

Received: 2008.04.18  
Accepted: 2008.08.18  
Published: 2008.09.09

## Wybrane mechanizmy terapeutycznego oddziaływania trójtlenku arsenu w leczeniu nowotworów

Selected mechanisms of the therapeutic effect of arsenic trioxide in cancer treatment

Magdalena Izdebska, Alina Grzanka, Mariusz Andrzej Szczepański,  
Anna Litwiniec

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Streszczenie

Trójtlenek arsenu (arszenik – TA) znany jest już od tysiącleci. Stosowano go zarówno do produkcji przemysłowej, m.in. farb i szkła, a także do konserwacji skór oraz drewna. Mimo dużej toksyczności tego związku już w XV w. stwierdzono, że trójtlenek arsenu w małych dawkach ma właściwości terapeutyczne. W XVII–XIX w. nastąpił rozwój leków na bazie arszeniku, które stosowano zarówno w leczeniu chorób skórnych, jak również ostrej białaczki promielocytarnej. Mechanizm działania TA opiera się głównie na indukcji apoptozy (programowanej śmierci) komórek nowotworowych, przez wpływ na kinazy JNK, czynnik transkrypcyjny NF-κB, glutation, kaspazy, a także na białka pro- i antyapoptotyczne. Obecnie trwają doświadczenia nad wpływem trójtlenku arsenu na nowotworowe linie komórkowe, m.in. glejaka, prostaty, piersi, żołądka, wątroby oraz jajnika. Ponadto prowadzone są również badania kliniczne nad zastosowaniem TA w terapii kombinowanej z kwasem askorbinowym, retinowym i czynnikami wzrostu.

**Słowa kluczowe:** trójtlenek arsenu • apoptoza • NF-κB • JNK • glutation

### Summary

The properties of arsenic trioxide (arsenic) have been known for centuries. This compound has been used, among others, in the industrial production of paints and glass and also for the conservation of leather and wood. Although arsenic trioxide is highly toxic, this compound was shown to have a therapeutic potential as early as the fifteenth century. The period between the seventeenth and nineteenth centuries resulted in the development of new arsenic-based drugs which were applied for the treatment of skin diseases and acute promyelocytic leukemia. The mechanism of action of arsenic trioxide is mainly related to the induction of apoptosis (programmed cell death) in cancer cells. In particular it involves effects on the activities of JNK kinases, NF-κB transcription factor, glutathione, caspases, as well as pro- and anti-apoptotic proteins. Experiments investigating the effect of arsenic trioxide on cell lines such as glioma and prostate, breast, stomach, liver, and ovarian cancer are in progress. There are also clinical trials underway aimed at the use of arsenic trioxide with ascorbic acid, retinoid acid, and growth factors in combined therapy.

**Key words:** arsenic trioxide • apoptosis • NF-κB • JNK • glutathione

<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=868643">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=868643</a>
<b>Word count:</b>	1987
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	1
<b>References:</b>	39

**Adres autorki:** mgr Magdalena Izdebska, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu, ul. M. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz; e-mail: mizdebska@cm.umk.pl

