

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.022

## 热激蛋白在多发性骨髓瘤硼替佐米耐药中的作用

### Role of heat shock protein in bortezomib-resistant multiple myeloma

杨励 综述; 蔡真 审阅(浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心, 浙江 杭州 310003)

**[摘要]** 热激蛋白(heat shock protein, HSP)作为分子伴侣,在蛋白质的折叠、装配、转运和降解、机体免疫、细胞凋亡等方面发挥重要作用。HSP在多发性骨髓瘤细胞中高表达,在骨髓瘤硼替佐米耐药的发生、发展中起极为重要的作用,并已成为多发性骨髓瘤治疗的一个新靶点。与骨髓瘤患者耐药相关的HSP主要包括HSP90、HSP70、HSP27。HSP90主要通过直接与其分子伴侣结合,扰乱客户蛋白(client protein)以及影响正常的凋亡途径发挥作用,临床上HSP90抑制剂正处于广泛研究中,并发现其可逆转骨髓瘤耐药。HSP70、HSP27亦与骨髓瘤耐药相关,但具体机制尚待进一步深入研究。本文主要介绍HSP家族在骨髓瘤硼替佐米耐药中的作用,对部分机制进行探讨,并对今后的研究重点进行展望。

**[关键词]** 热激蛋白;多发性骨髓瘤;硼替佐米;耐药

**[中图分类号]** R733.3; R730.5; R967

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2012)02-0219-05

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞异常增生的恶性肿瘤,占血液系统肿瘤的13%<sup>[1]</sup>,发病率约4/10万,并随着年龄的增长迅速攀升,迄今为止仍是一种不可治愈的疾病。蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib/PS-341,商品名为VELCADE),为哺乳动物细胞中26S蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆抑制剂,是首个获美国FDA批准用于MM临床治疗的蛋白酶体抑制剂。硼替佐米主要通过靶向作用于泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS),抑制核因子NF- $\kappa$ B的活性,发挥抗肿瘤作用,已被证实可成功治疗复发/难治以及新诊断的MM患者<sup>[2]</sup>。但是,临床上,骨髓瘤患者对硼替佐米也产生了不同程度的耐药<sup>[3]</sup>。MM患者中硼替佐米耐药主要与NF- $\kappa$ B途径、热激蛋白(heat shock protein, HSP)及BCL蛋白家族的过表达等有关。此外,几种不同的耐药机制可能同时参与骨髓瘤细胞硼替佐米的耐药,本文主要对其中HSP相关机制作一综述。

### 1 HSP的定义及分类

HSP是生物体中普遍存在的一组高度保守的蛋白质。在细胞内含量丰富,正常情况下是胞内蛋白,不表达于胞膜,也不分泌。当细胞处于高温、冷缺血、微生物感染、组织创伤等“应激”情况下可诱导产生,约占总蛋白的15%,因此也称“应激蛋白”。HSP具多种功能,参与细胞内的蛋白质的折叠、装配、转运和降解、机体免疫、细胞凋亡等。近年来,随着对HSP家族研究的深入,发现其在肿瘤细胞中高

表达,并参与肿瘤免疫<sup>[4]</sup>和耐药, HSP与肿瘤的发生、发展、治疗以及预后有关<sup>[5-6]</sup>。

Kampinga等<sup>[7]</sup>指出,人类HSP主要包括HSPH(HSP110)、HSPC(HSP90)、HSPA(HSP70)、DNAJ(HSP40)、HSPB(小分子HSP、HSP27等)、人类分子伴侣家族HSPD/E(HSP60/HSP10)和CCT(TRiC)。研究<sup>[5]</sup>表明,蛋白酶体的细胞毒性作用涉及错折叠及损伤蛋白的累积与聚集,而HSP可与这些错折叠及损伤蛋白结合并阻断其聚集,从而促进胞内蛋白酶对其降解。因此,HSP的过表达可增加蛋白酶体抑制剂的耐药性。

