PEROKSYREDOKSYNY I ICH ZŁOŻONA ROLA W PROCESIE NOWOTWORZENIA

PEROXIREDOXINS AND THEIR MULTI-FACETED ROLES IN CANCER BIOLOGY

Anna CZEKALSKA

Zakład Immunologii Centrum Biostruktury
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie: Wiele procesów wewnątrzkomórkowych takich jak ochrona przed stresem oksydacyjnym, regulacja szlaków wewnątrzkomórkowych, czy prawidłowe fałdowanie białek zachodzi z udziałem peroksyredoksyn. W rodzinie peroksyredoksyn wyróżnia się 6 białek, które w swym miejscu aktywnym mają resztę cysteinową. Ze względu na istotne znaczenie kontrolowanych przez peroksyredoksyny procesów, białka te występują w znacznej ilości w komórkach niemal wszystkich organizmów. Rola peroksyredoksyn jest złożona i stale poznawana. W wielu nowotworach obserwuje się wzrost poziomu peroksyredoksyn, które promują przeżycie komórek nowotworowych. Pojawia się coraz więcej prac wskazujących na peroksyredoksyny jako potencjalny cel terapii przeciwnowotworowych. Z drugiej strony spadek poziomu peroksyredoksyn w prawidłowych komórkach może promować transformację nowotworowa.

Słowa kluczowe: peroksyredoksyna, nowotwór, karcynogeneza

Summary: A number of intracellular processes such as oxidative stress protection, regulation of signaling pathways or protein folding are regulated by peroxiredoxins. The mammalian peroxiredoxins family contains of six members, which function as thiol peroxidases. The role of peroxiredoxins is multi-faced and still investigated. Peroxiredoxins are ubiquitously produced at high levels in cells and have also been shown to be overexpressed in neoplastic cells. High expression of peroxiredoxins promotes cancer development. Recently, a growing number of reports indicate peroxiredoxins as potential target for cancer therapy. On the other hand, decreased levels of peroxiredoxin in normal cells can be related to carcinogenesis.

Key words: peroxiredoxin, cancer, carcinogenesis

Wykaz stosowanych skrótów: **ASK-1** (ang. *Apoptosis Signal-regulating Kinase 1*), **ER** (ang. *Estrogen Receptor*) – receptor estrogenowy, **Ero1** (ang. *Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1*) – białko o aktywności oksydoreduktazy umiejscowione w siateczce śródplazmatycznej, **HMW** (ang. *High Molecular Weight*) – struktury o dużej masie molekularnej, **IL** (ang. I*nterleukin*) – interleukina, **JAK** (ang. *Janus Kinases*) – kinazy Janusowe, **LPS** (ang. *Lipopolysaccharide*) – lipopolisacharyd, **Prx** (ang. *Peroxiredoxin*) – peroksyredoksyna, **PTEN** (ang. *Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome ten*), **ROS** (ang. *Reactive Oxygen Species*) – reaktywne formy tlenu, **STAT** (ang. *Signal Transducer and Activator of Transcription*), **WT** (ang. *Wild Type*) – typ dziki, **1-Cys-Prx** (ang. *1-Cysteine Peroxiredoxin*) – peroksyredoksyny zawierające jedną resztę cysteinową, **2-Cys Prx** (ang. *2-Cysteine Peroxiredoxin*) – peroksyredoksyny zawierające dwie reszty cysteinowe

WSTĘP

W komórkach nowotworowych występują zaburzenia metabolizmu oraz wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, które przyczyniają się do wywołania stresu oksydacyjnego. Zwiększone wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ang. ROS, reactive oxygen species) jest zbalansowane poprzez wzrost ekspresji enzymów antyoksydacyjnych. Pośród tych enzymów wyróżniamy peroksyredoksyny (Prxs), które pełnią ważną rolę w obronie komórek przed działaniem stresu oksydacyjnego. Obniżenie aktywności peroksyredoksyn wydaje się być potencjalnym elementem terapii przeciwnowotworowych.