## RYS HISTORYCZNY

Trójtlenek arsenu (TA,  $As_2O_3$ ) zwany popularnie arsenikiem jest nieorganicznym, trującym związkiem chemicznym. Historia zastosowania trójtlenku arsenu sięga tysiącleci p.n.e. W średniowieczu był wykorzystywany jako cenny surowiec wchodzący w skład brązu arsenowego oraz jako bieliadło dla kobiet. Później trójtlenek arsenu znalazł zastosowanie w produkcji szkła, emalii i farb oraz w konserwacji skór i drewna. Najbardziej jednak wykorzystywane są jego trujące właściwości, które były już znane w II w. p.n.e. Obecnie arsenik nie jest stosowany do wyrobu surowców, takich jak farby, czy skóry ze względu na jego dużą toksyczność oraz karcynogenność, jednak zupełnie niespodziewanie związek ten jest używany jako składnik leków przeciwnowotworowych [35]. Już w XV w. William Withering stwierdził, że trójtlenek arsenu w małych dawkach nie jest trucizną, lecz ma właściwości terapeutyczne [2]. W XVIII w. dr Thomas Fowler otrzymał 1% roztwór arseniku i węgla potasu, nazwany później jego nazwiskiem. Roztwór Fowlera był stosowany aż do XX w., zwłaszcza w leczeniu chorób skórnych, m.in. łuszczyca, jednak ze względu na częste występowanie objawów zatrucia został wycofany z listy leków [1]. Na bazie arsenu powstał także Salwarsan, opracowany przez niemieckiego chemika Paula Ehrlicha. Był on skuteczny w leczeniu kiły, jednak w 1941 r. został wyparty przez odkrytą penicylinę [10]. W latach 60. ub.w. lekarze w Chinach zaobserwowali skuteczne działania maści na bazie trójtlenku arsenu zastosowanej w terapii raka skóry. Miejscowe działanie tej trucizny okazywało się skuteczne, natomiast próby aplikowania doustnego skończyły się fiaskiem z powodu dużej toksyczności tego związku. W latach 70. ub.w. zaczęto podawać osobom z nowotworami dożylnie trójtlenek arsenu, co w znacznym stopniu zmniejszyło toksyczne działanie arseniku oraz wpłynęło na rozszerzenie badań w tym kierunku. W latach 80. i 90. XX w. gwałtownie wzrosła liczba doświadczeń nad terapeutycznym działaniem TA, a w latach 90. naukowcy z Chin przedstawili wyniki klinicznych badań ukazujące zastosowanie trójtlenku arsenu w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej oraz zespołów mieloblastycznych (MDS). Arsenik zaczęto stosować również w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, później szpiczaka mnogiego oraz guzów litych [37]. Po wieloletnich badaniach klinicznych przeprowadzanych w 9 różnych ośrodkach, na rynek farmaceutyczny wprowadzono lek o nazwie Trisenox. Jeden ml tego leku zawiera 1 mg trójtlenku arsenu i zalecany jest w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej charakteryzującej się translokacją t (15;17) [31]. Najczęściej Trisenox stosuje się po niepowodzeniu leczenia innymi związkami lub po nawrocie choroby.

W ostatnich latach badania nad działaniem TA obejmują głównie doświadczenia na liniach komórkowych, m.in. raka

prostaty, jajnika, glejaka, raka pęcherza moczowego, jelita i szyjki macicy. Trwają również badania kliniczne nad zastosowaniem tego związku w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego oraz limfatycznego nie tylko w monoterapii, ale również w połączeniu z innymi związkami, m.in. kwasem retinowym, askorbinowym i czynnikiem wzrostu GM-CSF [11,12,33].

## MECHANIZM DZIAŁANIA TRÓJTLENKU ARSENU

Mechanizm działania trójtlenku arsenu polega głównie na zahamowaniu proliferacji komórek nowotworowych oraz doprowadzenie ich do różnicowania i/lub apoptozy. Programowana śmierć komórki (apoptoza) może przebiegać w różny sposób, angażując liczne procesy biochemiczne oraz różne organella komórkowe. Zagadnienia te omówiono w kilku polskojęzycznych pracach przeglądowych, które ukazały się w ciągu ostatnich dwóch lat [7,13,16,30]. Główne dwie drogi apoptozy, które aktywuje arsenik to szlak zewnętrzny indukowany dzięki receptorom błonowym oraz ścieżka wewnętrzna angażująca mitochondria komórki.