### 2 骨髓瘤耐药相关的HSP

根据相对分子质量大小分为HSP90、HSP70、HSP60、HSP32、HSP27和泛素等低分子量HSP家族。肿瘤细胞生长、增殖需大量HSP发挥“分子伴侣”作用,HSP高表达不但介导癌基因及抑癌基因产物的正确折叠和跨膜转运,还可介导错配蛋白的降解,协调肿瘤细胞蛋白质代谢平衡,使其无限增殖。HSP还参与肿瘤免疫和肿瘤耐药,严重影响抗

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 91029740);浙江省科技厅重点资助项目(No. 2009C03012-2)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 91029740), and the Key Program of Science and Technology Bureau of Zhejiang Province(No. 2009C03012-2)

**[作者简介]** 杨励(1986-),女,浙江省诸暨市人,硕士,主要从事血液系统恶性肿瘤方面的研究。E-mail: 3051811035@163.com

**[通信作者]** 蔡真(Cai Zhen, corresponding author), E-mail: caizhen1@yahoo.com

肿瘤治疗的效果。研究<sup>[8]</sup>发现, 硼替佐米可诱导 HSP27、HSP70 及 HSP90, 而阻断 HSP90 或 HSP27 可恢复硼替佐米的敏感性。

### 2.1 HSP90 与骨髓瘤耐药

HSP90 是细胞内最活跃分子伴侣蛋白之一, 许多信号转导蛋白的正常功能发挥都依赖 HSP90<sup>[9]</sup>。它在正常细胞中亦表达, 占胞内总蛋白的 1% ~ 2%, 而细胞发生应激反应时, 其表达上调, 可以与那些由于环境刺激而使自身构象发生改变的蛋白相互作用, 保证蛋白进行适当的折叠, 并防止蛋

白非特异性聚集, 从而维持细胞的正常活性<sup>[10]</sup>。表 1 为 HSP90 家族主要成员<sup>[7]</sup>。已发现 HSP90 在实体瘤(包括卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌等)以及血液系统恶性肿瘤(包括骨髓瘤、白血病)中过度表达<sup>[11]</sup>。HSP90 在人类多发性骨髓瘤中呈过表达现象, Chatterjee 等<sup>[12]</sup>发现, HSP90 显著表达于 69% 的 MM 患者, 但在意义未明的单克隆丙种球蛋白病(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)及正常浆细胞中缺乏表达。

表 1 HSP90 家族的主要成员

基因	蛋白	蛋白曾用名	人类基因 ID	鼠同源基因 ID
<i>HSPC1</i>	HSPC1	HSP90AA1、HSPN、LAP2、HSP86、HSPC1、HSPCA、HSP89、HSP90、HSP90A、HSP90N、HSPCAL1、HSP-CAL4、FLJ31884	3320	15519
<i>HSPC2</i>	HSPC2	HSP90AA2、HSPCA、HSPCAL3、HSP90ALPHA	3324	X
<i>HSPC3</i>	HSPC3	HSP90AB1、HSPC2、HSPCB、D6S182、HSP90B、FLJ26984、HSP90-BETA	3326	15516
<i>HSPC4</i>	HSPC4	HSP90B1、ECGP、GP96、TRA1、GRP94、内质体	7184	22027
<i>HSPC5</i>	HSPC5	TRAP1、HSP75、HSP90L	10131	68015

HSP90 主要通过两种机制促进肿瘤细胞的生存: 直接与 HSP90 分子伴侣结合, 扰乱客户蛋白及通过影响正常的凋亡途径发挥作用<sup>[10]</sup>。HSP90 可介导一系列在肿瘤的进展及预后方面发挥重要作用的信号转导媒介物的正确折叠, 包括 ErbB-2/HER-2、AKT、Raf-1 以及 HIF-1 $\alpha$ , 这些均是治疗中的重要靶位<sup>[13]</sup>。近年来发现很多癌基因蛋白均为 HSP90 的作用靶点, 一些 HSP90 客户蛋白涉及肿瘤生长、生存及增殖的关键信号通路, 包括 Bcl-xL、Akt、Bcr-Abl、ErbB2、IGF1R、Erk、JAK、JNK 和 MEK。此外, 有研究<sup>[14]</sup>认为, 客户蛋白 AKT、p53、MEK、STAT3 和 Bcr-Abl 在多发性骨髓瘤的疾病进展方面起重要作用, 并且这些客户蛋白的稳定性依赖于 HSP90。HSP90 客户蛋白参与肿瘤形成及进展, 主要通过 HSP90 介导与细胞表面受体 IGF1R、EGFR、细胞因子受体、Fas 受体与细胞核 HRE、NF- $\kappa$ B、ELK1、STAT3/5 的相互作用, 并活化 PI3K、Ras/Raf、JAKs 等凋亡相关信号通路, 调节肿瘤的生存与生长<sup>[11]</sup>。

