

Rodzina białek BCL-2 reguluje programowaną śmierć komórki. W jej skład wchodzi białka proapoptotyczne i antyapoptotyczne, które działając antagoniście, promują śmierć lub przeżycie komórek. Zwiększona ekspresja antyapoptotycznego białka BCL-X<sub>L</sub> w komórkach nowotworowych przyczynia się do powstawania przerzutów i znosi działanie wielu chemioterapeutyków. Zablockowanie funkcji BCL-X<sub>L</sub> może wzmacniać apoptozę w komórkach nowotworowych lub uczulać te komórki na działanie chemioterapii i radioterapii. Zwiększoną ekspresję białka BCL-X<sub>L</sub> stwierdzono w wielu nowotworach, takich jak rak piersi, płuca, prostaty, trzustki, jelita grubego, jajnika, w chłoniakach, białaczkach, czerniakach oraz nowotworach głowy i szyi. W badaniach wykazano, że nadekspresja BCL-X<sub>L</sub> może być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w niedrobnokomórkowym raku płuca i raku jelita grubego, co świadczy o złym rokowaniu i oporności na leczenie chemiczne.

**Słowa kluczowe:** BCL-X<sub>L</sub>, rodzina białek BCL-2, nowotwór, apoptoza.

## BCL-X<sub>L</sub> jako czynnik prognostyczny nowotworów?

*BCL-X<sub>L</sub> as a tumour prognostic factor?*

Bożenna Karczmarek-Borowska<sup>1</sup>, Szymon Zmorzyński<sup>2</sup>, Agata Filip<sup>2</sup>, Jacek Wojciewski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Onkologii Wydziału Medycznego, Uniwersytet Rzeszowski

<sup>2</sup>Zakład Genetyki Nowotworów, Katedra Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

### Wstęp

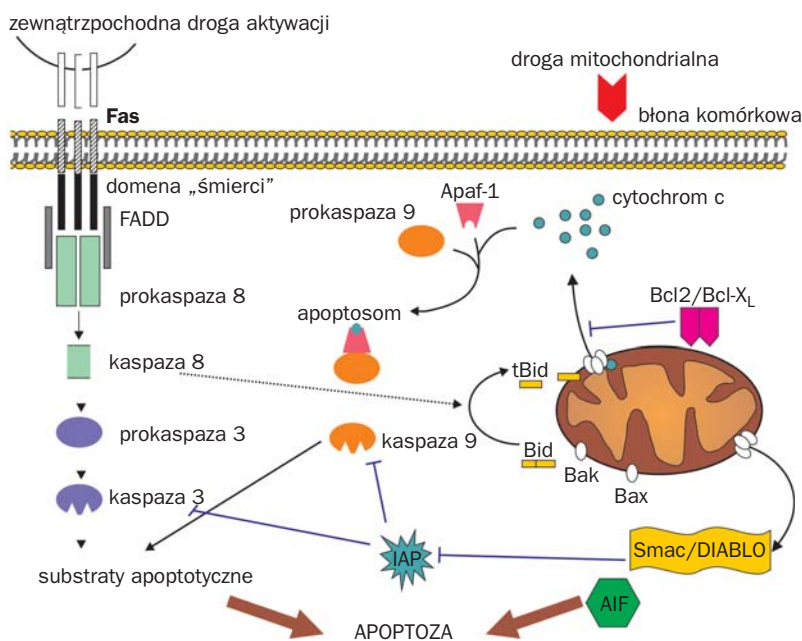
Apoptoza, inaczej programowana śmierć komórki, odpowiada za prawidłowy przebieg rozwoju embrionalnego oraz utrzymanie homeostazy dojrzałego organizmu. Do programowanej śmierci komórki dochodzi zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w stanach chorobowych [1]. Kluczową rolę w regulacji apoptozy odgrywa rodzina białek BCL-2, do której należą zarówno białka proapoptotyczne – BAX, BAD, BID, BIK, jak i antyapoptotyczne – BCL-2 i BCL-X<sub>L</sub> [2]. Białka tej rodziny są ewolucyjnie konserwatywne i charakteryzują się obecnością co najmniej jednej z czterech domen homologii (*BCL-2 homology domains*; BH1-BH4). Domena BH3 białek proapoptotycznych jest odpowiedzialna za ich właściwości promujące śmierć [3]. Interakcja domeny BH3 z hydrofobową szczeliną utworzoną przez domeny BH1, BH2, BH3 antyapoptotycznych białek rodziny BCL-2 neutralizuje śmiertcionośną aktywność białek proapoptotycznych [4]. Zdolność białek rodziny BCL-2 do heterodimeryzacji jest niezbędna w kontroli życia lub śmierci komórki.