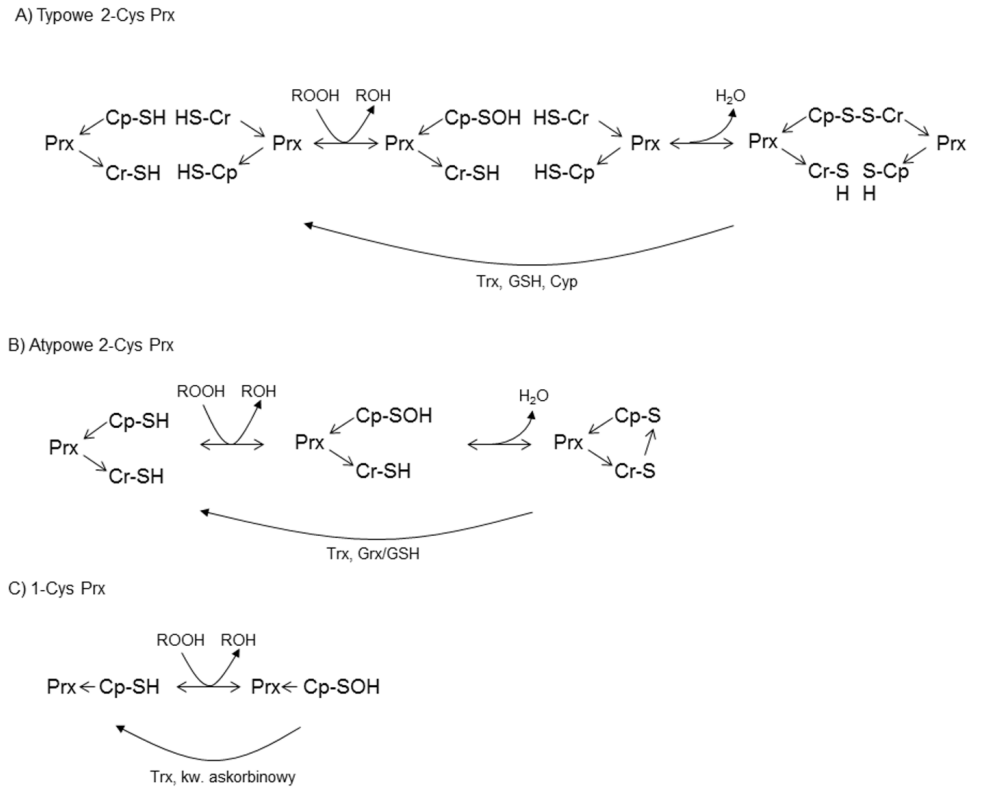
PEROKSYREDOKSYNY

Do rodziny peroksyredoksyn (EC 1.11.1.15) zaliczane jest 6 białek o aktywności enzymatycznej – peroksyredoksyny I-VI. Są to enzymy o masie około 20-30kDa zaliczane do peroksydaz – oksydoreduktaz katalizujących utlenianie nadtlenku wodoru. Ze względu na zawartość konserwatywnych grup cysteinowych biorących udział w cyklu katalitycznym Prxs podzielone zostały na grupy: peroksyredoksyny dwucysteinowe – 2-Cys-Prxs (typowe i atypowe) oraz peroksyredoksyny jednocysteinowe – 1-Cys-Prxs. Do 2-Cys-Prxs typowych należą białka PrxI-PrxIV, do atypowych PrxV, natomiast PrxVI zaliczana jest do grupy 1-Cys-Prxs. We wszystkich izoformach na N-końcu w okolicy 50. reszty aminokwasowej występuje cysteina peroksydacyjna (Cp).

Reakcja redukcji nadtlenku wodoru zachodzi trójstopniowo [7]. Pierwszy etap, wspólny dla wszystkich peroksyredoksyn, to utlenienie przez nadtlenek wodoru Cp do pochodnej kwasu sulfonowego. Drugi etap różnicuje grupy peroksyredoksyn. W cząsteczce 2-Cys-Prxs na C-końcu, w okolicy 170. reszty aminokwasowej, znajduje się cysteina rozwiązująca (Cr). Typowe 2-Cys-Prxs występują

w postaci dimerów – kwas sulfonowy na Cp łączy się z Cr drugiej podjednostki i powstaje stabilne wiązanie dwusiarczkowe [6]. Atypowe 2-Cys-Prxs funkcjonują jako monomery, reakcja katalityczna zachodzi przy udziale Cp i Cr tej samej cząsteczki. Powstałe wiązanie dwusiarczkowe 2-Cys-Prxs jest redukowane przez oksydoreduktazy dwusiarczkowe, takie jak tioredoksyna, glutation, czy glutiaredoksyna. Natomiast 1-Cys-Prx posiada tylko cysteinę peroksydacyjną. Cykl katalityczny tej grupy przez długi czas pozostawał nieznany. 1-Cys-Prx nie jest efektywnie redukowana przez oksydoreduktazy dwusiarczkowe. Ostatnie doniesienia wskazują, że w regeneracji 1-Cys-Prx bierze udział kwas askorbinowy [27].