Mitsiades 等<sup>[15]</sup>发现, 与骨髓基质细胞相互作用的骨髓瘤细胞 HSP90 表达上调, 可促进细胞增殖与耐药, 提示 HSP90 可介导骨髓基质细胞发挥作用。

Chatterjee 等<sup>[13]</sup>发现, HSP90 参与骨髓瘤细胞的耐药与骨髓基质细胞和 IL-6 密切相关, IL-6R/STAT3、RAS/MARK、PI3K/Akt 信号途径可被骨髓基质细胞诱导激活, 从而参与骨髓瘤细胞的耐药。此外, IL-6 尚能诱导 HSP90 表达, IL-6 转基因小鼠模型中可见 HSP90 的表达水平随 IL-6 浓度的增加而上调。而 Kalvakolanu 等<sup>[16]</sup>发现, 转录因子 STAT3 与 CCAAT 增强结合蛋白结合可激活 HSP90 启动子, 继而上调 HSP90 的表达, 前者受 IL-6R 调控, 后者受 IL-6R 和 MARK 途径调控。Cohen 等<sup>[17]</sup>发现, HSP90 与 BCL-2 家族蛋白相互作用后参与骨髓瘤细胞耐药。HSP90 也可与 Apaf-1 结合, 抑制 caspase 激活, 以及与 RIP-1 酶、Akt 的相互作用, 促进 NF- $\kappa$ B 介导的凋亡抑制作用, 这些均可能导致了骨髓瘤的硼替佐米耐药。

### 2.2 HSP90 抑制剂

HSP90 抑制剂可影响多种客户蛋白介导骨髓瘤细胞的生存<sup>[18]</sup>, 包括 IGF1 受体、IL-6 受体、及 PI3/Akt、STAT3、MAPK 信号途径的元件, 还可阻断骨髓间质细胞对骨髓瘤细胞的保护作用, 抑制血管以及破骨细胞的形成。目前 HSP90 抑制剂在 MM 各期

临床试验中的应用,主要为第一代 HSP90 抑制剂格尔德霉素 (geldanamycin, GA) 类似物坦螺旋霉 (tanespimycin, 17-AAG)、二代 Retaspimycin (IPI-504) 以及非格尔德霉素类似物 AUY922。

临床应用 HSP90 靶向药物可克服骨髓瘤耐药<sup>[18]</sup>。Mitsiades 等<sup>[14]</sup>证实 17-AAG 对骨髓瘤耐药细胞株具抗肿瘤活性,并且发现其可提高 RPMI-8226/S-GFP 细胞预处理的 SCID/NOD 小鼠的总生存期。HSP90 抑制剂可抑制骨髓瘤细胞胞内下游效应器 IGF-1R 和 IL-6R 途径,包括 Raf-1 和 IKK-激酶,同时磷酸化 MEK1/2,使抗凋亡蛋白 FLIP、XIAP、A1/bfl-1、cIAP2 以及 RANK 下调,但对骨髓瘤细胞胞内 MEK1/2 水平无影响。HSP90 活性抑制,可减低 STAT3、ERK 的磷酸化及 STAT3 总量,诱导 INA-6 和 ANBL-6 细胞凋亡。另外,17-AAG 可抑制 IGF-1,还可降低体内骨髓瘤细胞 IGF-1R 的表达,抑制骨髓瘤细胞 NF- $\kappa$ B 活性。IPI-504 主要阻断骨髓瘤细胞株非折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)。AUY922,作为非格尔德霉素类似物,与 17-AAG 相比具更高生物利用度。McMillin 等<sup>[11]</sup>证实硼替佐米耐药骨髓瘤患者应用 AUY922 仍具抗肿瘤活性,且骨髓基质细胞的存在并不能抵抗其抗骨髓瘤作用,提示 HSP90 抑制剂可克服骨髓基质细胞相关的药物耐药。硼替佐米耐药通过上调 HSP90 表达,预防蛋白错折叠和累积,使细胞免于凋亡,而联合硼替佐米及 17-AAG 可促进 caspase-12 分裂,甚至可能通过影响内质网应激介导硼替佐米耐药作用。