Do podstawowych szlaków indukcji apoptozy należą: szlak aktywacji receptora śmierci (zewnętrzna droga aktywacji) i droga mitochondrialna (wewnętrzna) [1, 5–7] (ryc. 1). Droga receptorowa jest związana z obecnością receptorów powierzchniowych, zwanych receptorami śmierci, takich jak FAS (receptor CD95, APO-1), receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-R1), receptor dla czynnika martwicy nowotworów (TNF-R1) oraz antygeny zgodności tkankowej DR3 (APO-3), DR4 (APO-2) i DR5 [8]. Cząsteczki te są białkami przezbłonowymi, charakteryzują się podobieństwem strukturalnym i funkcjonalnym oraz indukują programowaną śmierć komórki poprzez wiązanie się ze swoistymi naturalnymi ligandami.

Po połączeniu z odpowiednim ligandem sygnał proapoptotyczny jest przekazywany do wnętrza komórki, a dalej do jądra. Sygnały te powodują aktywację prokaspazy 8, a ta z kolei uruchamia całą kaskadę innych kaspaz odpowiedzialnych za rozkład białek wewnątrzkomórkowych. Enzymy te powodują proteolizę białkowych substratów w miejscu reszty karboksylowej kwasu asparaginowego. Wyróżnia się kaspazy indukujące (kaspaza 8, 9, 10) oraz efektorowe (kaspaza 3, 6, 7), które w końcowej fazie apoptozy doprowadzają do całkowitej dezintegracji komórki. Szlak mitochondrialny przesyłania sygnału do apoptozy rozpoczyna się uwalnianiem z przestrzeni międzybłonowej mitochondriów cytochromu C i innych polipeptydów. Zależy on od zwiększenia przepuszczalności błony mitochondrialnej [9]. W regulacji tego procesu biorą udział białka błonowe, należące do rodziny BCL-2 (BAX, BAK, BAD, BID, BIM), które doprowadzają do uwolnienia z mitochondrium do cytoplazmy cytochromu C, gdzie łączy się on z białkiem APAF-1 i prokaspazą 9, doprowadzając do aktywacji kaspaz [10]. Transkrypcja genów kodujących

BCL-2 family proteins are key regulators of programmed cell death or apoptosis, which is implicated in many human diseases, particularly cancer. The BCL-2 family includes both anti- and pro-apoptotic proteins with opposing biological functions in either inhibiting or promoting cell death. High expression of anti-apoptotic members such as BCL-X<sub>L</sub> commonly found in human cancer contributes to neoplastic cell expansion and interferes with the therapeutic action of many chemotherapeutic drugs. The functional blockade of BCL-X<sub>L</sub> could either restore the apoptotic process in tumour cells or sensitize these tumours for chemo- and radiotherapies. Increased expression of BCL-X<sub>L</sub> protein has been reported in many tumours: breast cancer, lung cancer, prostate cancer, pancreatic cancer, colon cancer, ovarian cancer and in lymphomas, leukaemias, melanomas and head and neck cancers. The results show that BCL-X<sub>L</sub> overexpression may be a poor prognostic factor in non-small cell lung cancer and colon cancer, which means bad prognosis and resistance to chemotherapy.