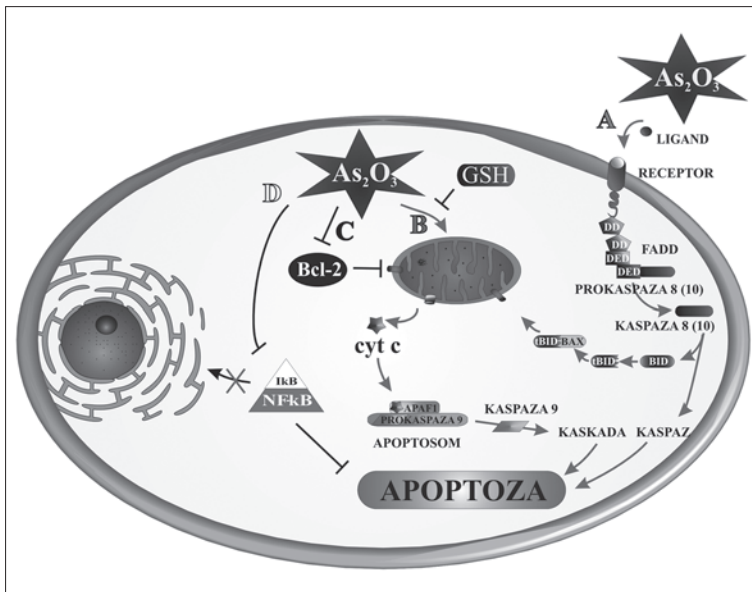
Pierwsza z nich polega na inicjacji procesu apoptozy przez połączenie liganda z cząsteczką receptora na powierzchni błony komórkowej. Odpowiednie zintegrowanie tych dwóch cząsteczek powoduje aktywację wielu genów oraz uaktywnia typowe dla procesu apoptozy białka, które prowadzą do degradacji komórki [21].

Druga droga apoptotyczna opiera się na indukcji wielu zmian zachodzących w strukturze mitochondrium. Jednym z pierwszych symptomów jest otwarcie megakanalów mitochondrium i wypływ białek śmierci, m.in. cytochromu c i Apaf-2, z przestrzeni międzybłonowej tego organellum do cytosolu. Wytworzony w cytoplazmie kompleks białek, tzw. apoptosom aktywuje dalszą kaskadę reakcji prowadzącą do apoptozy [23] (ryc.1). Bez względu na rodzaj śmierci komórkowej zawsze uczestniczą w niej kaspazy, które są odpowiedzialne za nieodwracalną aktywację przemian prowadzących do fazy wykonawczej apoptozy [18]. Tak jak każdy z procesów zachodzących w komórce także i programowana śmierć podlega regulacji. Najbardziej znane jej regulatory to białka z rodziny Bcl-2, które mogą działać zarówno pro- jak i antyapoptycznie [30].

Jak już wcześniej wspomniano, mechanizm działania trójtlenku arsenu polega na skierowaniu komórek nowotworowych na drogę programowanej śmierci, ograniczając w ten sposób proliferację.

Najczęściej opisywaną chorobą leczoną trójtlenkiem arsenu od lat jest ostra białaczka promielocytowa (APL – acute





Ryc. 1. Schemat działania trójtlenku arsenu; A – ścieżka zewnętrzna apoptozy, B – ścieżka mitochondrialna, C – wpływ trójtlenku arsenu na białka z rodziny Bcl-2, D – wpływ trójtlenku arsenu na czynnik NF-κB

promyelocytic leukemia). Przyczyną APL jest translokacja genu receptora kwasu retinowego (RAR  $\alpha$ ) z chromosomu 17 w sąsiedztwo genu *PML* (promyelocytic leukemia) mieszczącego się na chromosomie 15, co prowadzi do fuzji genów i powstania produktu *PML/RAR  $\alpha$* . Białko to wpływa na zahamowanie różnicowania oraz śmierci komórek. Po zadziałaniu już małym stężeniem trójtlenku arsenu, *PML/RAR  $\alpha$*  ulega degradacji, co skutkuje częściowym różnicowaniem nieprawidłowych promielocytów [27].