Peroksyredoksyny występują w komórkach w dużych ilościach i są powszechne u wszystkich organizmów z wyjątkiem bakterii z rodzaju *Borrelia* [6]. Znajdują się pośród 10 białek o największej produkcji u *E.coli*, w komórkach ssaków stanowią 0,1-0,8% wszystkich białek, a w erytrocytach PrxII jest trzecim najliczniej występującym białkiem [25].



RYCINA 1. Mechanizm działania peroksyredoksyn
FIGURE 1. Peroxiredoxin action mechanism

Pierwszą peroksyredoksynę odkryto w drożdżach jako enzym o masie 25kDa chroniący komórki przed stresem oksydacyjnym. Termin peroksyredoksyny został wprowadzony w 1994 roku przez Chae i in. i od tamtego czasu rodzina peroksyredoksyn jest stale poszerzana. Najnowsze informacje wskazują, że nie zamyka się ona w obrębie sześciu białek. Ostatnio opisany został nowy enzym antyoksydacyjny PAMM (ang. *Peroxiredoxin Activated in M-CSF stimulated Monocytes*) w budowie odpowiadający 2-Cys peroksyredoksynom.

FUNKCJE BIOLOGICZNE

Funkcje peroksyredoksyn są zróżnicowane i ciągle odkrywane. Oprócz roli peroksyredoksyn jako enzymów antyoksydacyjnych, pełnią one także funkcję białek opiekuńczych (ang. *chaperons*) oraz biorą udział w regulacji wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów. Zrozumienie, że nadtlenek wodoru nie jest tylko toksycznym metabolitem czy produktem ubocznym oddychania komórkowego, ale także przekaźnikiem drugorzędowym w komórce, zmieniło spojrzenie na wewnątrzkomórkową rolę peroksyredoksyn.

Poznanie lokalizacji peroksyredoksyn także przyczyniło się do poszerzenia wiedzy na temat ich funkcji. Peroksyredoksyny I, II, VI występują głównie w cytozolu, PrxIV w cytozolu oraz aparacie Golgiego, PrxIII w mitochondrium, natomiast PrxV poza lokalizacją w cytozolu i mitochondrium występuje również w peroksysomach [31].

PEROKSYREDOKSYNY – ENZYMY ANTYOKSYDACYJNE

Stres oksydacyjny w komórkach wiąże się z ich starzeniem i transformacją nowotworową. Istnieje wiele białek biorących udział w usuwaniu nadtlenku wodoru. Należy tu wymienić peroksydazy zawierające hem, peroksydazy glutationowe oraz peroksyredoksyny. Peroksydazy zawierające hem są najmniej efektywne w pełnieniu swej funkcji. Peroksydazy glutationowe posiadające selenocysteinę w miejscu aktywnym katalizują redukcję nadtlenków z dużą szybkością. Oczekiwano, że peroksyredoksyny ze względu na obecność grup cysteinowych będą mniej efektywne, jednak szybkość reakcji katalizy jest podobna w obu grupach enzymów.

Istnieją liczne przykłady na antyoksydacyjne działanie peroksyredoksyn. U myszy pozbawionych PrxI ($prdx^{-/-}$) czas przeżycia był skrócony o ok.15%, występowała ciężka niedokrwistość hemolityczna oraz rozwinęły się liczne nowotwory. [29]. Natomiast u myszy z wyciszoną ekspresją Prx2 zaobserwowano tylko rozwój niedokrwistości hemolitycznej [20]. U myszy pozbawionych PrxIII wystąpiło poważniejsze w porównaniu do myszy kontrolnych uszkodzenie

płuc indukowane lipopolisacharydem [21]. U myszy bez PrxIV zaobserwowano uszkodzenie spermatogenezy w wyniku zwiększonej śmiertelności komórek rozrodczych [11]. Wszystkie te zmiany powiązane zostały ze wzrostem zawartości ROS w komórkach.

PEROKSYREDOKSYNY – BIAŁKA OPIEKUŃCZE

Zależna od stanu redoks komórki czwartorzędowa struktura peroksyredoksyn bezpośrednio wpływa na ich funkcję [23, 16]. Typowe 2-Cys-Prxs w warunkach utleniających występują jako dimery i biorą udział w cyklu katalitycznym związanym z usuwaniem nadtlenku wodoru. Natomiast w warunkach nadmiernego stresu oksydacyjnego dimery tworzą dekamery, dodekamery lub struktury o dużej masie molekularnej (ang. *High Molecular Weight*, HMW), które przyjmują funkcję białek opiekuńczych (ang. *chaperons*). W przemianie oligomerów z powrotem do dimerów bierze udział sulfiredoksyna.

