

Surwiwina jest białkiem, które przeciwdziała apoptozie przez inhibicję aktywności inicjatorowych i efektorowych kaspaz oraz wiąże się z mikrotubulami wrzeciona mitotycznego, hamując apoptozę zależną od mitochondriów. Białko to wykazuje wysoką aktywność w fazie G2/M, lokalizując się w różnych częściach aparatu mitotycznego, włączając w to m.in. centromery i mikrotubule. Obecność surwiwiny odnotowano w większości nowotworów, natomiast nie stwierdzono jej w tkankach prawidłowych, dlatego może ona stanowić idealny cel terapeutyczny w leczeniu chorób nowotworowych.

Słowa kluczowe: surwiwina, apoptoza, cykl komórkowy, kancerogeneza.

Biologiczna rola surwiwiny

Biological role of survivin

Bożenna Karczmarek-Borowska¹, Szymon Zmorzyński², Agata Filip²

¹Zakład Onkologii Wydziału Medycznego, Uniwersytet Rzeszowski w Rzeszowie

²Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Wstęp

Surwiwina jest białkiem należącym do rodziny inhibitorów apoptozy (ang. *inhibitors of apoptosis – IAP*), kodowanym przez gen zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 17 (17q11) [1]. Białko to zostało opisane w 1997 r. przez G. Ambrosini i wsp. [2]. Surwiwina składa się ze 142 aminokwasów, ma masę cząsteczkową 16,5 kDa i w odróżnieniu od innych IAP zawiera tylko jedną domenę BIR (ang. *baculovirus IAP repeat*) w końcu aminowym oraz nie ma motywu palca cynkowego w końcu karboksylowym [3]. Obecność przynajmniej jednej domeny BIR jest konieczna do zachowania antyapoptotycznej aktywności białka [4]. Białko to przeciwdziała apoptozie przez inhibicję aktywności inicjatorowych i efektorowych kaspaz oraz wiąże się z mikrotubulami wrzeciona mitotycznego, hamując apoptozę zależną od mitochondriów. Oprócz regulacji śmierci komórki surwiwina pełni istotną funkcję w cyklu komórkowym, a jej ilość jest regulowana na poziomie transkrypcji. Alternatywne odmiany składowania genu dają wiele transkryptów różniących się aktywnością antyapoptotyczną i lokalizacją komórkową. Dotychczas opisano 5 izoform transkryptu ludzkiego genu surwiwiny, które kodują różne białka: surwiwinę, surwiwinę 2A [5], surwiwinę 2B, surwiwinę ΔEx3 [6] oraz surwiwinę 3B [7].

W zdrowej dojrzałej tkance ekspresja surwiwiny jest ograniczona do kilku typów komórek, w tym tymocytów, hematopoetycznych komórek macierzystych CD34+ i nabłonka jelita grubego. Nadmierna ilość tego białka występuje w różnych typach nowotworów, co jest związane ze złym rokowaniem. Zwiększoną ekspresję surwiwiny 2B stwierdza się w neuroblastomie, raku nerki, żołądka i łagodnych guzach mózgu, przy czym ilość surwiwiny 2B jest istotnie niższa w zaawansowanych stopniach choroby [8]. Zwiększoną ekspresję surwiwiny ΔEx3 opisano natomiast w mięsach tkanek miękkich, ostrej białaczce limfatycznej oraz raku nerki [9].

Surwiwina jako nowy inhibitor apoptozy zasługuje na specjalną uwagę ze względu na brak obecności w zróżnicowanych dojrzałych tkankach przy jednoczesnej zwiększonej ilości w tkance nowotworowej [3]. Mahotka i wsp. odnotowali odmienną lokalizację komórkową białka surwiwiny w zależności od rodzaju izoformy: surwiwina ΔEx3 obserwowana była w jądrze, natomiast surwiwina 2B w cytoplazmie [10]. Lokalizacja cytoplazmatyczna surwiwiny jest powszechna w tkankach płodowych, zanika zaraz po urodzeniu, wyjątkowo stwierdza się jej obecność w keratynocytach warstwy podstawnej naskórka i komórkach endometrium w fazie wydzielniczej [3].

