

Biologiczna rola surwiwiny i jej znaczenie kliniczne

Justyna Sokołowska, Kaja Urbańska

z Katedry Nauk Morfologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Surwiwina jest białkiem należącym do rodziny inhibitorów apoptozy (inhibitors of apoptosis – IAP). Została odkryta w 1997 r. przez Ambrosini i wsp. (1) w chłoniaku z komórek B człowieka. Składa się ze 142 aminokwasów, a jej masa cząsteczkowa wynosi 16,5 kDa. Znanych jest 5 izoform transkryptu genu surwiwiny, kodujących różne białka: surwiwinę, surwiwinę 2A, surwiwinę 2B, surwiwinę ΔEx3 oraz surwiwinę 3B. Ich obecność wykazano u człowieka i myszy (2). Formą dominującą pod względem ilościowym jest surwiwina. Poszczególne izoformy surwiwiny różnią się od siebie lokalizacją w komórce oraz funkcją. Surwiwina oraz surwiwina 2B obecne są przede wszystkim w cytoplazmie, natomiast surwiwina ΔEx3 w jądrze komórkowym (3).

Lokalizacja surwiwiny w komórce

Lokalizacja surwiwiny w komórce jest uzależniona od fazy cyklu komórkowego. W okresie międzypodziałowym białko to znajduje się w cytoplazmie komórki, natomiast w czasie mitozy przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie wiąże się z aparatem mitotycznym, w tym z wrzecionem kariokinetycznym, centromerami chromosomów i kinetochorem (2, 4, 5). Przypuszcza się, że istnieją dwie pule

surwiwiny, jedna zlokalizowana na centrosomach/mikrotubulach, a druga w kinetochorze, które kontrolują odrębne etapy podziału komórkowego, w tym stabilność mikrotubul, tworzenie wrzeciona kariokinetycznego i formowanie bruzdy podziałowej (4).

Do przemieszczenia się surwiwiny z cytoplazmy do jądra komórkowego dochodzi także we wczesnym etapie apoptozy. Proces ten zapobiega interakcji surwiwiny z obecną w cytoplazmie kaspazą 3, w wyniku czego może nastąpić faza wykonawcza apoptozy (6). Podobnie, do przemieszczenia surwiwiny do jądra komórkowego dochodzi w wyniku stymulacji receptora Fas (7). Ostatnie badania wskazują, że surwiwina może być również obecna w mitochondriach komórek nowotworowych (8).

Biologiczna rola surwiwiny

Złożona lokalizacja surwiwiny w aparacie mitotycznym odzwierciedla ważną funkcję, jaką pełni ona w procesie podziałów komórkowych. Jej brak zaburza podziały komórkowe, prowadząc często do śmierci komórek. W przypadku niedoboru surwiwiny dochodzi do pojawienia się nadliczbowych centrosomów i wielobiegunowych mitoz, a także uniemożliwia wystąpienie pełnej cytokinezy, prowadzi do powstania

Biological role of survivin and its clinical significance

Sokołowska J., Urbańska K., Department of Morphological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Science – SGGW

This article aims at the biology of survivin, a molecule important in the surveillance of apoptosis. Survivin is a member of apoptosis inhibiting proteins (IAPs) family. It inhibits both caspase-dependent and caspase-independent pathways of apoptosis and plays critical role in regulating the cell cycle and mitosis. Therefore, survivin is expressed during embryogenesis and fetal development, but also in most cancers. It is however, almost undetectable in normal, fully differentiated tissues of adult animals. Cancer specific expression of survivin, together with its role in cell proliferation and apoptosis, makes it a good candidate for diagnostic and prognostic tumor marker and also the target for cancer therapy.

Keywords: survivin, apoptosis, cell cycle, cancer.

komórek wielojądrzastych, zaburza proces formowania się mikrotubul oraz wrzeciona podziałowego (9, 10, 11). Embryony myszy z niedoborem tego białka charakteryzuje poliploidalność i nieprawidłowości w tworzeniu mikrotubul, w konsekwencji czego zarodki zamierają (12).