Zmiana struktury czwartorzędowej peroksyredoksyn, a co za tym idzie ich funkcji została pokazana in vivo w komórkach drożdży [12]. W komórkach typu dzikiego (ang. *wild type,* WT) wykryto formowanie się kompleksów HMW wraz ze wzrostem poziomu ROS oraz wykazano, że komórki WT wykazują wyższy współczynnik przeżycia niż komórki pozbawione PrxI/II.

W warunkach in vitro w komórkach linii HeLa poddanych ekspozycji na nadtlenek wodoru zaobserwowano konwersje dimeru PrxII do HMW [28]. Także badania nad zmodyfikowanymi Prxs, które występowały w komórce prawie wyłącznie jako HMW, wskazały na ich działanie jako białka opiekuńcze.

PEROKSYREDOKSYNY – REGULATORY WEWNĄTRZKOMÓRKOWYCH SZLAKÓW SYGNAŁOWYCH

Peroksyredoksyny oprócz udziału w obronie komórki przed stresem oksydacyjnym, pełnią rolę w regulacji wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów. Postulowana rola peroksyredoksyn jako receptorów i przekaźników sygnału redoks została niedawno doświadczalnie potwierdzona [13].

W modelu in vitro w komórkach HEK293T wykazano, że PrxII wykrywa obecność nadtlenku wodoru i przekazuje ten sygnał dalej. Pierwszym etapem tego zjawiska jest utlenowanie Cp peroksyredoksyny II przez H_2O_2, a następnie poprzez utworzenie heterodimeru PrxII-STAT3 sygnał przekazywany jest czynnikowi transkrypcyjnemu. Utlenowanie PrxII oraz STAT3, a co za tym idzie aktywację transkrypcji genów, zaobserwowano również po stymulacji komórek przez IL-6 czy należącą do rodziny cytokin IL-6 onkostatynę M [32].

Także w badaniach nad indukowaną przez LPS nieswoistą odpowiedzią układu odpornościowego pokazano, że jedna z peroksyredoksyn, PrxV pełni rolę przekaźnika sygnału. PrxV wiąże się z kinazą Jak2, hamuje aktywację kaskady sygnałowej Jak2-STAT5 i wytwarzanie IL-6 w odpowiedzi na LPS [3].

Również rola PrxI w regulacji szlaków wewnątrzkomórkowych została doświadczalnie udokumentowana. PrxI utlenowana przez H_2O_2 łączy się z białkiem supresorowym PTEN przez swoją cysteinę peroksydacyjną i chroni PTEN przed inaktywacją przez stres oksydacyjny [1].

Peroksyredoksyny wykazują działanie hamujące przebieg apoptozy w komórce. Mitochondrium jest kluczowym organellum biorącym udział w indukcji programowanej śmierci komórki. Zlokalizowana w mitochondrium PrxIII kontroluje ilość ROS, chroni przed uwolnieniem cytochromu c z mitochondrium oraz aktywacją kaspaz, w wyniku czego przeciwdziała apoptozie [2]. Opisano także antyapoptotyczne działanie PrxI oraz PrxII, między innymi przez wpływ na szlak przekazywania sygnałów związany z kinazą ASK1 (ang. *Apoptosis-Stimulating Kinase 1*) [14, 5]. Również PrxIV chroni komórki przed apoptozą. Formowanie mostków dwusiarczkowych w siateczce endoplazmatycznej zachodzi z udziałem Ero1 (ang. *Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1*). Produktem reakcji katalizowanej przez Ero1 jest nadtlenek wodoru, który jest usuwany przez PrxIV występującą w ER. Do ugruntowania wiedzy o roli peroksyredoksyn w przekazywaniu sygnałów w komórce potrzebne są jednak dalsze badania.

ROLA PEROKSYREDOKSYN W NOWOTWORACH

Peroksyredoksyny mogą odgrywać dwie przeciwstawne role w rozwoju nowotworów: ochronną i promującą. W zdrowych komórkach Prxs chronią komórki przed uszkodzeniem przez stres oksydacyjny, a co za tym idzie przed nowotworzeniem. Natomiast w komórkach zmienionych nowotworowo Prxs promują ich przeżycie. Prxs sprzyjają rozwojowi nowotworu w takich mechanizmach jak ochrona przed ROS, hamowanie apoptozy, regulacja szlaków sygnałowych.

Zwiększony poziom PrxI występuje w wielu komórkach nowotworowych.