此外, HSP90 抑制剂本身亦具抗骨髓瘤活性<sup>[19-22]</sup>。Emma 等<sup>[23]</sup>研究发现, HSP90 抑制剂可扰乱客户蛋白,诱导 MM 细胞凋亡。研究者用 HSP90 抑制剂、内质网应激诱导剂、蛋白酶体抑制剂处理骨髓瘤细胞,发现 HSP90 抑制剂 17-AAG 可激活 UPS 的 3 个分支,即代表肌醇酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1) 活化的 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 拼接,前凋亡因子 CHOP (CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein, 也称为 GADD153) 的上调,并激活内质网膜驻留磷酸化细胞外信号调节激酶 (PKR-like ER kinase, PERK) 和活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6), 因此, HSP90 抑制剂可通过对内质网应激和 UPR 途径,诱导骨髓瘤细胞的凋亡。Fionda<sup>[24]</sup>等发现, HSP90 抑制剂可增加 MHC I 类配体 A、B 在 MM 细胞上的表达,促发 NK 细胞脱颗粒,靶向 NKG2D 配体 (即 CD314) 可能是 HSP90 抑制剂抗骨髓瘤作用的潜在机制。

## 2.3 HSP27 与骨髓瘤耐药

HSP27 为小分子 HSP 家族重要一员,小分子 HSP 家族详见表 2<sup>[7]</sup>。HSP27 可能与肝癌细胞株 HepG2/VCR 耐药密切相关。反义核酸抑制 HSP27 表达,可增强肝癌耐药细胞株 HepG2/VCR 对长春新碱 (vincristine, VCR) 的化疗敏感性。另外, HSP27 与大肠癌的发生、发展,以及化疗耐药的发生和肿瘤的预后都有密切关系。在血液系统恶性肿瘤中, Hideshima 等<sup>[25]</sup>研究发现,硼替佐米可活化 P38 细胞丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 MAPK-细胞分裂素活化蛋白激酶 2 (MAPK-activated protein kinase 2, MAPK-APK2), 上调并磷酸化上述 P38-MAPK 和 MAPK-APK2 的下游途径 HSP27。另一方面,使用 MAPK 抑制剂 SCIO-469 可以抑制 P38-MAPK 磷酸化,同时抑制 HSP27 磷酸化,增强硼替佐米的细胞毒作用,两者联用可治疗耐硼替佐米的 MM 患者。此外, Chauhan 等<sup>[26]</sup>已证实, HSP27 在硼替佐米耐药的淋巴瘤细胞中高表达,且下调 HSP27 可逆转蛋白酶体耐药。Yokota 等其他研究<sup>[27-28]</sup>亦证实了这一点。

已证实硼替佐米耐药 MM 患者的原代细胞株高表达 HSP27,且有研究<sup>[27]</sup>发现 HSP27 可能参与硼替佐米对 MM 的耐药。Chauhan 等<sup>[29]</sup>发现, HSP27 抑制线粒体核蛋白体细胞色素 C 及 Smac 的释放,并且可抑制骨髓瘤细胞内死亡相关的信号传导通路。但 HSP27 抑制剂是否能够提高硼替佐米的抗 MM 作用,并进一步克服硼替佐米的耐药,尚需进行深入研究。

