

## 热休克蛋白 90 抑制剂 Geldanamycin 的抗肿瘤作用研究进展

廖志勇, 甄永苏\*

(中国医学科学院、中国协和医科大学医药生物技术研究所, 北京 100050)

关键词: 格尔德霉素; 热休克蛋白 90 抑制剂; 生化调节剂

中图分类号: R965; R979.14

文献标识码: A

文章编号: 0513 - 4870(2001)09 - 0716 - 05

Geldanamycin (GDM) 属于苯醌安莎霉素类抗生素, 其生物 17-烯丙胺-17-脱甲氧格尔德霉素 (17-allylamin-17-des methoxygeldanamycin, 17-AAG), 目前正在治疗肿瘤的 I 期临床试验, 这类抗生素还包括 herbi-mycin A 和 macbecin。它们的结构特征是一个苯醌部分与一个平面性大环安莎桥相连(图 1)。现发现苯醌安莎霉素类抗生素的生物活性与分子伴侣 (molecular chaperone) 热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 有关。Hsp90 是细胞内最活跃的生物分子伴侣蛋白之一, 许多信号传递蛋白质的正常功能均依赖于 Hsp90。癌症研究者关注的是, Hsp90 在肿瘤细胞中的组成型表达比相应的正常细胞高出 2 - 10 倍<sup>[1]</sup>, 在肿瘤细胞生长和存活中可能起重要的调节作用。苯醌安莎霉素类 GDM 特异性结合并抑制 Hsp90 的功能, 刺激多种癌基因产物和重要周期调控蛋白的降解而显示多种生物活性。构效关系表明苯醌安莎霉素类抗生素的生物活性与其结合 Hsp90 的能力高度相关<sup>[2]</sup>。GDM 独特的作用靶点和生物活性<sup>[3]</sup>引起药物学家和分子生物学家对 Hsp90 体内功能<sup>[4]</sup>及先导化合物 GDM 的广泛研究。

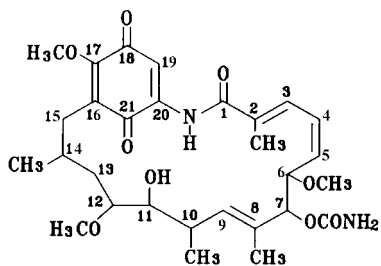


Figure 1 Structure of geldanamycin

## GDM 的抗肿瘤活性和研究趋向

近年来, 细胞生物学和分子生物学的迅速发展推动了对 GDM 作用机制的深入研究, 引起了药物学家对 GDM 类抗生素的重新重视及对该先导化合物开发的兴趣。

## 1 GDM 的抗肿瘤活性

早期研究发现, GDM 对体外肿瘤细胞和动物模型均显示很强的抗肿瘤活性, 现在证实 GDM 对突变 p53, p185erbB2 和 Raf-1 的下调作用与其抗增殖活性相关<sup>[2]</sup>。然而由于其对肝的毒性大<sup>[5]</sup>, GDM 的临床研究受到限制。

GDM 可抑制脱氧核苷酸末端转移酶, 对 DNA 聚合酶  $\alpha$  的抑制明显高于  $\beta$  和  $\gamma$ , 抑制程度有赖于该酶的浓度, 不依赖于模板的浓度, 提示药物-酶之间有相互作用。GDM 抑制 DNA 合成的起始, 而且对 DNA 合成的阻断作用显著大于对 RNA 和蛋白合成的阻断作用。GDM 的抗肿瘤作用还可能与其影响中心体<sup>[6]</sup>及端粒酶<sup>[7]</sup>的组装有关。

GDM 选择性抑制原癌基因 *c-myc* 表达, 剂量依赖性地降低 *c-jun* 基水平及缺氧诱导的表达; 抑制缺氧诱导的 *c-Jun* 活性; 导致细胞的 *c-jun* 从核中耗竭及其 AP-1 结合作用的丧失<sup>[8]</sup>。GDM 可抑制肿瘤坏死因子 (TNF) 介导的核转录因子 NF- $\kappa$ B 活化<sup>[9]</sup>, 使细胞恢复对 TNF 诱导凋亡的敏感性。

高活性衍生物 17-AAG 可以使高表达 *erbB-1/EGFR* 和 *erbB-2/HER2* 癌基因的转移性非小细胞肺癌 H322 和 H358 细胞中 E-cadherin 的表达提高, 抑制 MMP-9 和 VEGF 的分泌, 减少缺氧诱导的 VEGF 分泌上调及生长因子介导的 MMP-9 分泌增加, 显著抑制转移性肺癌 H322 和 H358 细胞在趋化因子作用下迁移通过 Matrigel 的能力<sup>[10]</sup>。我们的研究(待

收稿日期: 2001-02-12.