W nowotworze wątroby nadekspresja genu dla Prx1 jest złym czynnikiem prognostycznym i wiąże się ze skróceniem ogólnego czasu przeżycia (ang. *overall survival*) [33]. Wyciszenie genu dla PrxI w komórkach nowotworowych HeLa uwrażliwia je na przeciwnowotworowe leki generujące reaktywne formy tlenu [8]. Komórki HeLa z dominującą negatywną (ang. *dominant-negative*) mutacją genu dla PrxII są wrażliwe na cytostatyczne/cytotoksyczne działanie chemioterapeutyków i podlegają apoptozie [19].

Zwiększenie poziomu 2-Cys-Prxs obserwuje się w komórkach raka płuc [10, 18]. Nasilona ekspresja PrxIV koreluje ze skróceniem czasu przeżycia chorych bez objawów choroby (ang. disease-free survival). Wykazano, że w komórkach raka płuc opornych na gefitynib – inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR, występująca w dużych ilościach PrxII promuje przeżycie komórek poprzez hamowanie apoptozy. W nowotworach układu krwiotwórczego Prxs także sprzyjają rozwojowi choroby. W próbkach pobranych od pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużej komórki B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) większa ekspresja PrxVI koreluje z gorszym przebiegiem choroby [17]. W szpiczaku mnogim nasilona ekspresja PrxI i PrxIV jest związana z wydzielaniem łańcuchów lekkich przeciwciał [4]. Ponadto zauważono, że ekspresja PrxIV jest indukowana, gdy komórki szpiczaka rozpoczynają syntezę łańcuchów lekkich immunoglobuliny, co można wiązać z lokalizacją i ochronnym działaniem PrxIV w siateczce śródplazmatycznej. Peroksyredoksyny promują rozwój wielu nowotworów i zahamowanie ich aktywności wydaje się być obiecującą strategią terapeutyczną.

Nie należy jednak uogólniać tego wniosku do wszystkich rodzajów nowotworów. W raku sutka ER-dodatnim (wykazującym ekspresję receptora estrogenowego ER, ang.estrogen receptor) zwiększony poziom PrxI koreluje z lepszą prognozą [30]. Dzieje się tak, ponieważ PrxI zapobiega supresji receptora estrogenowego wywołanej stresem oksydacyjnym.

INHIBITORY PEROKSYREDOKSYN JAKO POTENCJALNE LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Mechanizm działania wielu nowych leków przeciwnowotworowych polega na hamowaniu funkcji białek niezbędnych komórkom nowotworowym do przeżycia. Zwiększona ekspresja peroksyredoskyn w wielu nowotworach oraz ich protekcyjne działanie na komórki sugerują, że ta rodzina peroksyredoksyn może być dobrym celem terapii przeciwnowotworowych. Adenantyna, diterpenoid wyizolowany z liści *Isodon adenanthus*, hamuje aktywność enzymatyczną PrxI i II blokując cysteiny rozwiązujące enzymów. W tym mechanizmie adenantyna wykazuje działanie przeciwnowotworowe. W ostrej białaczce szpikowej adenantyna stymuluje różnicowanie komórek białaczkowych, natomiast w raku wątrobowokomórkowym zabija komórki nowotworowe [24, 9].

Innym związkiem wartym uwagi jest piperlongumina, roślinny związek pochodzący z owoców pieprzu długiego. Piperlongumina wpływa na wiele komórek nowotworowych bez działania na prawidłowe komórki organizmu [15]. W komórkach glejaka o wysokim stopniu złośliwości wykazano, że piperlongumina zabija komór-

ki nowotworowe poprzez zahamowanie PrxIV. Ostatnio pojawiły się doniesienia o nowym związku SK053, peptydomimetyku zawierającym grupę tiolową [35]. W modelu in vitro chłoniaka Burkitta SK053 hamuje dimeryzacje peroksyredoksyn. Skutkuje to wzrostem poziomu ROS w komórkach i ich apoptozą.

Wykorzystanie inhibitorów peroksyredoksyn wydaje się być słuszne w formie terapii łączonych. Komórki nowotworowe cechuje rozbudowany system enzymatycznej obrony przed stresem oksydacyjnym, przez co unikają one śmierci zależnej od działania leków przeciwnowotworowych. W radioterapii promieniowanie rentgenowskie indukuje powstawanie ROS w komórkach, a nadekspresja peroksyrodoksyn okazała się być jednym z głównych czynników zmniejszających skuteczność przeciwnowotworowego działania radioterapii [37]. Warto zaznaczyć, że wśród peroksyredoksyn po wyciszeniu jednej z izofrom zauważono kompensacyjny wzrost ekspresji innych izoform [22]. Obserwacja ta sugeruje, że potencjalne terapie powinny uderzać w więcej niż jeden enzym z tej rodziny.