Surwiwina jest również jednym z inhibitorów apoptozy zależnej i niezależnej od kaspaz, którego poziom zależy od fazy cyklu komórkowego. Hamowanie apoptozy przez surwiwinę zachodzi w punktach kontrolnych cyklu komórkowego G1/S i G2/M (5, 13). Białko to wybiórczo gromadzi się w jądrze komórkowym w fazie

G2/M cyklu komórkowego, kiedy dochodzi do jego interakcji z aparatem wrzeciona kariokinetycznego (14).

Ekspresja surwiwiny znajduje się pod kontrolą białka TP53, które hamuje jej transkrypcję (15). W przypadku uszkodzenia DNA aktywacji ulega wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy TP53-surwiwina, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji surwiwiny, zatrzymania cyklu komórkowego i indukcji apoptozy. Stąd też utrata, w wyniku mutacji lub delecji, prawidłowej funkcji TP53 może prowadzić do zaburzenia regulacji transkrypcji surwiwiny i zwiększonej oporności komórek na apoptozę wywołaną na przykład przez leki genotoksyczne (16).

Jak wspomniano, przemieszczenie surwiwiny z cytoplazmy do jądra komórkowego może wynikać także z aktywacji receptora Fas. W jądrze komórkowym surwiwina wiąże się z jedną spośród kinaz zależnych od cyklu komórkowego (cyklin-dependent kinase 4 – CDK4), tworzącą kompleks z p21, który jest jednym z inhibitorów cyklu komórkowego. Przyłączenie surwiwiny do kompleksu CDK4/p21 prowadzi do odłączenia się od niego p21, co prowadzi do aktywacji cyklu komórkowego, dzięki umożliwieniu przejścia komórki do fazy S. Uwolniony p21 przemieszcza się natomiast do mitochondrium, gdzie wiąże się z prokaspazą 3, blokując w ten sposób apoptozę zależną od Fas (7).

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że hamowanie apoptozy przez surwiwinę zachodzi w czasie podziału mitotycznego. W czasie metafazy surwiwina ulega fosforylacji pod wpływem kompleksu CDK1/cykliny B1 i nabywa zdolności hamowania kaspazy 9. Jeżeli w czasie metafazy nie dojdzie do fosforylacji surwiwiny, kaspaza 9 zapoczątkowuje mitochondrialny szlak apoptozy (17).

Wykazano również, że surwiwina łączy się z białkiem Smac/DIABLO (second mitochondria-derived activator of caspases/direct IAP binding protein with low pI), będącym drugim po cytochromie c aktywatorem kaspaz pochodzenia mitochondrialnego, którego funkcja polega na uwalnianiu kaspaz spod hamującego wpływu IAP. Wiążąc się z Smac/DIABLO, surwiwina może więc również pośrednio hamować apoptozę (18).

Surwiwina hamuje kaspazy 7, 9, a także pośrednio kaspazę 3 (5, 19). Umożliwia to hamowanie fazy wykonawczej apoptozy indukowanej zarówno przez oddziaływanie ligandów z receptorami śmierci obecnymi w błonie komórki, jak też na skutek wydzielania z mitochondriów cytochromu c (19). W przypadku nadekspresji surwiwiny jest dużo efektywniejsza w blokowaniu mitochondrialnego szlaku apoptozy niż apoptozy wywołanej

przez pobudzenie receptorów błonowych (20).

Jak wspomniano, surwiwina występuje w mitochondriach komórek nowotworowych. 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, przez co implikuje oporność nowotworów na stymulatory apoptozy, w tym na chemioterapię (5).