Rola surwiwiny w mitozie i cyklu komórkowym

Surwiwina jest jednym z inhibitorów apoptozy, którego ilość zależy od fazy cyklu komórkowego. Uczestniczy ona w regulacji cyklu komórkowego, przede wszystkim przy przejściu komórki z fazy G1 do S. Zwiększona ilość tego białka inicjuje podział komórki przez indukowanie oporności na zatrzymanie w fazie G1 i poprzez przyspieszenie przejścia do fazy S. Zwiększona ekspresja surwiwiny występuje w fazie G2/M, dochodzi wtedy do interakcji z aparatem wrzeciona kariokinetycznego [11]. Obserwuje się różną lokaliza-

Survivin is a multi-functional molecule. In addition to the critical role of survivin in the localization of the chromosomal passenger complex and the regulation of mitosis, evidence indicates that survivin plays a role both in caspase-dependent and caspase-independent apoptosis of cancer cells. Expression of survivin in cancer cells is strongly associated with drug and radiation resistance and many chemoprevention agents may exert their cancer prevention effects by inhibiting the expression of survivin.

Key words: survivin, apoptosis, cell cycle, cancerogenesis.

cję komórkową – cytoplazmatyczna w okresie międzypodziałowym zmienia się w jądrową, związaną z aparatem mitotycznym w fazie M [12]. Ostatnie badania wykazały, że surwiwina jest zlokalizowana nie tylko we wrzecionie kariokinetycznym, centromerach chromosomów, ale także w mitochondriach [13]. Jej ekspresja w komórkach nowotworowych jest stała. W interfazie surwiwina 2B jest umiejscowiona w cytoplazmie i w mitochondriach [13]. Obecność surwiwiny Δ Ex3 stwierdza się w jądrze, mniejsze jej ilości znajdują się w mitochondriach, natomiast forma ta nie występuje w cytoplazmie. Vergan i wsp. wykazali, że wyższa ekspresja surwiwiny Δ Ex3 występuje w raku piersi i jest skorelowana z mutacją genu *TP53*. To z kolei pozwala sugerować, że ten rodzaj białka odgrywa rolę w inhibicji apoptozy [14].

Surwiwina odgrywa rolę w podziale komórkowym przez łączenie z białkiem Aurora B i białkiem wewnątrzcentromerowym (ang. *inner centromere protein* – INCENP) na centromerze [15]. Honda i wsp. wykazali, że wyczerpanie białka Aurora B, INCENP albo surwiwiny prowadzi do nieprawidłowej lokalizacji kompleksu Aurora B/INCENP/surwiwina na centromerze, wrzecionie kariokinetycznym oraz zakłóca przebieg mitozy. Białko wewnątrzcentromerowe, ale nie surwiwina, stymuluje aktywność kinazy Aurora B [16]. Wheatley i wsp. w badaniach *in vitro* wykazali, że surwiwina jest specyficznie fosforylowana przez kinazę Aurora B w pozycji 117 (treonina). Z kolei zmutowana surwiwina T117A nie ulega fosforylacji katalizowanej przez kinazę Aurora B. Surwiwina T117A jest prawidłowo przyłączana do centromeru [17], co wskazuje na prawdopodobnie negatywną rolę kinazy Aurora B w odpowiedniej lokalizacji surwiwiny na centromerze podczas mitozy [13].

Do prawidłowego przyłączenia surwiwiny i białka Aurora B na centromerze jest niezbędny proces ubikwitynacji, podczas gdy deubikwitynacja powoduje dysocjację surwiwiny z centromeru [18]. Udowodniono, że w komórkach nowotworowych występuje dodatkowy komponent – Dasra B (borelina), która odgrywa rolę w wiązaniu surwiwiny do INCENP. Brak tego komponentu zmniejsza o 60–70% ilość surwiwiny [19], czego wynikiem są defekty mitotyczne i zaburzenia tworzenia kompleksu surwiwina-INCENP [20]. Kompleks ten łączy się z białkiem Aurora B i zajmuje właściwe miejsce na centromerze w czasie mitozy, nawet przy braku boreliny i domeny wiążącej centromer INCENP (aminokwasy 1–46). Pozwoliło to wyciągnąć wniosek, że surwiwina jest odpowiedzialna za właściwą lokalizację kompleksu na centromerze [21].