Wielu naukowców wskazuje na apoptotyczne działanie trójtlenku arsenu poprzez kilka niezależnych mechanizmów. Może być to aktywacja kinazy JNK, zahamowanie NF- $\kappa$ B oraz aktywności telomerazy, akumulacja wolnych rodników, zaburzenie potencjału błonowego mitochondriów, a także pośrednio – wpływ na aktywację kinaz oraz białka pro- i antyapoptotyczne. JNK nazywana inaczej SAPK (stress activated protein kinase) jest jedną z wielu kinaz białkowych MAPK, która fosforyluje N-koniec białka c-jun. Kinazy białkowe MAPK, do których zaliczamy opisywaną JNK, stanowią jeden z głównych elementów szlaku przekazywania sygnałów w komórce. Aktywacja SAPK następuje poprzez fosforylację reszt treoniny i tyrozyny, a substratami tych kinaz są jedynie czynniki transkrypcyjne. Badania przeprowadzone na ustalonych liniach komórkowych od chorych z ostrą białaczką promielocytarną wykazały aktywację kinazy białkowej JNK pod wpływem trójtlenku arsenu, natomiast komórki odporne na działanie TA nie wykazywały wzrostu aktywności opisywanej kinazy [8]. Precyzyjny mechanizm indukcji apoptozy na skutek aktywacji kinazy JNK jest słabo poznany. Jedną z hipotez głosi, że aktywacja JNK może transdukować sygnały apoptotyczne poprzez posttranslacyjne modyfikacje białek rodziny Bcl-2. Dochodzi zarówno do fosforylacji białek antyapoptotycznych (Bcl-2 i Bcl-X<sub>L</sub>), jak również białek proapoptotycznych (Bax, Bak i Bid). Powyższe dane wskazują, że manipulowanie aktywnością kinazy JNK może prowadzić do uwrażliwienia komórek nowotworowych na działanie trójtlenku arsenu. Przykładem są doświadczenia przeprowadzone przez Muscarella i wsp. [26] na opornych na arsenik linii chłoniaków. Wykazali oni, że aktywacja kinazy

JNK pod wpływem krótkotrwałej hipertermii powodowała uwrażliwienie komórek na trójtlenek arsenu.

Drugi z mechanizmów działania trójtlenku arsenu jest związany z funkcjonowaniem NF- $\kappa$ B. Jest to czynnik transkrypcyjny, który w stanie nieaktywnym występuje w cytoplazmie w kompleksie z inhibitorem I $\kappa$ B (IKK). Wspomniany inhibitor składa się z dwóch podjednostek katalitycznych (IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ ) oraz jednostki regulatorowej IKK $\gamma$ /NEMO. W wyniku fosforylacji inhibitora oraz jego proteosomalnej degradacji, uwolniony z kompleksu czynnik NF- $\kappa$ B staje się aktywny i przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie aktywuje geny kodujące białka, które zapewniają przeżycie komórek (p53, białko Bcl-2, inhibitory apoptozy), także i nowotworowych. Wiadomo również, że NF- $\kappa$ B chroni komórki przed stymulacją zewnątrzkomórkowej ścieżki apoptozy z udziałem receptora TNF- $\alpha$ . Proapoptotyczny wpływ trójtlenku arsenu polega na oddziaływaniu z cysteiną 179 IKK $\beta$  i zablokowaniu uwolnienia czynnika NF- $\kappa$ B, a tym samym jego przemieszczenia do jądra komórkowego. Brak NF- $\kappa$ B w jądrze komórkowym umożliwia indukcję apoptozy głównie z udziałem szlaku zewnętrznego (receptor TNF- $\alpha$ ) oraz aktywuje kaspazy 3 i 8 [36]. Taki mechanizm działania odkryto nie tylko w komórkach linii ostrej białaczki promielocytowej i ziarnicy złośliwej, ale również u chorych z zespołem mielodysplastycznym [17,24,25].

