

Ewa Grzeleńska

HIPERTERMIA W TERAPII NOWOTWOROWEJ1. WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się wzmożone zainteresowanie cytobójczym działaniem podwyższonych temperatur (hipertarmii). Związane to jest z próbami wykorzystania samej hipertermii ($43-45^{\circ}\text{C}$) lub też hipertermii ($40-43^{\circ}\text{C}$) w połączeniu z promieniowaniem jonizującym lub środkami farmakologicznymi w terapii nowotworowej [7, 26, 35, 64].

U podstaw wyboru odpowiedniej terapii złożonej musi leżeć poznanie mechanizmu cytobójczego działania podwyższonych temperatur. Dotychczasowe badania sugerują, że tkanka nowotworowa jest bardziej wrażliwa na działanie hipertermii niż tkanka normalna [64]. Związane to jest ze stanem hipoksji oraz niskim pH charakterystycznym dla nowotworów [30, 83]. Wcześniej już wykazano, że przeżywalność komórek poddanych działaniu podwyższonych temperatur opada gwałtownie wraz z obniżaniem pH, oraz zmniejszaniem zawartości tlenu [29, 30, 45, 74]. Stan hipoksji komórek nowotworowych jest dużym utrudnieniem w radioterapii (komórki uboga w tlen są stosunkowo radiooporne). Do ich inaktywacji potrzebna jest często dawka promieniowania większa od dopuszczalnej, co z kolei stwarza nibezpieczeństwo dla zdrowych komórek otaczających nowotwór.

Łączna działanie hipertermii i promieniowania jonizującego pozwala na zmniejszenie dawki promieniowania, a z drugiej strony może być czynnikiem niwelującym różnice w promienioczułości komórek, znajdujących się w różnych fazach cyklu komórkowego [21, 23, 84].

2. MECHANIZM DZIAŁANIA HIPERTERMII

Mimo licznych badań dotyczących tego zagadnienia, mechanizm cytobójczego działania podwyższonych temperatur nie jest całkowicie wyjaśniony. Istnieje wiele hipotez próbujących tłumaczyć termiczną

śmierć komórki. Sugerowano, że jest ona spowodowana uszkodzeniem jądra komórkowego [38, 55], rRNA [75], hamowaniem i aktywacją enzymów [24], a także zwiększeniem ilości lizosomów [38, 62], wzrostem aktywności anzymów lizosomalnych [40, 42], oraz zmianami w przepuszczalności błony lizosomalnej [41, 42, 64]. Ostatnio coraz częściej główną rolę w termicznym uszkodzeniu, którego rezultatem jest śmierć komórki przypisuje się błonie plazmatycznej [32, 33, 35, 68, 69, 85, 86 i in.].

Już dość dawno wykazano, że pewne antybiotyki polieniowa (np. amfoterycyna B) oddziałują głównie z błoną komórkową [46]. Pierwszy etap ich działania polega na nieodwracalnym łączeniu się z cholesterolem [10, 16, 18]. Stwierdzono, że antybiotyki te nie wykazują prawie żadnego efektu w temperaturze 37°C, natomiast w temperaturze 43°C stają się silnie cytotoxyczne [17, 34, 35]. Sugeruje się, że hipertermia wywołuje zmiany strukturalne w błonie komórkowej, których rezultatem jest zwiększenie dostępności cholesterolu dla antybiotyku [35].

Inna grupa antybiotyków (np. adriamycyna i bleomycyna) wykazuje cytotoxyczność w warunkach fizjologicznych, ale ich efektywność wzrasta gwałtownie w temperaturze powyżej 42°C [32, 33, 35]. I w tym przypadku zwiększenie efektu w suprafizjologicznych temperaturach tłumaczy się zmianami w strukturze błony, których rezultatem jest wzrost jej przepuszczalności [32, 33, 35]. Wzrost przepuszczalności błony dla innych związków, wywołany działaniem podwyższonych temperatur, obserwowali R o s s - R i v e r o s [69], R e e v e r s [68], G e r n e r [cyt. z poz. 69]. Wykazano również, że temperatura 43°C powoduje zwiększenie cytobójczego działania alkoholi [21, 35]. Wiedomo, że stosunkowo niskie stężenia alkoholi (np. etanol o stężeniu 1% v/v) wywołują wzrost płynności błony komórkowej [13, 35].

Wrażliwość termiczną komórki potęguje także chlorowodorek prokainy, lokalny anestetyk, którego miejscem działania jest błona komórkowa, a ściślej mówiąc jej lipidy [21, 86]. Zdaniem niektórych autorów istnieje ścisły związek między termoczułością komórek a składem lipidów błonowych i płynnością błony plazmatycznej [21, 19, 85, 86]. Y a t v i n [86, 87] stwierdził, że drażliwość termiczna bakterii zwiększa się wraz ze wzrostem poziomu nienasyconych kwasów tłuszczowych w ich błonie komórkowej. Z kolei G e r n e r [cyt. z poz. 21] wykazał, że drażliwość na hipertermię komórek różnego pochodzenia jest większa w przypadku komórek, któ-

rych błona plazmatyczna zawiera mniejszą ilość cholesterolu. Istotnie, erytrocyty których błona plazmatyczna zawiera stosunkowo znaczne ilości cholesterolu, charakteryzują się małą termoczułością w porównaniu z innymi komórkami [76].