作者简介: 廖志勇(1971-), 男, 博士;

甄永苏(1931-), 男, 研究员, 博士生导师.

\* 通讯作者 Tel: (010) 63010985, Fax: (010) 63017302,

E-mail: zhenys@public.bta.net.cn

发表)也表明,GDM可以抑制高转移人巨细胞肺癌PG细胞MMP-9的分泌而对MMP-2的影响很小,提示GDM可能影响可诱导型基质金属蛋白酶的表达调控,在抗肿瘤转移中可能有应用价值。

安莎霉素类抗生素的许多其他生物学作用也有报道,如血管生成抑制作用,抑制细胞运动<sup>[11]</sup>、粘附和转移,分化诱导作用<sup>[12]</sup>,和免疫及炎症反应的抑制作用<sup>[13]</sup>。这些不同的作用与药物介导的Hsp90功能变化相一致,但每个系统中药物作用的确切机制还有待阐明。某些作用可能是药物介导的其他热休克蛋白表达与功能变化单独地或与Hsp90联合作用的结果。

## 2 GDM同系物的活性

因GDM水溶性差、水溶液中不稳定及毒性问题,因此对其结构的改造研究非常活跃。Schnur等<sup>[14]</sup>对GDM安莎环上的1-5-,7-9-,11-,15-和22-位以及苯醌环17-19-位进行取代,构效关系发现安莎环上的许多部位可以进行区域选择性和立体选择性修饰而无需保护其他活性功能团,但7-氨基甲酸和2,3-双键是不能改变的。另外苯醌环的醌处于氧化型也是必要的。17位上的甲氧基易被胺类亲核基团取代,其中17-烯丙氨基-17-脱甲氧GDM在体外、体内对p185erbB2具有较高的抑制活性<sup>[14]</sup>。考虑到GDM的活性是通过抑制Hsp90所介导,Roe等<sup>[15]</sup>绘出了GDM-Hsp90相互作用的空间模型。GDM的2,3-双键有利于维持GDM的刚性折叠结构,使GDM-Hsp90稳定。在GDM-Hsp90复合物中,Hsp90的Asp40向Lys44旋转与其 $\epsilon$ -氨基形成氢键,稳定其构象。Lys44的 $\epsilon$ -氨基同时与GDM安莎环上的羟基形成氢键;当羟基氧化成酮基时,氢键更牢固;当羟基替换为氨基时氢键很弱。而Hsp90上Asp40的羧基与苯醌环17位甲氧基上的氧及邻近的醌氧间形成氢键;较弱的氢键受体甲氧基氧被氨基替代时有利于氢键相互作用。这些数据可以解释Schnur等的实验结果。

毒理学初步研究表明,大鼠和狗对17-AAG的耐受性比GDM好;在狗和大鼠GDM的毒性靶器官分别是肝脏和肾脏。17-AAG也有造血系统的毒性,但不是限制性的。GDM和17-AAG之间以及动物种属间毒性分布有显著的差异,表明药物-Hsp90相互作用并不是固有缺陷,药物代谢才是苯醌安莎霉素类体内毒性的重要因素。

## 3 GDM作为靶向药物的“弹头”

研究发现GDM对甾体激素受体有去稳定、促进

降解的作用,高表达p185erbB2癌基因的癌细胞对GDM敏感,针对这些靶点的治疗策略也引起了广泛关注。合成的GDM-睾酮、GDM-雌二醇杂合分子<sup>[16]</sup>比GDM更具选择性地引起雌激素受体(ER)和HER2的降解,对GDM其他靶点无影响。GDM二聚体(GMD-4c)<sup>[17]</sup>对HER2激酶有选择性抑制作用,诱导过表达HER2的乳腺癌细胞系的G<sub>1</sub>阻断和凋亡。Herceptin是以HER2为作用靶点的单抗,目前用于治疗HER2高表达的乳腺癌。GDM经顺丁烯二酰亚胺与单抗herceptin反应,得到免疫偶联物<sup>[18]</sup>。该免疫偶联物比herceptin显示出更高的抗乳腺癌细胞增殖活性。