Ponadto surwiwina ma zdolność do zwiększania aktywności telomerazy, działając jako koaktywator transkrypcji, co wskazuje na to, że surwiwina nie tylko bierze udział w hamowaniu apoptozy, ale także przyczynia się do wydłużenia życia komórek. Z uwagi na to, że zarówno aktywność telomerazy, jak i surwiwiny w prawidłowych komórkach jest niska lub brak jej zupełnie, wydaje się, że zjawisko to występuje wyłącznie w komórkach nowotworowych (21).

Występowanie surwiwiny w tkankach prawidłowych i patologicznie zmienionych

W warunkach prawidłowych surwiwina podlega ekspresji w czasie rozwoju zarodkowego. Jej obecność wykazano w narządach płodowych, m.in. w mózgu, nerkach, wątrobie, płucach, trzustce, a także przewodzie pokarmowym. W dojrzałym organizmie białko to występuje w śladowych ilościach w tkankach o wysokim potencjale proliferacyjnym, podlegających stałemu odnawianiu się, m.in. w łożysku, *endometrium*, tymocytach, hematopoetycznych komórkach macierzystych CD34⁺ i komórkach nabłonka jelita grubego. W prawidłowych, ostatecznie zróżnicowanych tkankach osobników dorosłych nie stwierdza się ekspresji surwiwiny. Białko to podlega natomiast ekspresji w komórkach nowotworowych, przez co budzi szczególne zainteresowanie badaczy (2, 19).

Ekspresję surwiwiny stwierdzono również w zmianach o charakterze rozrostowym i dysplastycznym (m.in. w gruczole krokowym, skórze, jelicie grubym czy *endometrium*). W niektórych pracach stwierdzono, że poziom ekspresji surwiwiny w zmianach dysplastycznych o dużym nasileniu jest dużo wyższy niż w przypadku zmian rozrostowych, co może sugerować przednowotworowy charakter tych zmian (22, 23, 24, 25, 26, 27).

Obecność surwiwiny stwierdzono w komórkach niemal wszystkich typów nowotworów, w tym: w raku sutka, prostaty, jelita grubego, płuca, trzustki, wątroby, chłoniaku, glejaka wielopostaciowym (2, 5, 19). Tak powszechne występowanie tego białka w komórkach nowotworowych powoduje,

że surwiwina bywa określana jako uniwersalny antygen nowotworowy (19).

Wyniki badań wskazują na to, że surwiwina bierze udział nie w początkowych etapach transformacji, a dopiero na etapie progresji nowotworowej. Z uwagi na to, że transkrypcja genu surwiwiny jest związana z aktywnością proliferacyjną komórek, początkowo uważano, że jej nadekspresja w komórkach nowotworowych jest odzwierciedleniem wysokiej liczby dzielących się komórek, podczas gdy w tkankach prawidłowych liczba proliferujących komórek, które wykazują ekspresję surwiwiny znajduje się poniżej progu wykrywalności (2). Jednak wyniki ostatnich badań wykazały, że ekspresja surwiwiny występuje w większości komórek nowotworowych, których liczba znacznie przewyższa liczbę komórek aktywnie dzielących się oraz że ekspresja surwiwiny w nowotworach nie ma związku z wartością ich indeksów mitotycznych (28). Wyniki te sugerują, że w komórkach nowotworowych może dochodzić do deregulacji transkrypcji surwiwiny, prowadzącej do nadekspresji tego białka we wszystkich fazach cyklu komórkowego, a nie tylko w czasie ich podziału mitotycznego (2).

W wielu pracach klinicznych dotyczących nowotworów u ludzi badano związek między obecnością surwiwiny a stopniem nasilenia apoptozy wyrażonym jako indeks apoptotyczny oraz występowaniem białek proapoptotycznych (TP53) i antyapoptotycznych (bcl-2) w tkance guza. W przypadku większości typów nowotworów wykazano korelację między występowaniem surwiwiny i obniżeniem indeksu apoptotycznego oraz ekspresją bcl-2. Współzależność między występowaniem surwiwiny i TP53 pozostaje niejasna (19).