**Key words:** BCL-X<sub>L</sub>, BCL-2 family proteins, tumour, apoptosis.



Ryc. 1. Podstawowe szlaki indukcji apoptozy

Fig. 1. Basic pathways of induction of apoptosis

białka, zlokalizowana w błonie mitochondriów, podlega aktywacji przez TP53. Cytochrom C wraz z prokaspazą 9 oraz czynnikiem APAF-1 tworzy strukturę zwaną apoptosomem. Apoptosom z kolei aktywuje kaspazy wykonawcze za pośrednictwem kaspazy inicjującej 9. Kaspazy wykonawcze są odpowiedzialne za śmierć komórki, która następuje w wyniku proteolizy białek cytoszkieletu i błon komórkowych, białek odpowiedzialnych za organizację przestrzenną DNA oraz samego DNA [4, 11, 12]. Często sygnał apoptotyczny jest przekazywany do mitochondrium poprzez wzbudzenie, modyfikację i przemieszczenie proapoptotycznych białek, które mają tylko domenę BH3, np.: BID, BAD, BIM, BLK, HRK. Aktywowane białka, zawierające tylko domenę BH3, ułatwiają tworzenie heterodimerskich kompleksów z proapoptotycznymi białkami rodziny BCL-2 typu *multi-domain*, czyli mającymi więcej niż jedną domenę homologii. BCL-X<sub>L</sub> ma odpowiednio domeny BH1, BH2 i BH3. Mutacje w jednej z domen znoszą antyapoptotyczną funkcję BCL-X<sub>L</sub> [13]. Białka proapoptotyczne ułatwiają tworzenie porów albo kanałów jonowych w błonie mitochondrium. Wynikiem tych procesów jest uwolnienie z przestrzeni międzybłonowej mitochondrium do cytozolu czynników apoptotycznych, takich jak cytochrom C, białko Smac/DIABLO i endonukleazy G [14]. Uwalnianie tych czynników może być zahamowane przez białka antyapoptotyczne rodziny BCL-2. Dalsze losy komórki zależą od wzajemnych relacji ilościowych między białkami proapoptotycznymi i antyapoptotycznymi. W przypadku przewagi białek proapoptotycznych dochodzi do obniżenia potencjału błonowego mitochondrium, zwiększenia przepuszczalności tej błony oraz wpływu wspomnianych czynników apoptotycznych [4].

### Funkcja BCL-X<sub>L</sub>

Gen BCL-X<sub>L</sub> u człowieka zmapowano na chromosomie 20 (20q11.21). Został on sklonowany przez Boise w 1993 r. [15]. W wyniku alternatywnego wycinania intronów może on kodować kilka izoform. Najważniejsze z nich to proapoptotyczne białko BCL-X<sub>S</sub> (*short*, zbudowane z 170 aminokwasów) i BCL-X<sub>L</sub> (*long*, zawierające 233 aminokwasy) o działaniu antyapoptotycznym. BCL-X<sub>L</sub> zostało wykryte w dojrzałych strukturach tkankowych, głównie w mózgu, gdzie jego ekspresja jest znacznie większa niż BCL-2, a BCL-X<sub>S</sub> występuje przede wszystkim w grasicy [16, 17]. Molekuły BCL-X<sub>L</sub> mają zdolność hamowania apoptozy przez zapobieganie zmianom przepuszczalności

i/lub przez częściową stabilizację bariery, jaką stanowi zewnętrzna błona mitochondrialna. Stabilizacja błony znosi uwalnianie cytochromu C, zapobiegając w ten sposób aktywacji prokaspazy 9 [18–20].

Istnieje kilka mechanizmów, za pomocą których BCL-X<sub>L</sub> może hamować apoptozę, indukowaną przez różne czynniki. BCL-X<sub>L</sub> „wycisza” ekspresję proapoptotycznego genu BID, tworzy heterodimery z cząsteczkami proapoptotycznymi, hamuje powstawanie wolnych rodników tlenowych, utrzymuje stały potencjał błony mitochondrialnej oraz hamuje uwalnianie cytochromu C. Ekspresja BCL-X<sub>L</sub> podlega stymulacji w wyniku działania przekaźników ze szlaku STAT3 (*signal transduction and activator of transcription 3*), co może powodować wzrost oporności na apoptozę [21]. Zhang i wsp. wykazali w badaniach *in vivo*, że jednakowa ekspresja dwóch antagonistycznych białek – BAX i BCL-X<sub>L</sub> w komórkach epitelialnych nerek promuje przeżycie komórek [22].

Do funkcji BCL-X<sub>L</sub> należą: zmniejszanie wrażliwości na promieniowanie UV, zmniejszenie wrażliwości na leki cytostatyczne, ograniczenie zapotrzebowania na czynniki wzrostu/cytokiny, hamowanie *anoikis* – formy apoptozy indukowanej utratą kontaktu komórka/komórka bądź komórka/macierz zewnątrzkomórkowa [19, 23].