## 4 GDM与化疗药物的协同作用

GDM本身有中等的抗肿瘤活性。我们采用低浓度或低剂量的GDM,联用常用的抗肿瘤药物,发现GDM体外可以显著增强顺铂<sup>[19]</sup>、丝裂霉素C、阿霉素和阿糖胞苷对人肝癌BEL-7402细胞的细胞毒性。细胞周期分析表明GDM增强顺铂的G<sub>2</sub>/M期阻断作用(待发表)。体内试验表明GDM可以显著增强顺铂<sup>[19]</sup>和丝裂霉素C对小鼠肝癌H22的抑制作用。我们的研究表明GDM作为生化调节剂,联用其他抗肿瘤药物可能有良好的应用前景。

## GDM的作用机制及其敏感的分子靶点

近年发现GDM的抗肿瘤作用与其抑制Hsp90的功能有关,Hsp90遂成为研究的热门靶点。许多依赖于Hsp90而保持稳定性或行使功能的蛋白质是信号转导途径或细胞周期调控的关键分子,这些分子在肿瘤细胞中是高表达或非常活跃的,因而受到极大关注。

### 1 GDM竞争ATP结合Hsp90并抑制Hsp90的分子伴侣功能

GDM与Hsp90相互作用的位点一直是研究热点。Hsp90的功能需要ATP的结合与水解。ATP/ADP结合部位承担构象转换区的作用,调节Hsp90参与的多分子伴侣复合物的装配。在ATP结合态,Hsp90与辅分子伴侣(co-chaperone)p23发生相互作用;而在其ADP结合态,Hsp90则与另一个辅分子伴侣p60Hop发生相互作用。通过竞争ATP并结合于Hsp90的氨基端,GDM阻断p23与Hsp90的结合,并使p60Hop-Hsp90的结合变得稳定,因而锁定Hsp90进入其ADP结合构象的当量。Hsp90分子中的核苷酸或GDM的结合部位(可能调节Hsp90构象)能够

改变该分子其他区域的性质。最近证实 Hsp90 具有两个功能部位, 分别位于 N 端和 C 端<sup>[20]</sup>。羧基端 ATP 结合结构域可结合部分折叠的蛋白质并很可能受到辅分子伴侣的调节; N 端为多肽结合区, 似乎优先结合长于 10 个氨基酸的多肽, 多肽的解离受 ATP 结合的诱导, GDM 通过抑制 Hsp90 的弱 ATP 酶活性并刺激多肽从复合物中解离<sup>[4]</sup>。

## 2 对 GDM 敏感的重要分子靶点

### 2.1 Src 激酶家族

GDM 是第一个被确认的 p60<sup>v-src</sup> 酪氨酸激酶抑制剂, 然而其对激酶的抑制作用是间接的。生化分析揭示 p60<sup>v-src</sup> 可与 Hsp90, p50Cdc37 形成复合物。Hsp90 多分子复合物可能作为一个载体来运输 p60<sup>v-src</sup> 至细胞膜同时保持该激酶处于无活性状态。GDM 通过破坏 p60<sup>v-src</sup> Hsp90 复合物而引起 p60<sup>v-src</sup> 的去稳定和被蛋白酶体( proteasome) 降解。

### 2.2 跨膜受体酪氨酸激酶

多数前列腺癌和乳腺癌高表达 p185erbB2 受体酪氨酸激酶, GDM 可刺激该激酶的快速降解。苯醌安莎霉素类衍生物不直接与该激酶相互作用, 而是破坏 p185erbB2 与 Hsp90 的同源分子 Grp94 结合, 引起 p185erbB2 的快速多泛素化( poly-ubiquitination) 及随后的蛋白酶体依赖性降解<sup>[21]</sup>。其他的生长/存活促进性受体酪氨酸激酶, 包括胰岛素 IGF-1 受体, 以及 EGF 和 PDGF 受体<sup>[22]</sup>、死亡区激酶( death domain kinase, receptor interacting protein, RIP)<sup>[9]</sup> 对 GDM 都具有相似的敏感性。