Trójtlenek arsenu wpływa na indukcję zewnętrznej ścieżki apoptozy nie tylko z udziałem receptora TNF- $\alpha$ . W 2003 r. opublikowano wyniki badań naukowców z Japonii sugerujące proapoptotyczne działanie arseniku na komórki ostrej białaczki promielocytowej, jednak z udziałem innych receptorów błony komórkowej. Traktowane trójtlenkiem arsenu komórki umierały przez działanie systemu receptor-ligand D95/CD95L, który wpływa na aktywację kaspazy 8 i 3 [20,39]. W komórkach szpiczaka również następuje aktywacja kaspazy 8 lub 9 współdziałająca z receptorem błonowym APO2/TRAIL [22]. Badania przeprowadzone przez tych samych naukowców ujawniły zależne od p53 zahamowanie cyklu komórkowego pod wpływem trój-

tlenku arsenu. Cykl w komórkach z niezmutowanym p53 (typ dziki) po potraktowaniu ich apoptotycznym czynnikiem ulega zahamowaniu w fazie G1, natomiast w komórkach ze zmutowanym p53, cykl zostaje zatrzymany w fazie G<sub>2</sub>/M [22].

Działanie TA może się opierać również na regulacji ilości białek pro- i antyapoptycznych. Badania Chena i wsp. wskazują na obniżenie transkrypcji genu *bcl-2*, a tym samym zmniejszenie ilości antyapoptycznego białka w komórkach linii białaczek ludzkich HL-60 oraz NB<sub>4</sub> [5]. Jak już wspomniano wyżej, badania nad trójtlenkiem arsenu ujawniają wpływ tego związku na aktywację kaspaz, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Badania Soigneta i wsp. opisują wpływ TA na wzrost ekspresji zymogenów (postaci nieaktywnej) kaspazy 2 i 3 oraz ich aktywację [29]. Badania na komórkach szpiczaka również wskazują proapoptotyczny wpływ tego związku na aktywację kaspazy 9 [14]. W białaczce typu T trójtlenek arsenu wpływał na aktywację kaspazy 8 i 3 w połączeniu z degradacją polimerazy poli(ADP-rybozy), zahamując naprawę DNA i zatrzymując komórki w fazie G1 cyklu [15].

Kolejny mechanizm działania As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> opiera się na zmianach w komórkowym łożysku glutationu. Glutation (GSH) jest organicznym związkiem chemicznym o właściwościach przeciwutleniających. GSH działa jako element układu oksydoredukcyjnego, który chroni grupy -SH białek przed utlenieniem. Ten związek chemiczny uczestniczy również w procesie oddychania i jest koenzymem niektórych oksydoreduktaz. Dzięki wolnej grupie tiolowej służy do redukcji nadtlenu, również nadtlenu wodoru. W komórkach ssaków glutation, peroksydaza i katalaza to trzy główne elementy regulujące poziom reaktywnych form tlenu. Z badań przeprowadzonych na liniach komórkowych wynika, że małe stężenie GSH w komórkach nowotworowych świadczy o wzroście ich wrażliwości na apoptotyczne działanie As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [38]. Przyczyną oporności komórek nowotworowych na leki i chemioterapię jest duże stężenie glutationu. Skuteczną metodą działania w tym przypadku byłoby obniżenie poziomu GSH w komórkach nowotworowych z jednoczesnym zwiększeniem stężenia tego związku w komórkach zdrowych. Wykorzystując różnice w metabolizmie komórek zdrowych i nowotworowych, naukowcy opracowali metodę z zastosowaniem BSO (butioninosulfoksyminy) – inhibitora biosyntezy GSH, który nie wpływa na fizjologię komórek zdrowych, natomiast zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na działanie leków i chemioterapię. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> działa hamująco na peroksydazę glutationu, co wiąże się z jego apoptotycznym działaniem. Obniżenie poziomu glutationu w komórkach nowotworowych przez farmakologiczne czynniki np. sulfoksyminy wzmacnia aktywność trójtlenku arsenu poprzez podniesienie poziomu reaktywnych form tlenu, które zwiększają przepuszczalność błony mitochondrium, wpływ cytochromu c do cytosolu, wytworzenie apoptosomu oraz uaktywnienie lawiny kaspaz prowadzących do śmierci komórki [3] (ryc.1).

## PIŚMIENNICTWO

[1] Antman K.H.: Introduction: the history of arsenic trioxide in cancer therapy. *Oncologist*, 2001; 6 (Suppl.2): 1–2

Przedstawione w pracy mechanizmy działania trójtlenku arsenu nie obejmują wszystkich szlaków działania tego związku, jednakże opisane wyżej stanowią najczęściej przedstawiane i najlepiej poznane.