### Ekspresja BCL-X<sub>L</sub>

BCL-X<sub>L</sub> jako białko błony mitochondrialnej promuje przeżycie komórek przez regulowanie elektrycznej i osmotycznej homeostazy w odpowiedzi na różne bodźce. Badanie ekspresji genów regulujących apoptotyczną śmierć komórki może odgrywać istotną rolę w ustaleniu wrażliwości komórek nowotworowych na chemioterapię. W badaniach na mysich liniach komórkowych Minn wykazał, że ekspresja BCL-X<sub>L</sub> chroni komórki przed apoptozą, znacząco redukuje cytotoxycywność bleomycyny, cisplatyny, etopozydu, winkrystyny oraz wpływa na odpowiedź zależną od dawki leków [24]. Nadekspresja BCL-X<sub>L</sub> w komórkach guza indukuje oporność na leczenie chemiczne i może być ważnym wskaźnikiem odpowiedzi na chemioterapię [24]. Badania Simoniana dowodzą, że BCL-X<sub>L</sub> lepiej ochrania komórki przed apoptozą indukowaną przez cytostatyki niż BCL-2 [25].

W dostępnym piśmiennictwie większość prac oceniających ekspresję BCL-X<sub>L</sub> dotyczyła badań na liniach komórkowych.

Zwiększoną ekspresję białka BCL-X<sub>L</sub> stwierdzono w wielu nowotworach, takich jak: rak piersi, prostaty [26], trzustki, jelita grubego, jajnika, w chłoniakach, białaczkach, czerniakach oraz nowotworach głowy i szyi [27–32]. Ekspresja białka BCL-X<sub>L</sub> wiąże się z krótszym czasem przeżycia chorych na raka trzustki [28]. W liniach komórkowych raka jajnika wykazano, że zwiększenie ekspresji BCL-X<sub>L</sub> wiąże się z opornością na cisplatynę i taksol [33]. Nadekspresja genu *BCL-X<sub>L</sub>*, warunkująca zahamowanie apoptozy, obserwowana jest również w niedrobnokomórkowym raku płuca [20, 34] i w raku wątrobowokomórkowym [35] oraz wiąże się ze złym rokowaniem [20, 34, 35]. Nadekspresja BCL-X<sub>L</sub> jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w niedrobnokomórkowym raku płuc [36] i raku jelita grubego, ponieważ może świadczyć o złym rokowaniu i oporności na

leczenie chemiczne [1]. Badania Watanabe i wsp. wykazały, że BCL-X<sub>L</sub> jest markerem prognostycznym w raku wątrobowokomórkowym, a nadekspresja genu kodującego to białko wiąże się z krótszym czasem przeżycia chorych [35]. Ekspresja *Her-2/Neu* zwiększa ekspresję *BCL-X<sub>L</sub>* w komórkach raka piersi i zwiększa oporność komórek na tamoksyfen [37]. Regulacja aktywności genu *BCL-X<sub>L</sub>* może odbywać się poprzez strategię antysensu, która indukuje apoptozę oraz zmniejsza oporność komórek na chemioterapię [38].

Ekspresja genu *BCL-X<sub>L</sub>* jest regulowana przez kilka czynników transkrypcyjnych, m.in. przez rodzinę białek STAT (*signal transducers and activators of transcription*), NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), białka ETS (*E-twenty six protein*), GATA, PAX3 (*paired box protein 3*) oraz kompleks PAX3/FKHR (*forkhead homolog 1 rhabdomyosarcoma*), BRN-3 (*brainiac protein-3*) [26].

Jako antagoniści BCL-X<sub>L</sub> zastosowanie znalazły różne niebiałkowe związki chemiczne. Nakashima i wsp. wykazali, że tetrokarcyna A hamuje antyapoptotyczną funkcję białek BCL-X<sub>L</sub> i BCL-2. Tetrokarcyna A w połączeniu z przeciwciałami anty-FAS, czynnikiem nekrozy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF-α), staurosporyną lub białkiem BAX indukuje apoptozę. Tetrokarcyna A hamuje wpływ białek z rodziny BCL-2 na mitochondria, co skutkuje indukowaną przez FAS utratą potencjału błony zewnętrznej mitochondriów i uwolnieniem cytochromu C [39]. Z kolei antymycyna A, stosowana jako antybiotyk lub środek przeciwgrybiczy, wykazuje cechy domeny BH3 i selektywnie indukuje apoptozę w komórkach z nadekspresją BCL-X<sub>L</sub>. Jej domena BH3 może wiązać się z domenami białka BCL-X<sub>L</sub>, blokując ich aktywność [40]. BCL-X<sub>L</sub> i inne nowe molekularne markery kancerogenezy mogą okazać się dość istotne w wyborze terapii przeciwnowotworowej [41].