### 2.3 Raf-1 激酶

丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf-1 是一个研究相当活跃的分子, 在有丝分裂原信号转导途径( mitogenic signal transduction pathway) 中担任重要角色, 在分化和凋亡的控制中也起某些作用<sup>[23]</sup>。当 Hsp90 被 GDM 抑制时, 同 p60<sup>v-src</sup> 一样, Raf-1 是去稳定的并被蛋白酶体快速降解。Hsp90 可阻止 Raf-1 自身缔合( self association), 在 Raf-1 抵达细胞膜之前保持该激酶处在一种可溶性形式。Hsp90 也可能是该激酶的“运输体”( transportosome)。由于 Raf-1 的下游靶点 MEK1 也存在于 Raf-1 和 Hsp90 组成的复合物中, Hsp90 的另一个功能可能是为多蛋白信号传递单元提供一个支架。只有 Hsp90 结合型 Raf-1 才处于可被有丝分裂信号活化的构象, GDM 通过促进 Raf-1 降解可破坏 Raf-1- MEK- MAPK 的信号传递<sup>[24]</sup>。

### 2.4 斑点粘附激酶( focal adhesion kinase, FAK)

FAK 是一个参与粘附介导信号转导的非受体酪

氨酸激酶。其表达水平与恶性肿瘤的侵袭性相关。同大多数 GDM 敏感蛋白一样, 药物处理可刺激蛋白酶体介导的 FAK 水解<sup>[25]</sup>, 显著缩短蛋白质半衰期而不影响其 mRNA 水平。FAK 的 GDM 敏感性可见于 3T3 成纤维细胞以及来源于前列腺癌、乳腺癌及 Ewing's 肉瘤的细胞系中。既然 FAK 过表达与许多恶性肿瘤的浸润行为紧密相关, GDM 可能抑制肿瘤转移。

### 2.5 Cdk4/ Cdk6

Cdk4/ cyclin D 复合物通过磷酸化 Rb 而在越过 G1 期的细胞周期进展中起重要作用<sup>[26]</sup>。最近发现 Cdk4 存在于 Hsp90 和 p50Cdc37 的复合物中。如果 Hsp90 受 GDM 抑制, Cdk4 水平则由于该蛋白的转录后去稳定而下降。Cdk6 也与 Hsp90 和 p50Cdc37 形成一种复合物, 而且一旦用 herbi mycin A 抑制 Hsp90 功能, 该蛋白就变成去稳定的而被降解。

### 2.6 突变型 p53

大多数突变型 p53 蛋白需要与 Hsp90/ p23 分子伴侣复合物发生相互作用, 才能形成构象特征。虽然野生型 p53 的半衰期十分短, 但其突变体却十分稳定<sup>[27]</sup>。由于该蛋白质构象是可变的, 通常还会自身缔合, 在同时表达一个突变型和一个野生型等位基因的细胞中, 丰富的突变蛋白常能把短寿命的野生型蛋白质转变为“突变”构象, 因而废除了其正常功能。通过阻止突变 p53 最终构象的形成, GDM 使其去稳定并减短其异常长的半衰期。因此, 在肿瘤细胞中, GDM 能恢复该野生型蛋白质的转录活性。

### 2.7 肿瘤坏死因子受体( TNFR) 及视网膜神经胶质瘤蛋白( Rb)

Hsp90 家族新成员 Hsp75, 能够与 Rb 及 TNFR 结合。该分子伴侣的功能及它所参与的多分子复合物都不清楚, 但它仍可能代表另一种 Hsp90 家族参与有关生长/生存的多种信号传递的调节。GDM 可以使过磷酸化的 Rb 蛋白从核基质解离, 影响细胞周期的进行。

## 研究展望

Hsp90 作为抗癌药物的分子靶点<sup>[4, 28, 29]</sup> 受到广泛关注。临床上已注意到 Hsp90 过表达与乳腺癌的生存率低有关<sup>[30]</sup>。据报道, p185erbB2 过表达会负面影响癌细胞对紫杉醇的敏感性。当前研究主要考虑在某些 Hsp90 依赖性原癌基因产物过表达、激素受体水平较高、对其他化疗药物有抗药性等情况下,