PODSUMOWANIE

Peroksyredoksyny wykazują wielokierunkowe działanie, a ich funkcje są stale odkrywane. Oprócz znanej roli peroksyredoksyn jako enzymów antyoksydacyjnych, biorą one udział w regulacji szlaków wewnątrzkomórkowych oraz zaprogramowanej śmierci komórki. W stanie fizjologicznym peroksyredoksyny chronią zdrowe komórki przed niebezpiecznymi skutkami stresu oksydacyjnego. Z drugiej strony ochronna funkcja peroksyredoksyn w komórkach zmienionych nowotworowo sprzyja ich proliferacji. W komórkach nowotworowych obserwuje się zwiększony poziom ekspresji tych białek, a zmniejszenie ich aktywności wpływa hamująco na rozwój nowotworów. Wszystkie powyższe obserwacje wskazują, że modyfikacja poziomu ekspresji peroksyredoksyn może stanowić atrakcyjną opcję terapeutyczną w leczeniu niektórych schorzeń nowotworowych.

PODZIĘKOWANIA

Pragnę serdecznie podziękować dr hab. med., prof. UW Dominice Nowis oraz dr n.med. Radosławowi Zagożdżonowi za wsparcie merytoryczne oraz edytorskie.

Badania mające na celu ocenę roli peroksyredoksyn w chłoniakach B komórkowych i szpiczaku mnogim zostały sfinansowane Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego [IP2012048172 (DN)]

LITERATURA

[1] Cao J, Schulte J, Knight A, Leslie Nr, Zagozdzon A, Bronson R, Manevich Y, Beeson C, Neumann CA. Prdx1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity. EMBO J. 2009 May 20; **28(**10): 1505-17.

[2] Chang TS, Cho CS, Park S, Yu S, Kang SW, Rhee SG. Peroxiredoxin III, a mitochondrion-specific peroxidase, regulates apoptotic signaling by mitochondria. J Biol Chem 2004; **279**: 41975-41984.

[3] Choi HI, Chung KJ, Yang HY, Ren L, Sohn S, Kim PR, et al. Peroxiredoxin V selectively regulates IL-6 production by modulating the Jak2-Stat5 pathway. Free Radic Biol Med 2013; **65**: 270-279.

[4] Demasi AP, Martinez EF, Napimoga MH, Freitas LL, Vassallo J, Duarte AS, Soares AB, Araujo NS, Araujo VC. Expression of peroxiredoxins I and IV in multiple myeloma: association with immunoglobulin accumulation. Virchows Arch. 2013 Jul; **463**(1): 47-55.

[5] Gan Y, Ji X, Hu X, Luo Y, Zhang L, Li P, et al. Transgenic overexpression of peroxiredoxin-2 attenuates ischemic neuronal injury via suppression of a redox-sensitive pro-death signaling pathway. Antioxid Redox Signal 2012; **17**: 719-732.

[6] Hall A, Karplus PA, Poole LB. Typical 2-Cys peroxiredoxins: structures, mechanisms and functions. FEBS J. 2009 May; **276**(9): 2469-77.

[7] Hall A, Nelson K, Poole LB, Karplus PA. Structure-based insights into the catalytic power and conformational dexterity of peroxiredoxins. Antioxid Redox Signal. 2011 Aug 1; **15**(3): 795-815.

[8] He T, Banach-Latapy A, Vernis L, Dardalhon M, Chanet R, Huang ME. Peroxiredoxin 1 knockdown potentiates β-lapachone cytotoxicity through modulation of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase signals. Carcinogenesis. 2013 Apr; **34**(4): 760-9.

[9] Hou JK, Huang Y, He W, Yan ZW, Fan L, Liu MH, Xiao WL, Sun HD, Chen GQ. Adenanthin targets peroxiredoxin I/II to kill hepatocellular carcinoma cells. Cell Death Dis. 2014 Sep 4;5:e1400. doi: 10.1038/cddis.2014.345.

[10] Hwang JA, Song JS, Yu DY, Kim HR, Park HJ, Park YS, Kim WS, Choi CM. Peroxiredoxin 4 as an independent prognostic marker for survival in patients with early-stage lung squamous cell carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jun 1; **8**(6):6627-35.