Znaczenie diagnostyczne i rokownicze ekspresji surwiwiny

W onkologii medycznej surwiwina jest opisywana także jako potencjalny marker diagnostyczny i prognostyczny. W poszczególnych typach nowotworów wykazano korelację pomiędzy ekspresją surwiwiny a średnim czasem, po którym nastąpił nawrót choroby lub czasem przeżycia (29, 30). Jej obecność jest zazwyczaj związana z agresywnym przebiegiem choroby nowotworowej i niekorzystnym rokowaniem (2). W wielu typach nowotworów wysoka ekspresja tego białka jest związana ze wzrostem oporności na chemioterapię, zaostreniem się objawów klinicznych i progresją choroby (31, 32, 33). W niektórych typach nowotworów znaczenie rokownicze ma też lokalizacja surwiwiny w komórkach nowotworowych. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (34), kostniakomięsaka (35) czy

raka sutka (36) pomyślne rokowanie było związane z jądrowym typem reakcji, podczas gdy w raku przełyku (37) i chłoniaku z komórek płaszczą (38) zwiększona ilość surwiwiny w jądrze komórkowym korelowała z krótszym przeżyciem pacjentów. Różna lokalizacja surwiwiny może odzwierciedlać odmienne funkcje pełnione przez to białko.

W przypadku kilkunastu różnych typów nowotworów (m.in. rak płuca, sutka, okrężnicy), we krwi niektórych chorych stwierdzono istnienie przeciwciał przeciwko surwiwinie (39, 40). Nie wiadomo, czy surwiwina, która wywołuje przeciwko sobie tę odpowiedź immunologiczną, pochodzi z martwych komórek nowotworowych czy jest aktywnie przez nie wydzielana do środowiska (41). W pojedynczych przypadkach pojawienie się przeciwciał antysurwiwina wyprzedziło o kilkanaście miesięcy wystąpienie objawów klinicznych nowotworów, co może sugerować, że przeciwciała te mogą mieć znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu leczenia pacjentów z chorobą nowotworową (39).

Surwiwina jako cel terapii przeciwnowotworowej

Z uwagi na to, że u dojrzałych osobników surwiwina występuje głównie w tkankach zmienionych nowotworowo i odgrywa rolę w rozwoju guza, może stanowić doskonały cel terapii przeciwnowotworowej. Obecnie trwają liczne badania nad opracowaniem terapii celowanej skierowanej przeciwko surwiwinie.

Jeden ze sposobów polega na hamowaniu ekspresji surwiwiny w komórkach nowotworowych. Można to osiągnąć, umożliwiając transkrypcję surwiwiny poprzez tworzenie stabilnego połączenia między syntetycznymi oligonukleotydami a odcinkiem dwuniciowej helisy DNA kodującym surwiwinę (strategia tripleksu). Kolejna metoda polega na łączeniu krótkich oligonukleotydów z krytycznymi dla translacji fragmentami mRNA kodującymi surwiwinę, co zapobiega rozpoczęciu syntezy tego białka (strategia antysensu). Możliwe jest również niszczenie mRNA surwiwiny przez rybozomy, które w swoich dla siebie miejscach tną transkrypt (5, 13, 19).

Prowadzi się również badania nad zahamowaniem działania surwiwiny stosując m.in. farmakologiczne inhibitory czy peptydomimetyki, immunoterapię z wykorzystaniem cDNA, RNA, białek lub peptydów (2, 13).