### Podsumowanie

Proces apoptozy, odgrywający istotną rolę w kancerogenezie i embriogenezie, znajduje się pod kontrolą białek rodziny BCL-2. Ich ekspresja w komórkach nowotworu powoduje gorsze rokowanie. Antyapoptotyczne białko BCL-X<sub>L</sub> jest inhibitorem programowanej śmierci komórki oraz zapobiega zmianom w zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Poznanie molekularnych szlaków kierujących apoptozą komórek nowotworowych stwarza nowe możliwości leczenia oraz umożliwia opracowanie nowych metod terapii nowotworów. Sterowanie białkami z rodziny BCL-2, a w szczególności BCL-X<sub>L</sub> może stanowić nieocenione narzędzie badawcze we współczesnej onkologii.

### Piśmiennictwo

- Schulze-Bergkamen H, Ehrenberg R, Hickmann L, et al. Bcl-x(L) and Myeloid cell leukaemia-1 contribute to apoptosis resistance of colorectal cancer cells. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3829-40.
- Krzyżowska M, Winnicka A, Niemiałowski M. Regulacyjna rola białek BCL-2 i BAX w procesie apoptozy w produktywnym zakażeniu myszy BALB/c wirusem ektromelii. *Medycyna Wet* 2007; 63: 1490-3.
- Bcl-2 proteins: master switches at the intersection of death signaling and the survival control by Raf kinases. Bcl-2 proteins: master switches at the intersection of death signaling and the survival control by Raf kinases. *Biochim Biophys Acta* 2004, 1644: 149-58.