Surwiwina typu dzikiego (ang. *wild type* – WT) w roztworach tworzy homodimery. Z kolei surwiwina 2B lub surwiwina Δ Ex3 mogą tworzyć heterodimery z surwiwiną WT, przez co modulują one rolę surwiwiny w kontroli mitozy i/lub apoptozy [15]. Wykazano, że Aurora B reaguje z surwiwiną 2B lub surwiwiną Δ Ex3, natomiast Dasra B nie wchodzi w reakcje z wymienionymi izoformami [22]. Krótkotrwała ekspresja surwiwiny 2B oraz jej heterodimery z surwiwiną WT hamują rozwój raka płuc i indukują apoptozę [23]. Wysoką ekspresję surwiwiny 2B obserwuje się u pacjentów, u których nie ma nawrotu choroby nowotworowej, a duże stężenie surwiwiny Δ Ex3 występowało u pacjentów, którzy zmarli wskutek nawrotu choroby nowotworowej [23]. Wymuszona ekspresja genu kodującego surwiwinę 2B w komórkach A549 raka piersi hamuje wzrost komórek i indukuje ich śmierć [23].

Rola surwiwiny w regulacji apoptozy

Istnieją trzy eksperymentalne dowody potwierdzające kluczową rolę surwiwiny w modulacji apoptozy. Po pierwsze, zwiększona ekspresja surwiwiny w hodowlach linii komórkowych związana jest z zahamowaniem apoptozy indukowanej przez liczne czynniki stymulujące zewnętrzne i wewnętrzne drogi apoptozy. Po drugie, funkcja antyapoptotyczna surwiwiny została wykazana *in vivo* u zwierząt doświadczalnych. Po trzecie, zastosowanie antysensów surwiwiny wywołuje apoptozę, nasila aktywność kaspaz i hamuje proliferację komórek zarówno w hodowlach komórkowych *in vitro* i *in vivo* na różnych eksperymentalnych grupach zwierząt [24].

Surwiwina kontroluje apoptozę zależną i niezależną od kaspaz [15]. Dohi i wsp. udowodnili, że surwiwina nie występuje w mitochondriach prawidłowych komórek, obserwuje się zaś jej obecność w komórkach nowotworowych, co wskazuje na unikalną rolę tego białka w etiologii nowotworów. W odpowiedzi na czynniki indukujące śmierć komórki, poziom mitochondrialnej surwiwiny zmniejsza się, białko to jest uwalniane do cytoplazmy, gdzie zapobiega aktywacji kaspaz, a tym samym hamuje apoptozę [25]. Surwiwina hamuje końcowy efektor kaspazę 3, 7 i 9 w komórkach otrzymujących sygnał do apoptozy, przez co implikuje oporność nowotworów na stymulatory apoptozy w tym na chemioterapię [26]. Ponadto zwiększona ilość tego białka poprawia aktywność telomerazy w ludzkich komórkach nowotworowych linii LS180 [27].

Surwiwina a kancerogeneza

Zwiększoną ilość surwiwiny stwierdzono w wielu nowotworach, takich jak: rak piersi, prostaty, żołądka, pęcherza moczowego, jelita grubego, przetyku, w chłoniakach, neuroblastomie oraz mięsach kości [28]. U chorych na raka piersi i raka płuca obserwuje się także obecność surwiwiny w tkankach prawidłowych [29]. W ok. 90% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuc zauważono zwiększoną ilość surwiwiny. Przy zastosowaniu metody immunohistochemicznej stwierdzono jej obecność w cytoplazmie i brak w jądrze komórkowym [3]. Niektórzy autorzy podają jednak, że poza obecną w cytoplazmie surwiwiną w ich badaniach białko to obecne było również w jądrach komórek niedrobnokomórkowego raka płuca [3, 12]. Obecność surwiwiny w jądrze komórkowym opisano również w *osteosarcoma*, raku żołądka, pęcherza moczowego oraz piersi i w tej grupie chorych stwierdzono dłuższe przeżycie [30]. Obserwuje się jej obecność w cytoplazmie i jądrze, odpowiednio w 70 i 86% przypadków [31]. W innych badaniach autorzy odnotowali jednocześnie trzy lokalizacje w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuc: cytoplazmatyczną, jądrową oraz obie – cytoplazmatyczną i jądrową [3].