应用 Hsp90 抑制剂干预前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌和结肠癌。

GDM 是 Hsp90 的选择性抑制剂。GDM 及其同类物的研究也有了新的发展。GDM 可下调癌基因产物 HER2 和 MAPK 信号传递途径中关键分子 Raf-1 激酶、基质金属蛋白酶 MMP-9 的蛋白水平,促进癌细胞中突变型 p53 降解并恢复野生型 p53 的功能可能具有重要的临床意义。对先导化合物 GDM 的深入研究和以 Hsp90 为靶点的新策略会为将来开发更高效而特异的 Hsp90 抑制剂提供可能,也可能具有广阔的应用前景。

## REFERENCES:

- [ 1 ] Ferrarini M, Heltai S, Zocchi MR, *et al.* Unusual expression and localization of heat-shock proteins in human tumor cells [ J ]. *Int J Cancer*, 1992, **51**( 4 ): 613 - 619 .
- [ 2 ] An WG, Schnur RC, Neckers L, *et al.* Depletion of p185erbB2, Raf1 and mutant p53 proteins by geldanamycin derivatives correlates with antiproliferative activity [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1997, **40**( 1 ): 60 - 64 .
- [ 3 ] Neckers L, Schulte TW, Mimmnaugh E. Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity [ J ]. *Invest New Drugs*, 1999, **17**( 4 ): 361 - 373 .
- [ 4 ] Pearl LH, Prodromou C. Structure and *in vivo* function of Hsp90 [ J ]. *Curr Opin Struct Biol*, 2000, **10**( 1 ): 46 - 51 .
- [ 5 ] Supko JG, Hickman RL, Grever MR, *et al.* Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1995, **36**( 4 ): 305 - 315 .
- [ 6 ] Lange BM, Bachi A, Wilm M, *et al.* Hsp90 is a core centrosomal component and is required at different stages of the centrosome cycle in *Drosophila* and vertebrates [ J ]. *EMBO J*, 2000, **19**( 6 ): 1252 - 1262 .
- [ 7 ] Holt SE, Aisner DL, Baur J, *et al.* Functional requirement of p23 and Hsp90 in telomerase complexes [ J ]. *Genes Dev*, 1999, **13**( 7 ): 817 - 826 .
- [ 8 ] Vasilevskaia IA, Ó Dwyer PJ. Effects of geldanamycin on signaling through activator protein 1 in hypoxic HT29 human colon adenocarcinoma cells [ J ]. *Cancer Res*, 1999, **59**( 16 ): 3935 - 3940 .
- [ 9 ] Lewis J, Devin A, Miller A, *et al.* Disruption of hsp90 function results in degradation of the death domain kinase, receptor interacting protein ( RIP ), and blockage of tumor necrosis factor-induced nuclear factor-kappaB activation [ J ]. *J Biol Chem*, 2000, **275**( 14 ): 10519 - 10526 .
- [ 10 ] Nguyen DM, Desai S, Chen A, *et al.* Modulation of metastasis phenotypes of non-small cell lung cancer cells by 17-allylamino 17-demethoxy geldanamycin [ J ]. *Ann Thorac Surg*, 2000, **70**( 6 ): 1853 - 1860 .
- [ 11 ] Rousseau S, Houle F, Kotanides H, *et al.* Vascular endothelial growth factor ( VEGF)-driven actin-based motility is mediated by VEGFR2 and requires concerted activation of stress-activated protein kinase 2 ( SAPK2/p38 ) and geldanamycin-sensitive phosphorylation of focal adhesion kinase [ J ]. *J Biol Chem*, 2000, **275**( 14 ): 10661 - 10672 .
- [ 12 ] Shimada Y, Ogawa T, Sato A, *et al.* Induction of differentiation of HL-60 cells by the anti-fungal antibiotic, radicicol [ J ]. *J Antibiot*, 1995, **48**( 8 ): 824 - 830 .
- [ 13 ] Bucci M, Roviezzo F, Cicala C, *et al.* Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor *in vivo* [ J ]. *Br J Pharmacol*, 2000, **131**( 1 ): 13 - 16 .
- [ 14 ] Schnur RC, Corman ML, Gallaschun RJ, *et al.* ErbB-2 oncogene inhibition by geldanamycin derivatives: synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationships [ J ]. *J Med Chem*, 1995, **38**( 19 ): 3813 - 3820 .
- [ 15 ] Roe SM, Prodromou C, Ó Brien R, *et al.* Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin [ J ]. *J Med Chem*, 1999, **42**( 2 ): 260 - 266 .
- [ 16 ] Kuduk SD, Zheng FF, Sepp Lorenzino L, *et al.* Synthesis and evaluation of geldanamycin-estradiol hybrids [ J ]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, **9**( 9 ): 1233 - 1238 .
- [ 17 ] Zheng FF, Kuduk SD, Chiosis G, *et al.* Identification of a geldanamycin dimer that induces the selective degradation of HER-family tyrosine kinases [ J ]. *Cancer Res*, 2000, **60**( 8 ): 2090 - 2094 .
- [ 18 ] Mandler R, Wu C, Sausville EA, *et al.* Immunoconjugates of geldanamycin and anti-HER2 monoclonal antibodies: antiproliferative activity on human breast carcinoma cell lines [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**( 19 ): 1573 - 1581 .
- [ 19 ] Liao ZY, Zhang SH, Zhen YS. Geldamycin enhances antitumor efficacy of cisplatin [ J ]. *Chin J Cancer* ( in Chinese ), 2000, **19**( 8 ): 731 - 734 .
- [ 20 ] Scheibel T, Weikl T, Buchner J. Two chaperone sites in Hsp90 differing in substrate specificity and ATP dependence [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**( 4 ): 1495 - 1499 .
- [ 21 ] Tikhomirov O, Carpenter G. Geldanamycin induces ErbB-2 degradation by proteolytic fragmentation [ J ]. *J Biol Chem*, 2000, **275**( 34 ): 26625 - 26631 .
- [ 22 ] Sakagami M, Morrison P, Welch WJ. Benzoquinoid ansamycins (herbimycin A and geldanamycin) interfere with the maturation of growth factor receptor tyrosine kinases [ J ]. *Cell Stress Chaperones*, 1999, **4**( 1 ): 19 - 28 .
- [ 23 ] Khan SM, Oliver RH, Dauffenbach LM, *et al.* Depletion of Raf1 protooncogene by geldanamycin causes apoptosis in human luteinized granulosa cells [ J ]. *Fertil Steril*, 2000, **74**( 2 ): 359 - 365 .
- [ 24 ] Schulte TW, Blagosklonny MV, Romanova L, *et al.* Destabilization of Raf-1 by geldanamycin leads to disruption of the Raf-1-MEK-mitogen-activated protein kinase signalling pathway [ J ]. *Mol Cell Biol*, 1996, **16**( 10 ): 5839 - 5845 .
- [ 25 ] Ochel HJ, Schulte TW, Nguyen P, *et al.* The benzoquinone ansamycin geldanamycin stimulates proteolytic degradation of