4. Opiela J, Kątska-Książkiewicz L. Rola białek BCL-2 w kontroli apoptozy w pęcherzykach jajnikowych. *Biotechnologia* 2006; 72: 90-96.
5. Adams JM, Cory S. The BCL-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281: 1322-6.
6. Grądzka I. Apoptoza: decyzja należy do mitochondrium. *Post Bioch* 2000; 46: 2-16.
7. Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 592-603.
8. Pączek L, Foronczewicz B. Tolerancja immunologiczna – wiodącym problemem transplantologii XXI wieku. *Post Nauk Med* 2003; 1-2: 40-44.
9. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-12.
10. Gupta S. Molecular steps of death receptor and mitochondrial pathways of apoptosis. *Life Science* 2001; 69: 2957-64.
11. Smolewski P, Grzybowska O. Regulacja procesu apoptozy komórek w celach terapeutycznych – dotychczasowe doświadczenia i perspektywy. *Acta Hematologica Polonica* 2002; 33: 393-401.
12. Joza N, Kroemer G, Penninger JM. Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Gen* 2002; 142-9.
13. Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1126-32.
14. Tilly JL. Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. *Nature Rev* 2001; 2: 828-48.
15. Boise LH, Gonzalez-Garcia M, Postems CE, et al. BCL-X<sub>L</sub> a BCL-2 related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell* 1993; 74: 597-608.
16. Gonzalez-Garcia M, Perez-Ballestro R, Ding L, Duan L, Boise LH, Thompson CB, Nunez G. BCL-X<sub>L</sub> is the major BCL-X mRNA from expressed during murine development and its product localizes to mitochondria. *Development* 1994; 120: 3033-42.
17. Motoyama M, Wang F, Roth KA, et al. Massive cell death of immature hematopoietic cell line neurons in BCL-XL-deficient mice. *Science* 1995; 267: 1506-10.
18. Gottlieb E, Vader Heiden MG, Thompson CG. Bcl-x(L) prevents the initial decrease in mitochondrial membrane potential and subsequent reactive oxygen species production during tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 5680-9.
19. Grad JM, Zeng XR, Boise LH. Regulation of Bcl-xL: a little bit of this and a little bit of STAT. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 543-9.
20. Groeger AM, Esposito V, De Luca A, et al. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53, bax, Bcl-2 and Bcl-xL in resected non-small-cell lung cancers. *Histopathology* 2004; 44: 54-63.
21. Epling-Brunette PK, Liu JH, Cartlett-Falcone R, et al. Inhibition of STAT3 signaling leads to apoptosis of leukemic large granular lymphocytes and decreased Mcl-1 expression. *J Clin Invest* 2001; 107: 351-362.
22. Zhang J, Yang J, Liu J. Role of Bcl-xL induction in HGF-mediated renal epithelial cell survival after oxidant stress. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 242-53.
23. Liu R, Page C, Beidler DR, Wicha MS, Núñez G. Overexpression of Bcl-x(L) promotes chemotherapy resistance of mammary tumors in a syngeneic mouse model. *Am J Pathol* 1999; 155: 1861-7.
24. Minn AJ, Rudin CM, Boise LH, Thompson CB. Expression of bcl-xL can confer a multidrug resistance phenotype. *Blood* 1995; 86: 1903-10.
25. Simonian PL, Grillot DA, Nuñez G. Bcl-2 and Bcl-XL can differentially block chemotherapy-induced cell death. *Blood* 1997; 90: 1208-16.
26. Chen N, Chen X, Huang R, et al. BCL-xL is a target gene regulated by hypoxia-inducible factor-1{alpha}. *J Biol Chem* 2009; 284: 10004-12.
27. Olopade OI, Adeyanju MO, Safa AR, Hagos F, Mick R, Thompson CB, Recant WM. Overexpression of BCL-x protein in primary breast cancer is associated with high tumor grade and nodal metastases. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 230-7.
28. Talar-Wojnarowska R, Matecka-Panas E. Rola wybranych białek regulujących proces apoptozy w raku trzustki. *Gastroenterol Pol* 2004; 11: 75-80.
29. Marone M, Ferrandina G, Macchia G, Mozzetti S, de Pasqua A, Benedetti-Panici P, Mancuso S, Scambia G. Bcl-2, Bax, Bcl-x(L) and Bcl-x(S) expression in neoplastic and normal endometrium. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 517-24.
30. Bairey O, Zimra Y, Shaklai M, Okon E, Rabizadeh E. BCL-2, BCL-XL, BAX and BAK expression in short – and long – live patients with diffuse large b-cell lymphomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2860-6.
31. Horita M, Andreu EJ, Benito A, Arbona C, Sanz C, Benet I, Prosper F, Fernandez-Luna JL. Blockade of the Bcr-Abl kinase activity induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 5-dependent expression of Bcl-xL. *J Exp Med* 2000; 191: 977-84.
32. Pena JC, Thompson CB, Recant W, Vokes EE, Rudin CM. Bcl-xL and Bcl-2 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1999; 85: 164-70.
33. Liu JR, Fletcher B, Page C, HU C, Nunez G, Baker V. Bcl-xL is expressed in ovarian carcinoma and modulates chemotherapy-induced apoptosis. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 398-403.
34. Shabnam MS, Srinivasan R, Wali A, Majumdar S, Joshi K, Behera D. Expression of p53 protein and the apoptotic regulatory molecules Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in locally advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2004; 45: 181-8.
35. Watanabe J, Kushihata F, Honda K, Sugita A, Tateishi N, Mominoki K, Matsuda S, Kobayashi N. Prognostic significance of BCL-XL in human hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2004; 135: 604-12.
36. Karczmarek-Borowska B. Ekspresja wybranych białek i genów anty-apoptycznych oraz genu supresorowego P53 w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Akademia Medyczna, Lublin* 2006.
37. Kumar R, Mandal M, Lipton A, Harvey H, Thompson CB. Overexpression of HER2 modulates bcl-2, bcl-X<sub>L</sub>, and tamoxifen-induced apoptosis in human MCF-7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 1996; 56: 2422-7.
38. Quian J, Zou Y, Rahman JS, Lu B, Massion PP. Synergy between phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway and Bcl-xL in the control of apoptosis in adenocarcinoma cells of the lung. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 101-9.
39. Nakashima T, Miura M, Hara M. Tetrocarcin A inhibits mitochondrial functions of Bcl-2 and suppresses its anti-apoptotic activity. *Cancer Res* 2000; 60: 1229-35.
40. Huang Z. BCL-2 family proteins as targets for anticancer drug design. *Oncogene* 2000; 19: 6627-31.
41. Ghaneh P, Kawesha A., Evans JD, Neoptolemos JP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 1: 1-11.

#### Adres do korespondencji

dr hab. med. **Bożenna Karczmarek-Borowska**, prof. UR  
Zakład Onkologii  
Wydział Medyczny  
Uniwersytet Rzeszowski  
ul. Szopena 2  
35-055 Rzeszów  
e-mail: bkb8@tlen.pl  
tel. +48 17 866 64 50