## TRÓJTLENEK ARSENU W LECZENIU NOWOTWORÓW

Jak już wcześniej wspomniano, apoptotyczne działanie trójtlenku arsenu na komórki nowotworowe już dawno udowodniono. W 2002 r. na rynek farmakologiczny wprowadzono lek o handlowej nazwie Trisenox, który zawiera 1 mg arseniku w 1ml preparatu i jest stosowany u pacjentów z ostrą białaczką promielocytarną. Wcześniej chorzy na APL leczeni byli głównie ATRA (kwas all-trans retinowy) i antracyklinami, jednakże działanie tych związków nie zawsze przynosiło spodziewany efekt. Wpływ As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> zawartego w Trisenox odbiega od mechanizmu działania kwasu all-trans retinowego, stąd zanotowana duża skuteczność leku u pacjentów chorych na ostrą białaczkę promielocytarną oporną na ATRA. Trisenox podaje się pacjentom we wlewie dożylnym w stałej dawce 0,15 mg/kg m.c./dobę. Działania niepożądane leku najczęściej są krótkotrwałe i nie powodują konieczności przerwania terapii, która jest skuteczna u około 80% pacjentów. Leczenie As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> najczęściej poprzedzone jest chemioterapią oraz stosowaniem retinoidów.

W 2007 r. opublikowano wyniki I fazy badań klinicznych, przeprowadzone przez lekarzy oddziału onkologii dziecięcej w Stanach Zjednoczonych, które wskazują na terapeutyczne działanie As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> w rekomendowanej dawce 0,15 mg/kg m.c./dobę. Badania prowadzono wśród dzieci w wieku 2–19 lat (średnia wieku 13 lat), u których zaobserwowano porównywalną do dorosłych skuteczność działania wspomnianego leku (ok. 85%) [9].

Działanie trójtlenku arsenu jest badane nie tylko w grupie pacjentów z ostrą białaczką promielocytarną, czy też z innymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. Ostatnie lata obfitowały w badania nad działaniem trójtlenku arsenu na inne komórki nowotworowe. TA działa apoptotycznie również na komórki raka płuc, a w połączeniu z lekiem Sulindac (pochodną kwasu metyleno-indenooctowego) wzmacnia „śmiercionośne” działanie przez aktywację kaskady kaspaz i zmianę potencjału błonowego mitochondrium [19].

Badania kliniczne I i II fazy nad działaniem As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> na komórki szpiczaka mnogiego w terapii łączonej z kwasem askorbinowym oraz bortezomibem (inhibitor proteasomów) dały zadowalające rezultaty i są dobrze tolerowane przez organizm pacjentów. Doświadczenia laboratoryjne na zwierzętach (szczury i myszy) oraz liniach komórkowych ujawniły, że trójtlenek arsenu działa proapoptotycznie również na nowotwory jajnika, wątroby, żołądka, a także na komórki nowotworowe glejaka, prostaty i piersi [4,6,28,32,34]. Z doświadczeń wynika, że trójtlenek arsenu działa zarówno w monoterapii jak i terapii kojarzonej na wiele rodzajów nowotworów.