## 2.4 HSP70 与骨髓瘤耐药

HSP70 家族是 HSP 中最保守、最主要、含量最丰富的一类,包括 GRP75、GRP78、HSP72、HSP73、HSC70 等 (表 3)<sup>[7]</sup>。静息状态 HSP70 在细胞内合成量极低,当机体处于应激时, HSP70 在细胞内迅速合成,其合成量甚至能占应激组织细胞中蛋白总量的 20%。有研究<sup>[30]</sup>发现, HSP70 抑制剂可增强神经胶质细胞对蛋白酶体抑制剂 PS-341 的敏感性。HSP70 可通过 ATP 酶结构域直接结合 Apaf-1,抑制 caspase-9,也可直接抑制 caspase-3 的激活。在外源性 caspase 抑制剂存在的情况下或 Apaf-1 基因缺乏的细胞内, HSP70 还可以抑制 caspase 非依赖的细胞凋亡。CNT0328 可通过抑制上述机制,削弱 HSP70 介导的抗凋亡现象,这为临床用硼替佐米/CNT0328 联合治疗 MM 提供了临床前原理基础。Shringarpure 等<sup>[31]</sup>已用基因表达探针证实, HSP70 与 B 细胞淋巴瘤硼替佐米耐药性相关。而 HSP70 在胰腺癌耐药中的作用亦有研究,且抑制 HSP70 活性可

诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[32]</sup>。Davenport 等<sup>[33]</sup>研究发现, 靶向 HSP72 可增强 HSP90 抑制剂诱导的骨髓瘤

细胞凋亡作用, 可见, HSP 之间可能存在相互作用, 但需要深入研究证实。

表 2 小分子 HSP 家族的主要成员

基因	蛋白	蛋白曾用名	人类基因 ID	鼠同源基因 ID
<i>HSPB1</i>	HSPB1	CMT2F、HMN2B、HSP27、HSP28、HSP25、HS. 76067、DKFZp586P1322	3315	15507
<i>HSPB2</i>	HSPB2	MKBP、HSP27、Hs. 78846、LOH11CR1K、MGC133245	3316	69253
<i>HSPB3</i>	HSPB3	HSPL27	8988	56534
<i>HSPB4</i>	HSPB4	crystallin alpha A、CRYAA、CRYA1	1409	12954
<i>HSPB5</i>	HSPB5	crystallin alpha B、CRYAB、CRYA2	1410	12955
<i>HSPB6</i>	HSPB6	HSP20、FLJ32389	126393	243912
<i>HSPB7</i>	HSPB7	cvHSP、FLJ32733、DKFZp779D0968	27129	29818
<i>HSPB8</i>	HSPB8	H11、HMN2、CMT2L、DHMN2、E2IG1、HMN2A、HSP22	26353	80888
<i>HSPB9</i>	HSPB9	FLJ27437	94086	75482
<i>HSPB10</i>	HSPB10	ODF1、ODF、RT7、ODF2、ODFP、SODF、ODF27、ODFPG、ODFPGA、ODFPGB、MGC129928、MGC129929	4956	18285
<i>HSPB11</i>	HSPB11	HSP16.2、C1orf41、PP25	51668	72938

表 3 HSP70 家族的主要成员

基因	蛋白	蛋白曾用名	人类基因 ID	鼠同源基因 ID
<i>HSPA1A</i>	HSPA1A	HSP70-1、HSP72、HSPA1	3303	193740
<i>HSPA1B</i>	HSPA1B	HSP70-2	3304	15511
<i>HSPA1L</i>	HSPA1L	hum70t、hum70t、HSP-hom	3305	15482
<i>HSPA2</i>	HSPA2	Heat-shock 70 protein-2	3306	15512
<i>HSPA5</i>	HSPA5	BIP、GRP78、MIF2	3309	14828
<i>HSPA6</i>	HSPA6	Heat shock 70 protein 6 (HSP70B)	3310	X
<i>HSPA7</i>	HSPA7	Heat shock 70 protein 7	3311	X
<i>HSPA8</i>	HSPA8	HSC70、HSC71、HSP71、HSP73	3312	15481
<i>HSPA9</i>	HSPA9	GRP75、HSPA9B、MOT、MOT2、PBP74、mot-2	3313	15526
<i>HSPA12A</i>	HSPA12A	FLJ13874、KIAA0417	259217	73442
<i>HSPA12B</i>	HSPA12B	RP23-32L15.1、2700081N06Rik	116835	72630
<i>HSPA13</i>	HSPA13	Stch	6782	110920
<i>HSPA14</i>	HSPA14	HSP70-4、HSP70L1、MGC131990	51182	12282