[11] Iuchi Y, Okada F, Tsunoda S, Kibe N, Shirasawa S, Ikawa M, Okabe M, Ikeda Y, Fujii J. Peroxiredoxin 4 knockout results in elevated spermatogenic cell death via oxidative stress. Biochem J. 2009 Apr 1; **419**(1): 149-58.

[12] Jang HH, Lee KO, Chi YH, Jung BG, Park SK, Park JH, Lee JR, Lee SS, Moon JC, Yun JW, Choi YO, Kim WY, Kang JS, Cheong GW, Yun DJ, Rhee SG, Cho MJ, Lee SY. Two enzymes in one: two yeast peroxiredoxins display oxidative stress-dependent switching from a peroxidase to a molecular chaperone function. Cell. 2004 May 28; **117**(5): 625-35.

[13] Kang SW, Rhee SG, Chang TS, Jeong W, Choi MH. 2-Cys peroxiredoxin function in intracellular signal transduction: therapeutic implications. Trends Mol Med. 2005 Dec; 11(12): 571-8.

[14] Kim SY, Kim TJ, Lee KY. A novel function of peroxiredoxin 1 (Prx-1) in apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-mediated signaling pathway. FEBS Lett 2008; **582**: 1913-1918.

[15] Kim TH, Song J, Kim SH, Parikh AK, Mo X, Palanichamy K, Kaur B, Yu J, Yoon SO, Nakano I, Kwon CH. Piperlongumine treatment inactivates peroxiredoxin 4, exacerbates endoplasmic reticulum stress, and preferentially kills high-grade glioma cells. Neuro Oncol. 2014 Oct; **16**(10): 1354-64.

[16] König J, Galliardt H, Jütte P, Schäper S, Dittmann L, Dietz KJ.The conformational bases for the two functionalities of 2-cysteine peroxiredoxins as peroxidase and chaperone. J Exp Bot. 2013 Aug; **64**(11): 3483-3497.

[17] Kuusisto ME, Haapasaari KM, Turpeenniemi-Hujanen T, Jantunen E, Soini Y, Peroja P, Bloigu R, Karihtala P, Kuittinen O. High intensity of cytoplasmic peroxiredoxin VI expression is associated with

adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma independently of International Prognostic Index. J Clin Pathol. 2015 Jul; **68**(7): 552-6.

[18] Kwon T, Rho JK, Lee JC, Park YH, Shin HJ, Cho S, Kang YK, Kim BY, Yoon DY, Yu DY. An important role for peroxiredoxin II in survival of A549 lung cancer cells resistant to gefitinib. Exp Mol Med. 2015 May 29; **47**: e165.

[19] Lee JY, Jung HJ, Song IS, Williams MS, Choi C, Rhee SG, Kim J, Kang SW. Protective role of cytosolic 2-cys peroxire- doxin in the TNF-alpha-induced apoptotic death of human cancer cells. Free Radic Biol Med 2009; **47**: 1162-1171.

[20] Lee TH, Kim SU, Yu SL, Kim SH, Park DS, Moon HB, Dho SH, Kwon KS, Kwon HJ, Han YH, Jeong S, Kang SW, Shin HS, Lee KK, Rhee SG, Yu DY. Peroxiredoxin II is essential for sustaining life span of erythrocytes in mice. Blood. 2003 Jun 15; **101**(12): 5033-8. Epub 2003 Feb 13.

[21] Li L, Shoji W, Takano H, Nishimura N, Aoki Y, Takahashi R, Goto S, Kaifu T, Takai T, Obinata M. Increased susceptibility of MER5 (peroxiredoxin III) knockout mice to LPS-induced oxidative stress. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Apr 13; **355**(3): 715-21.

[22] Li L, Zhang YG, Chen CL. Anti-apoptotic role of peroxiredoxin III in cervical cancer cells. FEBS Open Bio. 2012 Dec 22; **3**: 51-4.

[23] Lim JC, Choi HI, Park YS, Nam HW, Woo HA, Kwon KS, Kim YS, Rhee SG, Kim K, Chae HZ. Irreversible oxidation of the active-site cysteine of peroxiredoxin to cysteine sulfonic acid for enhanced molecular chaperone activity. J Biol Chem. 2008 Oct 24; **283**(43): 28873-80.

[24] Liu CX, Yin QQ, Zhou HC, Wu YL, Pu JX, Xia L, Liu W, Huang X, Jiang T, Wu MX, He LC, Zhao YX, Wang XL, Xiao WL, Chen HZ, Zhao Q, Zhou AW, Wang LS, Sun HD, Chen GQ. Adenanthin targets peroxiredoxin I and II to induce differentiation of leukemic cells. Nat Chem Biol. 2012 Apr 8; **8**(5): 486-93.