[2] Aronson S.M.: Arsenic and old myths. *R. I. Med.*, 1994; 77: 233–234



- [3] Bilaska A., Kryczyk A., Włodek L.: Różne oblicza biologicznej roli glutationu. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 438–453
- [4] Bornstein J., Sagi S., Haj A., Harroch J., Fares F.: Arsenic trioxide inhibits the growth of human ovarian carcinoma cell line. *Gynecol. Oncol.*, 2005; 99: 726–729
- [5] Chen G.Q., Zhu J., Shi X.G., Ni J.H., Zhong H.J., Si G.Y., Jin X.L., Tang W., Li X.S., Xong S.M., Shen Z.X., Sun G.L., Ma J., Zhang P., Zhang T.D., Gazin C., Naoe T., Chen S.J., Wang Z.Y., Chen Z.: *In vitro* studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide ( $As_2O_3$ ) in the treatment of acute promyelocytic leukemia:  $As_2O_3$  induces  $NB_4$  cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood*, 1996; 88: 1052–1061
- [6] Chow S.K., Chan J.Y., Fung K.P.: Inhibition of cell proliferation and the action mechanisms of arsenic trioxide ( $As_2O_3$ ) on human breast cancer cells. *J. Cell Biochem.*, 2004; 93: 173–187
- [7] Czarnecka A.M., Golik P., Bartnik E.: Mitochondria jako integratory apoptozy. *Post. Biol. Kom.*, 2006; 33: 525–541
- [8] Davison K., Mann K.K., Waxman S., Miller W.H. Jr.: JNK activation is a mediator of arsenic trioxide-induced apoptosis in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*, 2004; 103: 3496–3502
- [9] Fox E., Razzouk B.I., Widemann B.C., Xiao S., O'Brien M., Goodspeed W., Reaman G.H., Blaney S.M., Murgu A.J., Balis F.M., Adamson P.C.: Phase I trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood*, 2008; 111: 566–573
- [10] Gensini G.F., Conti A.A., Lippi D.: The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *J. Infect.*, 2007; 54: 221–224
- [11] Germolec D.R., Spalding J., Yu H.S., Chen G.S., Simeonova P.P., Humble M.C., Bruccoleri A., Boorman G.A., Foley J.F., Yoshida T., Luster M.I.: Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors. *Am. J. Pathol.*, 1998; 153: 1775–1785
- [12] Grad J.M., Bahlis N.J., Reis I., Oshiro M.M., Dalton W.S., Boise L.H.: Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. *Blood*, 2001; 98: 805–813
- [13] Grądzka I.: Apoptoza. Decyzja należy do mitochondrium. *Post. Biochem.*, 2000; 46: 2–16
- [14] Hayashi T., Hideshima T., Akiyama M., Richardson P., Schlossman R.L., Chauhan D., Munshi N.C., Waxman S., Anderson K.C.: Arsenic trioxide inhibits growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment. *Mol. Cancer Ther.*, 2002; 1: 851–860
- [15] Ishitsuka K., Ikeda R., Utsunomiya A., Uozumi K., Hanada S., Suzuki S., Takeuchi S., Takatsuka Y., Takeshita T., Ohno N., Arima T.: Arsenic trioxide induces apoptosis in HTLV-I infected T-cell lines and fresh adult T-cell leukemia cells through CD95 or tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor independent caspase activation. *Leuk. Lymphoma*, 2002; 43: 1107–1114
- [16] Józwiak Z., Marczak A.: Rola kanałów jonowych w procesie apoptozy. *Post. Biochem.*, 2006; 52: 373–382
- [17] Kerbauy D.M., Lesnikov V., Abbasi N., Seal S., Scott B., Deeg H.J.: NF-kappaB and FLIP in arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in myelodysplastic syndromes (MDSs). *Blood*, 2005; 106: 3917–3925
- [18] Kiliańska Z.M., Miśkiewicz A.: Kaspazy kręgowców; ich rola w przebiegu apoptozy. *Post. Biol. Kom.*, 2003; 30: 129–152
- [19] Kim H.R., Kim E.J., Yang S.H., Jeong E.T., Park C., Kim S.J., Youn M.J., So H.S., Park R.: Combination treatment with arsenic trioxide and sulindac augments their apoptotic potential in lung cancer cells through activation of caspase cascade and mitochondrial dysfunction. *Int. J. Oncol.*, 2006; 28: 1401–1408