Większość badań nad nowymi sposobami leczenia przeciwnowotworowego jest na etapie prac doświadczalnych, ale ich wyniki są obiecujące. Hamowanie działania surwiwiny w komórkach

nowotworowych prowadzi do indukcji w nich apoptozy (2, 17). W przyszłości takie postępowanie może pozwolić na selektywną eliminację lub zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych bez efektów ubocznych dla tkanek prawidłowych (19). Ponadto w badaniach *in vitro* zaobserwowano, że eliminacja surwiwiny obecnej w pobudzonych komórkach śródbłonna prowadzi do ich apoptozy i szybkiej inwolucji powstającej sieci naczyń włosowatych. Stwarza to nadzieję, że ingerencja w ekspresję surwiwiny w aktywowanych komórkach śródbłonna obecnych w podścielisku guza może ułatwić regresję nowo powstałych naczyń krwionośnych i pośrednio obniżyć częstość występowania przerzutów. Być może więc terapia celowana molekularnie skierowana przeciwko surwiwinie będzie nie tylko pobudzała apoptozę komórek nowotworowych, ale również hamowała proces angiogenezy (42).

Surwiwina w medycynie weterynaryjnej

W medycynie weterynaryjnej surwiwina poświęca się nieporównywalnie mniej uwagi. Do dziś opisano ekspresję surwiwiny jedynie w rakach pęcherza moczowego (43), chłoniakach (44), guzach z komórek tucznych (45) i naczyniakach krwionośnych psów (46) i tylko w jednej pracy w komórkach szpiku kotów z wywołanym doświadczalnie zespołem mieloproliferacyjnym (47).

U psów ekspresję surwiwiny badano w guzach wywodzących się z naczyń krwionośnych. Stosunkowo wysoki poziom tego białka stwierdzono w naczyniakach krwionośnych mięsakowych, podczas gdy w przypadku naczynek krwionośnych był on niski (46). W chłoniakach wykazano istnienie korelacji między ekspresją surwiwiny w komórkach nowotworowych a okresem wolnym od choroby u psów będących w zaawansowanym stadium klinicznym choroby (IIIa lub IVa), które poddano chemioterapii. Nie stwierdzono natomiast u tych pacjentów korelacji pomiędzy ekspresją surwiwiny a czasem przeżycia (44). Podobnie nie udało się ustalić korelacji między ekspresją surwiwiny a czasem przeżycia w przypadku mastocytomy u psów (45).

Najobszerniejsze badania ekspresji surwiwiny dotyczą pęcherza moczowego, gdzie obecność tego białka badano w prawidłowych komórkach nabłonka oraz w materiale pochodzącym od psów z zapaleniem i rakiem pęcherza moczowego. W prawidłowym nabłonku pęcherza moczowego obecność surwiwiny obserwowano w cytoplazmie komórek nabłonka, podczas gdy nie występowała ona w jądrze komórkowym. W przypadkach

zapalenia lub raka pęcherza ekspresja cytoplazmatyczna surwiwiny utrzymywała się na niższym poziomie, natomiast w zmianach tych stwierdzono jądrową ekspresję tego białka, nie obserwowaną w prawidłowym pęcherzu moczowym. Może to sugerować udział surwiwiny w procesie transformacji nowotworowej komórek nabłonka pęcherza moczowego u psów (43).

W literaturze weterynaryjnej nie ma natomiast prac badających ekspresję surwiwiny w połączeniu z oceną innych markerów nowotworowych, takich jak ekspresja białka TP53, bcl-2 czy indeksem apoptocycznym.

Istnieje także jedna praca badająca obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko surwiwinie we krwi psów z różnymi typami nowotworów oraz u zwierząt z innymi stanami chorobowymi. Obecność przeciwciał skierowanych przeciwko temu białku stwierdzono ogółem prawie w jednej trzeciej badanych nowotworów. W przypadku raka sutka, raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego oraz czerniaka obserwowano je co najmniej w połowie badanych przypadków. Pojedyncze przypadki obecności przeciwciał antysurwiwina stwierdzono u pacjentów z kostniakomięsakiem, guzem z komórek tucznych i naczyniakiem krwionośnym mięsakowym. Obecność przeciwciał przeciwko surwiwinie stwierdzono także w pojedynczych przypadkach u psów bez choroby nowotworowej. Wszystkie te zwierzęta miały stwierdzone zapalenie płuc (41).