[25] Low FM, Hampton MB, Winterbourn CC. Peroxiredoxin 2 and peroxide metabolism in the erythrocyte. Antioxid Redox Signal. 2008 Sep;10(9):1621-30. doi: 10.1089/ars.2008.2081.

[26] Mishra M, Jiang H, Wu L, Chawsheen HA, Wei Q. The sulfiredoxin-peroxiredoxin (Srx-Prx) axis in cell signal transduction and cancer development. Cancer Lett. 2015 Oct 1; **366**(2): 150-9.

[27] Monteiro G, Horta BB, Pimenta DC, Augusto O, Netto LE. Reduction of 1-Cys peroxiredoxins by ascorbate changes the thiol-specific antioxidant paradigm, revealing another function of vitamin C. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; **104**: 4886-4891.

[28] Moon JC, Han YS, Kim WY, Jung BG, Jang HH, Lee JR, Kim SY, Lee YM, Jeon MG, Kim CW, Cho MJ, Kilner PJ. Oxidative stress-dependent structural and functional switching of a human 2-Cys peroxiredoxin isotype II that enhances HeLa Cell resistance to H2O2-induced cell death. J Biol Chem. 2005 Aug 5; **280**(31): 28775-84.

[29] Neumann CA, Krause DS, Carman CV, Das S, Dubey DP, Abraham JL, Bronson RT, Fujiwara Y, Orkin SH, van Etten RA. Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression. Nature. 2003 Jul 31; **424(**6948): 561-5.

[30] O'leary PC, Terrile M, Bajor M, Gaj P, Hennessy BT, Mills GB, Zagozdzon A, O'connor DP, Brennan DJ, Connor K, Li J, Gonzalez-Angulo AM, Sun HD, Pu JX, Pontén F, Uhlén M, Jirström K, Nowis DA, Crown JP, Zagozdzon R, Gallagher WM. Peroxiredoxin-1 protects estrogen receptor α from oxidative stress-induced suppression and is a protein biomarker of favorable prognosis in breast cancer. Breast Cancer Res. 2014 Jul 10; **16**(4): R79.

[31] Rhee SG, Woo AA, Kil IS, Bae SH. Peroxiredoxin functions as a peroxidase and a regulator and sensor of local peroxides. J Biol Chem. 2012 Feb 10; **287**(7): 4403-10.

[32] Sobotta MC, Liou W, Stöcker S, Talwar D, Oehler M, Ruppert T, Scharf AN, Dick TP. Peroxiredoxin-2 and STAT3 form a redox relay for H2O2 signaling. Nat Chem Biol. 2015 Jan; **11**(1): 64-70.

[33] Sun QK, Zhu JY, Wang W, Lv Y, Zhou HC, Yu JH, Xu GL, Ma JL, Zhong W, Jia WD. Diagnostic and prognostic significance of peroxiredoxin 1 expression in human hepatocellular carcinoma. Med

[34] Tavender TJ, Bulleid NJ. Peroxiredoxin IV protects cells from oxidative stress by removing H2O2 produced during disulphide formation. J Cell Sci. 2010 Aug 1; **123**(Pt 15): 2672-9.

[35] Trzeciecka A, Klossowski S, Bajor M, Zagozdzon R1, Gaj P1, Muchowicz A, Malinowska A, Czerwoniec A, Barankiewicz J, Domagala A, Chlebowska J, Prochorec-Sobieszek M, Winiar-Ska M, Ostaszewski R, Gwizdalska I, Golab J, Nowis D, Firczuk M. Dimeric peroxiredoxins are druggable targets in human Burkitt lymphoma. Oncotarget. 2015 Nov 30. doi: 10.18632/oncotarget.6435.
[36] Wood ZA, Schröder E, Harris JR, Poole LB. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxin. Trends Biochem Sci. 2003 Jan; **28**(1): 32-40.
[37] Zhang B, Wang Y, Su Y. Peroxiredoxins, a novel target in cancer radiotherapy. Cancer Lett. 2009 Dec 28; **286**(2): 154-60.

Redaktor prowadzący – Krzysztof Lewandowski

Otrzymano: 10.12.2015
Przyjęto: 17.01.2016
Anna Czekalska
Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1A budynek F, 02-097 Warszawa
tel. (48) 22 599 21 99
fax (48) 22 599 21 94
e-mail: aa.czekalska@gmail.com