### 3 结 语

HSP 家族在骨髓瘤硼替佐米耐药的发生、发展中起极为重要的作用, 但是耐药相关机制的具体细节仍有待进一步研究。今后的研究重点是靶向 HSP 是否可以提高硼替佐米的抗骨髓瘤作用, 克服硼替

佐米的耐药, 这将有助于对骨髓瘤耐药机制的理解, 能更有效地指导骨髓瘤的临床治疗。

### [参 考 文 献]

- [1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2011, 364(11): 1046-1060.
- [2] Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib

- plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: Results of a multicenter phase 1/2 study [ J ]. *Blood*, 2006, 108( 7 ): 2165-2172.
- [ 3 ] McConkey DJ, Zhu K. Mechanisms of proteasome inhibitor action and resistance in cancer [ J ]. *Drug Resist*, 2008, 11( 4/5 ): 164-179.
- [ 4 ] Pawaria S, Messmer MN, Zhou YJ, et al. A role for the heat shock protein-CD91 axis in the initiation of immune responses to tumors [ J ]. *Immunol Res*, 2011, 50( 2/3 ): 255-260.
- [ 5 ] Solit D B, Rosen N. HSP90 a novel target for cancer therapy [ J ]. *Curr Top Med Chem*, 2006, 6( 11 ): 1205-1214.
- [ 6 ] Sankhala KK, Mita MM, Mita AC, et al. Heat shock proteins: A potential anticancer target [ J ]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12( 14 ): 2001-2008.
- [ 7 ] Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins [ J ]. *Cell Stress and Chaperones*, 2009, 14( 1 ): 105-111.
- [ 8 ] Davenport EL, Morgan GJ, Davies FE, et al. Untangling the unfolded protein response [ J ]. *Cell Cycle*, 2008, 7( 7 ): 865-869.
- [ 9 ] Scroggins BT, Robzyk K, Wang D, et al. An acetylation domain of HSP90 regulates chaperone function [ J ]. *Mol Cell*, 2007, 25( 1 ): 151-159.
- [ 10 ] Workman P, Powers MV. HSP90 and the chaperoning of cancer [ J ]. *Cancer*, 2005, 5( 10 ): 761-772.
- [ 11 ] Richardson PG, Mitsiades CS, Laubach JP, et al. Inhibition of heat shock protein 90 ( HSP90 ) as a therapeutic strategy for the treatment of myeloma and other cancers [ J ]. *Br J Haematol*, 2011, 152( 4 ): 367-379.
- [ 12 ] Chatterjee M, Jain S, Stühmer T, et al. STAT3 and MAPK signaling maintain overexpression of heat shock proteins 90alpha and beta in multiple myeloma cells, which critically contribute to tumor-cell survival [ J ]. *Blood*, 2007, 109( 2 ): 720-728.
- [ 13 ] Chatterjee M, Stühmer T, Herrmann P, et al. Combined disruption of both the MEK/ERK and the IL-6R/STAT3 pathways is required to induce apoptosis of multiple myeloma cells in the presence of bonemarrow stromal cells [ J ]. *Blood*, 2004, 104( 12 ): 3712-3721.
- [ 14 ] Khong T, Spencer A. Targeting HSP 90 induces apoptosis and inhibits critical survival and proliferation pathways in multiple myeloma [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10( 10 ): 1909-1917.
- [ 15 ] Mitsiades CS, Mitsiades NS, McMullan CJ, et al. Antimyeloma activity of heat shock protein-90 inhibition [ J ]. *Blood*, 2006, 107( 3 ): 1092-1100.
- [ 16 ] Kalvakolanu DV, Roy SK. CCAAT/enhancer binding proteins and interferon signaling pathways [ J ]. *J Interferon Cytokine Res*, 2005, 25( 12 ): 757-769.
- [ 17 ] Cohen Saidon C, Carmi I, Keren A, et al. Antiapoptotic function of Bcl-2 in mast cells is dependent on its association with heat shock protein 90beta [ J ]. *Blood*, 2006, 107( 4 ): 1413-1420.
- [ 18 ] Allegra A, Sant'antonio E, Penna G, et al. Novel therapeutic strategies in multiple myeloma: role of the heat shock protein inhibitors [ J ]. *Eur J Haematol*, 2011, 86( 2 ): 93-110.