- [20] Kitamura K., Minami Y., Yamamoto K., Akao Y., Kiyoi H., Saito H., Naoe T.: Involvement of CD95-independent caspase 8 activation in arsenic trioxide-induced apoptosis. *Leukemia*, 2000; 14: 1743–1750
- [21] LeBlanc H.N., Ashkenazi A.: Apo2L/TRAIL and its death and decoy receptors. *Cell Death Differ.*, 2003; 10: 66–75
- [22] Liu Q., Hilsenbeck S., Gazitt Y.: Arsenic trioxide-induced apoptosis in myeloma cells: p53-dependent G1 or G2/M cell cycle arrest, activation of caspase-8 or caspase-9, and synergy with APO2/TRAIL. *Blood*, 2003; 101: 4078–4087
- [23] Łabędzka K., Grzanka A., Izdebska M.: Mitochondriom a śmierć komórki. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 439–446
- [24] Mathas S., Lietz A., Janz M., Hinz M., Jundt F., Scheidereit C., Bommer K., Dorken B.: Inhibition of NF-kappaB essentially contributes to arsenic-induced apoptosis. *Blood*, 2003; 102: 1028–1034
- [25] Miller W.H. Jr., Schipper H.M., Lee J.S., Singer J., Waxman S.: Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res.*, 2002; 62: 3893–3903
- [26] Muscarella D.E., Bloom S.E.: Differential activation of the c-Jun N-terminal kinase pathway in arsenite-induced apoptosis and sensitization of chemically resistant compared to susceptible B-lymphoma cell lines. *Toxicol. Sci.*, 2002; 68: 82–92
- [27] Powell B.L.: Acute progranulocytic leukemia. *Curr. Opin. Oncol.*, 2001; 13: 8–13
- [28] Shao Q.S., Ye Z.Y., Ling Z.Q., Ke J.J.: Cell cycle arrest and apoptotic cell death in cultured human gastric carcinoma cells mediated by arsenic trioxide. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 3451–3456
- [29] Soignet S.L., Maslak P., Wang Z.G., Jhanwar S., Calleja E., Dardashti L.J., Corso D., DeBlasio A., Gabrilove J., Scheinberg D.A., Pandolfi P.P., Warrell R.P. Jr.: Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 1341–1348
- [30] Stepiń A., Izdebska M., Grzanka A.: Rodzaje śmierci komórki. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 420–428
- [31] Tallman M.S., Nabhan C., Feusner J.H., Rowe J.M.: Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*, 2002; 99: 759–767
- [32] Tan B., Huang J.F., Wei Q., Zhang H., Ni R.Z.: Anti-hepatoma effect of arsenic trioxide on experimental liver cancer induced by 2-acetamidofluorene in rats. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 5938–5943
- [33] Tarkanyi I., Dudognon C., Hillion J., Pendino F., Lanotte M., Aradi J., Segal-Bendirdjian E.: Retinoid/arsenic combination therapy of promyelocytic leukemia: induction of telomerase-dependent cell death. *Leukemia*, 2005; 19: 1806–1811
- [34] Uslu R., Sanli U.A., Sezgin C., Karabulut B., Terzioglu E., Omay S.B., Goker E.: Arsenic trioxide-mediated cytotoxicity and apoptosis in prostate and ovarian carcinoma cell lines. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 4957–4964
- [35] Vahidnia A., van der Voet G.B., de Wolff F.A.: Arsenic neurotoxicity – a review. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2007; 26: 823–832
- [36] Verma U.N., Yamamoto Y., Prajapati S., Gaynor R.B.: Nuclear role of I kappa B kinase-gamma/NF-kappa B essential modulator (IKK gamma/NEMO) in NF-kappa B-dependent gene expression. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 3509–3515
- [37] Waxman S., Anderson K.C.: History of the development of arsenic derivatives in cancer therapy. *Oncologist*, 2001; 6 (Suppl.2): 3–10
- [38] Yang C.H., Kuo M.L., Chen J.C., Chen Y.C.: Arsenic trioxide sensitivity is associated with low level of glutathione in cancer cells. *Br. J. Cancer*, 1999; 81: 796–799
- [39] Zhu J., Okumura H., Ohtake S., Nakamura S., Nakao S.: Arsenic trioxide induces apoptosis in leukemia/lymphoma cell lines via the CD95/CD95L system. *Oncol. Rep.*, 2003; 10: 705–709