Podsumowanie

Surwiwina jest białkiem należącym do rodziny inhibitorów apoptozy. Hamuje apoptozę zależną i niezależną od kaspaz oraz pełni ważną rolę w regulacji cyklu komórkowego i podziałów mitotycznych. Ponieważ ekspresja surwiwiny występuje w tkankach płodowych oraz komórkach wielu nowotworów, natomiast nie obserwuje się jej w prawidłowych, ostatecznie zróżnicowanych tkankach u osobników dorosłych, białko to budzi duże zainteresowanie badaczy. Postrzega się je jako uniwersalny antygen nowotworowy i poszukuje się jego znaczenia diagnostycznego i rokowniczego. Surwiwina stanowi również obiecujący cel terapii przeciwnowotworowej.

Piśmiennictwo

- Ambrosini G., Adida C., Altieri D.C.: A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat. Med.* 1997, 3, 917-921.
- Altieri D.C.: Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003, 22, 8581-8589.

3. Mahotka C., Liebmann J., Wenzel M., Suschek C.V., Schmitt M., Gabbert H.E., Gerharz C.D.: Differential subcellular localization of functionally divergent survivin splice variants. *Cell Death Differ.* 2002, **9**, 1334-1342.
4. Fortugno P., Wall N.R., Giodini A., O'Connor D.S., Plescia J., Padgett K.M., Tognin S., Marchisio P.C., Altieri D.C.: Survivin exists in immunohistochemically distinct subcellular pools and is involved in spindle microtubule function. *J. Cell Sci.* 2002, **115**, 575-585.
5. Karczmarek-Borowska B., Zmorzyński S., Filip A.: Biologiczna rola surwiwiny. *Wsp. Onkol.* 2008, **12**, 437-440.
6. Chan K.S., Wong C.H., Huang Y.F., Li H.Y.: Survivin withdrawal by nuclear export failure as a physiological switch to commit cells to apoptosis. *Cell Death Dis.* 2010, **1**, 1-9.
7. Suzuki A., Ito T., Kawano H., Hayashida M., Hayasaki Y., Tsutomi Y., Akahane K., Nakano T., Miura M., Shiraki K.: Survivin initiates procaspase 3/p21 complex formation as a result of interaction with Cdk4 to resist Fas-mediated cell death. *Oncogene* 2000, **19**, 1346-1353.
8. Dohi T., Beltrami E., Wall N.R., Plescia J., Altieri D.C.: Mitochondrial survivin inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 2004, **114**, 1117-1127.
9. Li F., Ackermann E.J., Bennett C.F., Rothermel A.L., Plescia J., Tognin S., Villa A., Marchisio P.C., Altieri D.C.: Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function. *Nat. Cell Biol.* 1999, **1**, 461-466.
10. Kallio M.J., Nieminen M., Eriksson J.E.: Human inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin participates in regulation of chromosome segregation and mitotic exit. *FASEB J.* 2001, **15**, 2721-2723.
11. Giodini A., Kallio M.J., Wall N.R., Gorbsky G.J., Tognin S., Marchisio P.C., Symons M., Altieri D.C.: Regulation of microtubule stability and mitotic progression by survivin. *Cancer Res.* 2002, **62**, 2462-2467.
12. Uren A.G., Wong L., Pakusch M., Fowler K.J., Burrows F.J., Vaux D.L., Choo K.H.: Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype. *Curr. Biol.* 2000, **10**, 1319-1328.
13. Li F., Ling X.: Survivin study: an update of "what is the next wave"? *J. Cell Physiol.* 2006, **208**, 476-486.
14. Li F., Ambrosini G., Chu E.Y., Plescia J., Tognin S., Marchisio P.C., Altieri D.C.: Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998, **396**, 580-584.
15. Hoffman W.H., Biade S., Zilfou J.T., Chen J., Murphy M.: Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53. *J. Biol. Chem.* 2002, **277**, 3247-3257.