- focal adhesion kinase [ J ]. *Mol Genet Metab* , 1999 ,**66**(1) : 24 - 30 .
- [ 26 ] Srethapakdi M, Liu F, Tavorath R, *et al.* Inhibition of Hsp90 function by ansamycins causes retinoblastoma gene product dependent G1 arrest [ J ]. *Cancer Res* , 2000 ,**60** (14) :3940 - 3946 .
- [ 27 ] Nagata Y, Anan T, Yoshida T, *et al.* The stabilization mechanism of mutant-type p53 by impaired ubiquitination: the loss of wild-type p53 function and the hsp90 association [ J ]. *Oncogene* , 1999 ,**18**( 44) :6037 - 6049 .
- [ 28 ] Scheibel T, Buchner J. The Hsp 90 complex- a super chaperone machine as a novel drug target [ J ]. *Biochem Pharmacol* , 1998 ,**56**( 6) :675 - 682 .
- [ 29 ] Mendelsohn J. Use of an antibody to target geldanamycin [ J ]. *J Natl Cancer Inst* , 2000 ,**92**(19) :1549 - 1551 .
- [ 30 ] Yano M, Naito Z, Tanaka S, *et al.* Expression and roles of heat shock proteins in human breast cancer [ J ]. *Jpn J Cancer Res* , 1996 ,**87**(9) :908 - 915 .

## ADVANCES IN ANTITUMOR ACTIVITY OF THE HSP90 INHIBITOR GELDANAMYCIN

LIAO Zhi-yong , ZHEN Yong-su

( *Institute of Medicinal Biotechnology , Chinese Academy of Medical Sciences and  
Peking Union Medical College , Beijing 100050 , China* )

**KEY WORDS:** geldanamycin ; heat shock protein 90 inhibitor ; biochemical modulator