Za dodatnią reakcją cytoplazmatyczną surwiwiny przyjmuje się wartość powyżej 10% komórek wykazujących jej obecność [32, 33]. Z kolei Vischioni za dodatnią reakcją przyjął 40%, a była to mediana liczby komórek, w których białko to było syntetyzowane [3]. Vischioni i wsp., analizując ilość surwiwiny w grupie chorych z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (IIIA, IIIB i IV), uzyskali dodatnią reakcję u 47 chorych (89%) i stwierdzili niższą ekspresję surwiwiny w raku płaskonabłonkowym. Lokalizacja jądrowa i cytoplazmatyczna surwiwiny nie korelowała z parametrami klinicznymi [3]. Jej nadmierna ilość w komórkach raka może okazać się istotnym wskaźnikiem braku odpowiedzi na chemioterapię [3, 32].

Różna lokalizacja surwiwiny może odzwierciedlać różne funkcjonowanie białka i mieć wpływ na leczenie. W kilku badaniach zaobserwowano zwiększone stężenie surwiwiny w cytoplazmie i w wyniku analizy wieloczynnikowej Coksa, stwierdzono krótszy czas przeżycia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca [1, 33, 34]. Obecność tego białka w cytoplazmie związana była ze złym rokowaniem i okazała się niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [1, 34]. Występowanie tego białka w jądrze komórkowym

uznano natomiast za niezależny czynnik korzystnego rokowania [3]. W raku przetyku stwierdzono natomiast krótsze przeżycie u chorych ze zwiększoną ilością surwiwiny w jądrze komórkowym [35].

W niedrobnokomórkowym raku płuca nie zaobserwowano zależności między ekspresją mRNA genu a płcią, średnią wieku, stanem sprawności chorych, stopniem klinicznego zaawansowania, typem histologicznym raka, stopniem zróżnicowania histologicznego oraz liczbą podanych cykli chemioterapii [32].

Obecność surwiwiny obserwowano w większości nowotworów, natomiast nie stwierdzono jej w tkankach prawidłowych, dlatego też może ona stanowić idealny cel terapeutyczny w leczeniu chorób nowotworowych. Zwiększona ilość tego białka w nowotworach złośliwych jest oceniana jako ważny wskaźnik niekorzystnego rokowania w połączeniu z cechą T, szybką progresją guza, krótszym czasem przeżycia oraz chemioopornością [36].

Terapia przeciwnowotworowa

Surwiwina odgrywa rolę w rozwoju nowotworów. Wiele czynników hamujących proces kancerogenezy hamuje aktywność surwiwiny [7], np. resweratrol wydłuża efekty chemioterapii poprzez zahamowanie aktywności surwiwiny [37]. Chemioterapia hamuje ekspresję surwiwiny i indukuje apoptozę w różnych komórkach nowotworowych [38].

Jak już wspomniano, surwiwina jest syntetyzowana przede wszystkim w komórkach nowotworowych i trwają badania mające na celu zahamowanie syntezy tego białka. Wykorzystywana jest m.in. strategia antysensu (łączenie krótkich oligonukleotydów z mRNA surwiwiny) oraz tripleksu (łączenie oligonukleotydów z odcinkiem DNA kodującym omawiane białko). Ponadto wykorzystuje się farmakologiczne inhibitory oraz immunoterapię. Jednak do końca nie wiadomo, czy stosowana terapia mająca na celu zatrzymanie syntezy surwiwiny nie jest szkodliwa dla prawidłowych komórek [15].

Podsumowanie

Istnieje kilka inhibitorów apoptozy, a zwiększona ich ilość w komórkach nowotworu powoduje gorsze rokowanie. Jednym z nich jest surwiwina, która hamuje apoptozę oraz wpływa na regulację cyklu komórkowego [39]. Zdolność komórek guza do unikania apoptozy oraz do zaburzenia regulacji procesu proliferacji obejmuje dwie nieprawidłowości genetyczne prawdopodobnie wspólne dla wszystkich nowotworów. Surwiwina, której funkcja polega na kontroli apoptozy i regulacji mitozy, jest ostatnio białkiem opisywanym w komórkach wielu nowotworów. Zwiększona ilość tego białka promuje przeżycie komórek nowotworowych w różnych stadiach rozwoju guza i powoduje niekontrolowany rozrost. Surwiwina wykazuje wysoką aktywność w fazie G2/M, lokalizując się w różnych częściach aparatu mitotycznego, włączając w to m.in. centromery i mikrotubule [40].