16. Zhou M., Gu L., Li F., Zhu Y., Woods W.G., Findley H.W.: DNA damage induces a novel p53-survivin signaling pathway regulating cell cycle and apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, **303**, 124-131.
17. O'Connor D.S., Grossman D., Plescia J., Li F., Zhang H., Villa A., Tognin S., Marchisio P.C., Altieri D.C.: Regulation of apoptosis at cell division by p34cdc2 phosphorylation of survivin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, **97**, 13103-13107.
18. Rupniewska Z., Koczkodaj D., Wąsik-Szczepanek E.: Biologia surwiwiny (Część I). *Acta Haematol. Pol.* 2005, **36**, 371-379.
19. Urbaniak J.: Ekspresja surwiwiny w nowotworach ludzkiej. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004, **13**, 1037-1046.
20. Grossman D., Kim P.J., Blanc-Brude O.P., Brash D.E., Tognin S., Marchisio P.C., Altieri D.C.: Transgenic expression of survivin in keratinocytes counteracts UVB-induced apoptosis and cooperates with loss of p53. *J. Clin. Invest.* 2001, **108**, 991-999.
21. 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**, 300-311.
22. Shariat S.F., Ashfaq R., Roehrborn C.G., Slawin K.M., Lotan Y.: Expression of survivin and apoptotic biomarkers in benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2005, **174**, 2046-2050.
23. Bowen A.R., Hanks A.N., Murphy K.J., Florell S.R., Grossman D.: Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. *Am. J. Dermatopathol.* 2004, **26**, 177-181.
24. Florell S.R., Bowen A.R., Hanks A.N., Murphy K.J., Grossman D.: Proliferation, apoptosis, and survivin expression in a spectrum of melanocytic nevi. *J. Cutan. Pathol.* 2005, **32**, 45-49.
25. Gianani R., Jarboe E., Orlicky D., Frost M., Bobak J., Lehner R., Shroyer K.R.: Expression of survivin in normal, hyperplastic, and neoplastic colonic mucosa. *Hum. Pathol.* 2001, **32**, 119-125.
26. Kawasaki H., Toyoda M., Shinohara H., Okuda J., Watanabe I., Yamamoto T., Tanaka K., Tenjo T., Tanigawa N.: Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. *Cancer* 2001, **91**, 2026-2032.
27. Erkanli S., Kayaselcuk F., Kusu E., Bagis T., Bolat F., Haberal A., Demirhan B.: Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006, **16**, 1412-1418.
28. Grossman D., McNiff J.M., Li F., Altieri D.C.: Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 1999, **113**, 1076-1081.
29. Kamihira S., Yamada Y., Hirakata Y., Tomonaga M., Sugahara K., Hayashi T., Dateki N., Harasawa H., Nakayama K.: Aberrant expression of caspase cascade regulatory genes in adult T-cell leukaemia: survivin is an important determinant for prognosis. *Br. J. Haematol.* 2001, **114**, 63-69.
30. Yamamoto T., Tanigawa N.: The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Med. Electron. Microsc.* 2001, **34**, 207-212.
31. Swana H.S., Grossman D., Anthony J.N., Weiss R.M., Altieri D.C.: Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999, **341**, 452-453.
32. Zaffaroni N., Pennati M., Colella G., Perego P., Supino R., Gatti L., Pilotti S., Zunino F., Daidone M.G.: Expression of the anti-apoptotic gene survivin correlates with taxol resistance in human ovarian cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 2002, **59**, 1406-1412.
33. Hausladen D.A., Wheeler M.A., Altieri D.C., Colberg J.W., Weiss R.M.: Effect of intravesical treatment of transitional cell carcinoma with bacillus Calmette-Guerin and mitomycin C on urinary survivin levels and outcome. *J. Urol.* 2003, **170**, 230-234.