- [ 19 ] Stühmer T, Iskandarov K, Gao Z, et al. Preclinical activity of the novel orally bioavailable HSP90 inhibitor NVP-HSP990 against multiple myeloma cells [ J ]. *Anticancer Res*, 2012, 32( 2 ): 453-462.
- [ 20 ] Grem JL, Morrison G, Guo XD, et al. Phase I and pharmacologic study of 17-( allylami-no )-17-demethoxygeldanamycin in adult patients with solid tumors [ J ]. *J Clin Oncol*, 2005, 23( 9 ): 1885-1893.
- [ 21 ] Ramanathan RK, Egorin MJ, Eiseman JL, et al. Phase I and pharmacodynamic study of 17-( allylamino )-17-demethoxygeldanamycin in adult patients with refractory advanced cancers [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13( 6 ): 1769-1774.
- [ 22 ] Richardson PG, Chanan-Khan AA, Lonial S, et al. Tanespimycin and bortezomib combination treatment in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: Results of a phase 1/2 study [ J ]. *Br J Haematol*, 2011, 153( 6 ): 729-740.
- [ 23 ] Davenport EL, Moore HE, Dunlop AS, et al. Heat shock protein inhibition is associated with activation of the unfolded protein response pathway in myeloma plasma cells [ J ]. *Blood*, 2007, 110( 7 ): 2641-2649.
- [ 24 ] Fionda C, Soriani A, Malgarini G, et al. Heat shock protein-90 inhibitors increase MHC class I-related chain A and B ligand expression on multiple myeloma cells and their ability to trigger NK cell degranulation [ J ]. *J Immunol*, 2009, 183( 7 ): 4385-4394.
- [ 25 ] Hideshima T, Podar K, Chauhan D, et al. p38 MAPK inhibition enhances PS-341 ( Bortezomib )-induced cytotoxicity against multiple myeloma cells [ J ]. *Oncogene*, 2004, 23( 54 ): 8766-8776.
- [ 26 ] Chauhan D, Li G, Shringarpure R, et al. Blockade of HSP27 overcomes Bortezomib/proteasome inhibitor PS-341 resistance in lymphoma cells [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 19 ): 6174-6177.
- [ 27 ] Yokota T, Sugawara K, Ito K, et al. Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312( 4 ): 1342-1348.
- [ 28 ] Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Molecular sequelae of proteasome inhibition in human multiple myeloma cells [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99( 22 ): 14374-14379.
- [ 29 ] Chauhan D, Hideshima T, Anderson C. Proteasome inhibition in multiple myeloma: therapeutic implication [ J ]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 465-476.
- [ 30 ] Liu Y, Zheng T, Zhao S, et al. Inhibition of heat shock protein response enhances PS-341-mediated glioma cell death [ J ]. *Ann Surg Oncol*, 2011. [ Epub ahead of print ]
- [ 31 ] Shringarpure R, Catley L, Bhole D, et al. Gene expression analysis of B-lymphoma cells resistant and sensitive to bortezomib [ J ]. *Br J Haematol*, 2006, 134( 2 ): 145-156.
- [ 32 ] Aghdassi A, Phillips P, Dudeja V, et al. Heat shock protein 70 increases tumorigenicity and inhibits apoptosis in pancreatic adenocarcinoma [ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 2 ): 616-625.
- [ 33 ] Davenport EL, Zeisig A, Aronson LI, et al. Targeting heat shock protein 72 enhances HSP90 inhibitor-induced apoptosis in myeloma [ J ]. *Leukemia*, 2010, 24( 10 ): 1804-1807.
- [ 收稿日期 ] 2011 - 12 - 05 [ 修回日期 ] 2012 - 02 - 02  
[ 本文编辑 ] 王莹