Wprowadzenie chemioterapii przedoperacyjnej lub leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym może być rozważane u chorych z ekspresją białka surwiwiny [34]. Obecność tego białka może być markerem diagnostycznym, a także nowym potencjalnym celem w leczeniu niektórych nowotworów we wczesnych stadiach choroby. Być może

w najbliższej przyszłości będą wykonywane rutynowe oznaczenia nowego markera nowotworowego – surwiwiny, co zwiększy wykrywalność nowotworów we wczesnym stadium choroby i umożliwi wprowadzenie odpowiedniej terapii, a przede wszystkim wydłuży życie wielu pacjentom.

Piśmiennictwo

- Kren L, Brazdil J, Hermanova M, Goncharuk VN, Kallakury BV, Kaur P, Ross JS. Prognostic significance of anti-apoptosis proteins survivin and bcl-2 in non-small cell lung carcinomas: a clinicopathologic study of 102 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12: 44-9.
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3: 917-21.
- Vischioni B, van der Valk P, Span SW, Kruyt FA, Rodriguez JA, Giaccone G. Nuclear localization of survivin is a positive prognostic factor for survival advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1654-60.
- Chiou SK, Jones MK, Tarnawski AS. Survivin – an anti-apoptosis protein: its biological roles and implications for cancer and beyond. *Med Sci Monit* 2003; 9: 125-9.
- Caldas H, Honsey LE, Altura RA. Survivin 2alpha: a novel Survivin splice variant expressed in human malignancies. *Mol Cancer* 2005; 4: 11.
- Mahotka C, Wenzel M, Springer E, Gabbert HE, Gerharz CD. Survivin-deltaEx3 and survivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor survivin with different antiapoptotic properties. *Cancer Res* 1999; 59: 6097-102.
- Li F. Role of survivin and its splice variants in tumorigenesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 212-6.
- Meng H, Lu CD, Sun YL, Dai DJ, Lee SW, Tanigawa N. Expression level of wild-type survivin in gastric cancer is an independent predictor of survival. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3245-50.
- Mahotka C, Krieg T, Krieg A, Wenzel M, Suschek CV, Heydthausen M, Gabbert HE, Gerharz CD. Distinct in vivo expression patterns of survivin splice variants in renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 100: 30-6.
- Mahotka C, Liebmann J, Wenzel M, Suschek CV, Schmitt M, Gabbert HE, Gerharz CD. Differential subcellular localization of functionally divergent survivin splice variants. *Cell Death Differ* 2002; 9: 1334-42.
- Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 592-603.
- Shinohara ET, Gonzalez A, Massion PP, et al. Nuclear survivin predicts recurrence and poor survival in patients with resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1685-92.
- Li F, Ling X. Survivin study: an update of “what is the next wave”? *J Cell Physiol* 2006; 208: 476-86.
- Vegran F, Boidot R, Oudin C, Riedinger JM, Lizard-Nacol S. Distinct expression of Survivin splice variants in breast carcinomas. *Int J Oncol* 2005; 27: 1151-7.
- Li F. Survivin study: what is the next wave? *J Cell Physiol* 2003; 197: 8-29.
- Honda R, Körner R, Nigg EA. Exploring the functional interactions between Aurora B, INCENP, and survivin in mitosis. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 3325-41.
- Wheatley SP, Henzing AJ, Dodson H, Khaled W, Earnshaw WC. Aurora-B phosphorylation in vitro identifies a residue of survivin that is essential for its localization and binding to inner centromere protein (INCENP) in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279: 5655-60.
- Vong QP, Cao K, Li HY, Iglesias PA, Zheng Y. Chromosome alignment and segregation regulated by ubiquitination of survivin. *Science* 2005; 310: 1499-504.
- Sampath SC, Ohl R, Leismann O, Salic A, Pozniakovski A, Funabiki H. The chromosomal passenger complex is required for chromatin-induced microtubule stabilization and spindle assembly. *Cell* 2004; 118: 187-202.