34. Vischioni B., van der Valk P., Span S.W., Krutz F.A., Rodriguez J.A., Giaccone G.: Nuclear localization of survivin is a positive prognostic factor for survival in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2004, **15**, 1654-1660.
35. Trieb K., Lehner R., Stulnig T., Sulzbacher I., Shroyer K.R.: Survivin expression in human osteosarcoma is a marker for survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003, **29**, 379-382.
36. Kennedy S.M., O'Driscoll L., Purcell R., Fitz-Simons N., McDermott E.W., Hill A.D., O'Higgins N.J., Parkinson M., Linehan R., Clynes M.: Prognostic importance of survivin in breast cancer. *Br. J. Cancer.* 2003, **88**, 1077-1083.
37. Grabowski P., Kühnel T., Mühr-Wilkenshoff E., Heine B., Stein H., Höpfner M., Germer C.T., Scherübl H.: Prognostic value of nuclear survivin expression in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2003, **88**, 115-119.
38. Martinez A., Bellosillo B., Bosch F., Ferrer A., Marcé S., Villamor N., Ott G., Montserrat E., Campo E., Colomer D.: Nuclear survivin expression in mantle cell lymphoma is associated with cell proliferation and survival. *Am. J. Pathol.* 2004, **164**, 501-510.
39. Rohayem J., Diestelkoetter P., Weigle B., Oehmichen A., Schmitz M., Mehlhorn J., Conrad K., Rieber E.P.: Antibody response to the tumor-associated inhibitor of apoptosis protein survivin in cancer patients. *Cancer Res.* 2000, **60**, 1815-1817.
40. Yagihashi A., Ohmura T., Asanuma K., Kobayashi D., Tsuji N., Torigoe T., Sato N., Hirata K., Watanabe N.: Detection of autoantibodies to survivin and livin in sera from patients with breast cancer. *Clin. Chim. Acta.* 2005, **362**, 125-130.
41. Tango Y., Kano R., Maruyama H., Asano K., Tanaka S., Hasegawa A., Kamata H.: Detection of autoantibodies against survivin in sera from cancer dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2010, **72**, 917-920.
42. Mesri M., Morales-Ruiz M., Ackermann E.J., Bennett C.F., Pober J.S., Sessa W.C., Altieri D.C.: Suppression of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell protection by survivin targeting. *Am. J. Pathol.* 2001, **158**, 1757-1765.
43. Rankin W.V., Henry C.J., Turnquist S.E., Turk J.R., Beisenherz M.E., Tyle J.W., Green J.A.: Comparison of distributions of survivin among tissues from urinary bladders of dogs with cystitis, transitional cell carcinoma, or histologically normal urinary bladders. *Am. J. Vet. Res.* 2008, **69**, 1073-1078.
44. Rebhun R.B., Lana S.E., Ehrhart E.J., Charles J.B., Thamm D.H.: Comparative analysis of survivin expression in untreated and relapsed canine lymphoma. *J. Vet. Int. Med.* 2008, **22**, 989-995.
45. Scase T.J., Edwards D., Miller J., Henley W., Smith K., Blunden A., Murphy S.: Canine mast cell tumors: correlation of apoptosis and proliferation markers with prognosis. *J. Vet. Int. Med.* 2006, **20**, 151-158.
46. Murakami M., Sakai H., Kodama A., Mori T., Maruo K., Yanai T., Masegi T.: Expression of the anti-apoptotic factors Bcl-2 and survivin in canine vascular tumors. *J. Comp. Pathol.* 2008, **139**, 1-7.
47. Hisasue M., Nagashima N., Nishigaki K., Fukuzawa I., Ura S., Katae H., Tsuchiya R., Yamada T., Hasegawa A., Tsujimoto H.: Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in cats infected with feline leukemia virus clone33 containing a unique long terminal repeat. *Int. J. Cancer* 2009, **124**, 1133-1141.

Dr Justyna Sokółowska, Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Nauk Morfologicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa; e-mail: justynasok@interia.pl