2048.
11. Jindal S. Heat shock proteins: applications in health and disease. *Tibtech* 1996; **14**: 17-20.
12. Kaźmierczuk A, Kiliańska ZM. Plejotropowa aktywność białek szoku cieplnego. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2009; **63**: 502-521.
13. Castro JE, Prada CE, Loria O, Kamal A, Chen L. et al. ZAP-70 is a novel conditional heat shock protein 90 (HSP90) client: inhibition of HSP90 leads to ZAP-70 degradation, apoptosis and impaired signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; **106**: 2506-2512.
14. Cho BK, Palliser D, Guillen E. at al. A proposed mechanism for the induction of cytotoxic T lymphocyte production by heat shock fusion proteins. *Immunity*. 2000; **12**: 363-272.
15. Todryk SM, Melacher AA, Dalgeish AG, Vile RG. Heat Shock proteins refine the danger theory. *Immunology*. 2000; **99**: 334-337.
16. Ishii T, Undo H, Yamanto T, et al. Isolation of MHC class I-restricted tumor antigen peptide and its precursors associated with heat shock proteins hsp70, hsp90, and gp96. *J. Immunol.* 1999; **162**: 1303-1309.
17. Elsner L, Muppala V, Gehrmann M, et al. The heat shock protein70 promotes mouse NK cell activity against tumor that express inducible NKG2D ligands. *J. Immunol.* 2007; **179**: 5523-5533.
18. Figueiredo C, Wittmann M, Wang D. et al. Heat shoct protein 70 (HSP70) induces cytotoxicity of T-heper cells. *Blood* 2009; **113**: 3008-3016.
19. Rashmi R, Kumar S, Karunagaran D. Ectopic expression of Hsp70 confers resistance and silencing its expression sensitizes human colon cancer cells to curcumin-induced apoptosis. *Carcinogenesis*. 2004; **25**: 179-187.
20. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostics, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress and Charper*. 2005; **10**: 86-103.
21. Lancet JE, Gojo I, Burton M, Qunin M, Tighe SM. Phase I stady of the heat shock protein 90 inhibitor alvespimycin (KOS-1022, 17-DMAG) administered intravenously twice weekly to patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2010; **10**: [Epub. ahead of print].
22. Yasuda E, Kumada T, Takai S, Ishisaki A, et al. Attenuated phosphorylation of heat shock protein 27 corrolates with tumor progression in pateinth with hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; **337**: 337-342.
23. Joo M, Chi JG, Lee H. Expression of Hsp70 and Hsp27 in hepatocellular carcinoma. *J. Korean Med. Sci.* 2005; **20**: 829-834.
24. Fujita M, Nagai M, Murata M, Kawakami K, Irino Sh. et al. Synergistic cytotoxic effect of Quercetin and heat treatment in a lymphoid cell line (OZ) with low HSP70 expression. *Leukemia Res.* 1997; **21**: 139-145.
25. Romanaucci M, Marinelli A, Sarli G. et al. Heat shock protein expression in canine malignant mammary tumors. *BMC Cancer* 2006; **6**: 171-178.
26. Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ. et al. Antimyeloma activity of heat shock protein-90 inhibition. *Blood* 2006; **107**: 1092-1100.
27. Treib K, Kohlbeck R, Lang S. et al. Heat shock protein 72 expression in chondrosarcoma correlates with differentiation. *J. Cancer Res Clin. Oncol.* 2000; **126**: 667-678.
28. Wang X, Wang Q, Li H. Correlation between clinicopatologoy and expression of heat shock protein 72 and glycoprotein 96 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Clin. Dev. Immunol.* 2010; **10**: 1-8.
29. Dempsey NC, Leoni F, Ireland HE, Hoyle C, Williams JH. Differential heat shock protein localization chronic lymphocytic leukemia. *J. Leukoc. Biol.* 2010; **87**: 467-476.
30. Kasimir-Bauer S, Beelen DW, Flasshone M. et al. Impact of the expression of P-glycoprotein, the multidrug resistance-related protein, bcr-2, mutant p53, and heat shock protein 27 on response to induction chemotherapy and long-term survival in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Exp. Hemat.* 2002; **30**: 1302-1308.
31. Song Ch, Park SY, Eom KY, Kim JH, Kim SW. Potential prognostic value of heat shock protein 90 in the presence of phosphatidylinositol-3-kinase overexpression or loss of PTEN, in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; **12**: R20.

32. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumor resistance to apoptosis. *Nature Rev. Cancer* 2002; **2**: 277-288.
33. Nylandsted J, Rhode M, Brand K, Bastholm L, Elling F, Jaattela M. Selective depletion of heat shock protein 70 (Hsp70) activates as tumor-specific death program that is dependent of caspases and bypasses Bcl-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; **97**: 7871-7876.
34. Tomida A, Tsurudo T. Drug resistance mediated by cellular stress response to the microenvironment of solid tumors. *Anti-cancer Drug Des.* 1999; **14**: 169-177.
35. Giménez OA, Montalar SJ. Heat shock proteins in oncology. *Clin. Transl. Oncol.* 2010; **12**: 166-173.
36. Zhang H, Yang YC, Zhang L. et al. Dimeric ansamycins-a new class of antitumor Hsp90 modulators with prolonged inhibitory activity. *Int. J. Cancer.* 2007; **120**: 918-26.
37. Sreedhar AS, Soti C, Csermely P.: Inhibition of Hsp90: new strategy for inhibiting protein kinases. *Biochim. et Biophys.* 2004; **1697**: 233-242.
38. Guo F, Sigua C, Bali P. et al. Mechanistic role of heat shock protein 70 in Bcr-Abl- mediated resistance to apoptosis in human acute leukemia cells. *Blood* 2005; **105**: 1246-1255.
39. Smith JR, Workman P. Targeting the cancer chaperone HSP90. *Drug Discov. Today: Therapy. Strateg.* 2007; **4**: 219-227.
40. Commer ShB, Vielhauer GA, Manthe CA, Chaguturu VK, Szabla K. Characterization of a novel novobiocin analogue as a putative C-terminal inhibitor of heat shock protein 90 in prostate cancer cells. *Prostate* 2010; **70**: 27-36.
41. Okawa Y, Hideshima T, Steed P, Steed P, Vallet S, et al. SNX-2112 a selective HSP90 inhibitor, potently inhibits tumor cell growth, angiogenesis, and osteoclastogenesis in multiple myeloma and other hematologic tumors by abrogating signaling via Akt and ERK. *Blood* 2009; **113**: 846-855.
42. Chandaripaty S, Sawai A, Ye Q, et al. SNX2112 a synthetic heat shock protein 90 inhibitor, has potent antitumor activity against HER kinase dependent cancers. *Clin. Cancer Res.* 2008; **14**: 240-248.
43. Kurashina R, Ohyashiki J.H, Kobayasahi C, Hamamura R, Zhang Y. Anti-proliferative activity of heat shock protein (Hsp) 90 inhibitors via beta-catenin/TCFL2 pathway in adult T cell leukemia cells. *Cancer Lett.* 2009; **284**: 67-70.
44. Richardson P, Chaan-Khan A, Lonial S. et al. Tanespimycin+bortezomib in multiple myeloma: pharmacology, safety and activity in relapsed/ refractory patients. *J. Clin. Oncol.* 2007; **25**: 3532.
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00817362>
46. Ghoshal S, Rao I, Earp JC, Jusko WJ, Wetzler M. Down-regulation of heat shock protein 70 improves arsenic trioxide and 17-DMAG effects on constitutive Signac transduces and activator of transcription 3 activity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; **10**: 1007 (publ.online).
47. Wood Ch, Srivastava P, Bukowski RI. et. al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *The Lancet.* 2008; **372**: 145-154.
48. Van Poppel H, Joniau S, Van Gool S. Vaccine therapy in patients with renal cell carcinoma. *European Urology.* 2009; **55**: 1333-1344.
49. Prenen H, Gill T, Awada A. New therapeutic development in renal cell cancer. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology.* 2009; **6**: 56-63.
50. Li Z. Priming of T cells by heat shock peptide complexes as the basis of tumor vaccines. *Semin. Immunol.* 1997; **9**: 315-322.
51. Przepiorka D, Srivastava PK. Heat shock protein-peptide complexes as immunotherapy for human cancer. *Mol. Med. Today.* 1998; **4**: 478-484.
52. Gaudin C, Kremer F, Angevin E, Scott V, Triebel F. A hsp70-2 mutation recognized by CTL on a human renal cell carcinoma. *J. Immunol.* 1999; **162**: 1730-1738.

Praca wpłynęła do Redakcji 21.04.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 21.04.2010 r.

Adres Autora:

Agnieszka Kulczyńska
Klinika Hematologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A
15-276 Białystok
Tel. 085 7468603