- Vader G, Kauw JJ, Medema RH, Lens SM. Survivin mediates targeting of the chromosomal passenger complex to the centromere and midbody. *EMBO Rep* 2005; 7: 85-92.
- Earnshaw WC. Keeping survivin nimble at centromeres in mitosis. *Science* 2005; 310: 1443-4.
- Noton EA, Colnaghi R, Tate S, Starck C, Carvalho A, Ko Ferrigno P, Wheatley SP. Molecular analysis of survivin isoforms: Evidence that alternatively spliced variants do not play a role in mitosis. *J Biol Chem* 2006; 281: 1286-95.
- Ling X, Yang J, Tan D, et al. Differential expression of survivin-2B and survivin-DeltaEx3 is inversely associated with disease relapse and patient survival in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2005; 49: 353-61.
- Islam A, Kageyama H, Hashizume K, Kaneko Y, Nakagawara A. Role of survivin, whose gene is mapped to 17q25, in human neuroblastoma and identification of a novel dominant-negative isoform, survivin-beta/2B. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 550-3.
- Dohi T, Beltrami E, Wall NR, Plescia J, Altieri DC. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2004; 114: 1117-27.
- Fennell DA. Caspase regulation in non-small cell lung cancer and its potential for therapeutic exploration. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2097-105.
- Endoh T, Tsuji N, Asanuma K, Yagihashi A, Watanabe N. Survivin enhances telomerase activity via up-regulation of specificity protein 1- and c-Myc-mediated human telomerase reverse transcriptase gene transcription. *Exp Cell Res* 2005; 305: 300-11.
- Dabrowski A, Filip A, Zgodziński W, Dabrowska M, Polańska D, Wójcik M, Zinkiewicz K, Wallner G. Assessment of prognostic significance of cytoplasmic survivin expression in advanced oesophageal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2004; 42: 179-2.
- Nakanishi K, Kawai T, Kumaki F, Hiroi S, Mukai M, Ikeda E. Survivin expression in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 712-9.
- Trieb K, Lehner R, Stulnig T, Sulzbacher I, Shroyer KR. Survivin expression in human osteosarcoma is a marker for survival. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 379-82.
- Falleni M, Pellegrini C, Marchetti A, et al. Survivin gene expression in early-stage non-small cell lung cancer. *J Pathol* 2003; 200: 620-6.
- Karczmarek-Borowska B. Ekspresja wybranych białek i genów antyapoptycznych oraz genu supresorowego P53 w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Akademia Medyczna, Lublin* 2006; 1-178.
- Oshita F, Ito H, Ikehara M, et al. Prognostic impact of survivin, cyclin D1, integrin beta1, and VEGF in patients with small adenocarcinoma of stage I lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 425-8.
- Ikehara M, Oshita F, Kameda Y, et al. Expression of survivin correlated with vessel invasion is a marker of poor prognosis in small adenocarcinoma of the lung. *Oncol Rep* 2002; 9: 835-8.
- Grabowski P, Kühnel T, Mühr-Wilkenshoff F, Heine B, Stein H, Höpfner M, Germer CT, Scherübl H. Prognostic value of nuclear survivin expression in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2003; 88: 115-9.
- Yamamoto T, Tanigawa N. The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 207-12.
- Aziz MH, Afaq F, Ahmad N. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in survivin. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 25-31.
- Fulda S, Debatin KM. Sensitization for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by the chemopreventive agent resveratrol. *Cancer Res* 2004; 64: 337-46.
- Dohi T, Beltrami E, Wall NR, Plescia J, Altieri DC. Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2004; 114: 1117-27.
- Kanwar JR, Shen WP, Kanwar RK, Berg RW, Krissansen GW. Effects of survivin antagonists on growth of established tumors and B7-1 immunogene therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1541-52.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Bożenna Karczmarek-Borowska**, prof. UR
Zakład Onkologii Wydziału Medycznego
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Szopena 2
tel. +48 17 866 64 50
e-mail: bkb8@tlen.pl