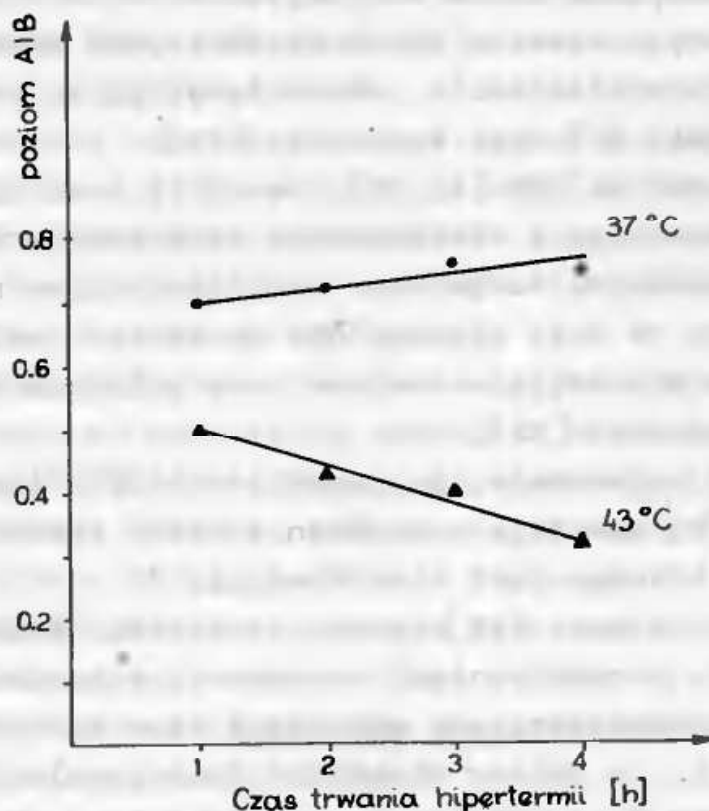
Obserwacje komórek CHO [1, 21], HeLa [1] oraz limfocytów [52] w mikroskopie świetlnym i elektronowym pozwoliły stwierdzić, że działanie podwyższonych temperatur wywołuje zmiany na ich powierzchni. Zmiany te były szczególnie wyraźne, jeśli komórka w czasie trwania inkubacji w temperaturze zaledwie 41,5°C wchodziła w stadium mitozy [21].

B a s s [1] sugerowała, że hipertermia (3 h inkubacji w temperaturze 43°C) wywołuje uszkodzenie błony komórkowej, ostatecznym efektem którego jest liza komórki.

B o w l e r i wsp. [12] łączną termiczną śmierć raka *Astacus pallipes* z zaburzeniami transportu w mięśniach, powodujących zmiany bioelektrycznych własności błon komórkowych. Autorzy ci sugerowali, że zmiany własności funkcjonalnych błony są konsekwencją zmian w strukturze i stabilności kompleksów białko-lipidowych [12].

M i k k e l s e n i W a l l a c h [58] stwierdzili nieodwracalne obniżenie potencjału błonowego i wzrost przepuszczalności błony dla jonów sodu i potasu od temperatury 41°C w przypadku komórek głodzonych metabolicznie, a w obecności glukozy od 45°C. Nieodwracalne zmiany w błonie plazmatycznej powyżej temperatury 42°C obserwowano również metodą paramagnetycznego gaszenia fluorescencji tryptofanu [9] oraz spektroskopii ramanowskiej [81]. Autorzy wyżej wymienionych prac sugerują, że u podstawy tych zmian leży uszkodzenie oddziaływań białko-lipidowych błony, będące następstwem zmian konformacyjnych białek [9, 58, 81].

Hipertermia 43°C wywołuje także zakłócenia w transporcie aminokwasów zależnym od jonów sodu przez błony plazmatyczne tymocytów [53] oraz limfocytów [47] (rys. 1). Dodatkowo wykazano, że inkubacja w tej temperaturze powoduje wzrost ilości grup SH w błonie [47]. Zdaniem autorów [53, 47] obserwowane efekty są rezultatem termicznego rozluźnienia lub depolimeryzacji białek błony. Stwierdzono także, że hipertermia wywołuje zmiany w aktywności enzymów błonowych: cykazy adenilanicznej [53] oraz (Na⁺-K⁺)-ATP-azy [85]. Sugeruje się, że selektywna inaktywacja komórek nowotworowych wywołana działaniem podwyższonych temperatur może być rezultatem różnic w termoczułości błony komórek normalnych



Rys. 1. Wpływ hipertermii (43°C) na transport aminokwasów zależny od jonów sodu [47]
AIB-kwas α -aminomaleinowy

i transformowanych [77, 82]. Stwierdzono, że śmierć komórek poprzedzona zaburzeniami w przepuszczalności błony następowała szybciej w przypadku komórek transformowanych wirusami SV 4 niż w przypadku normalnych fibroblastów [77]. Za powyższą hipotezę przemawiają także rezultaty uzyskane przez B i e r i [9] i V e r m e [81]. Wykazali oni, że termowrażliwość białek błony erytrocytarnej wzrasta znacznie wraz z obniżaniem pH. Wiadomo, że większość nowotworów posiada niższe pH w porównaniu z otaczającą go tkanką, co jest spowodowane zwiększoną ilością kwasu mlekowego w płynie międzykomórkowym tkanek nowotworowej [30].

Mimo że większość autorów przypisuje przeważające znaczenie w cytobójczym działaniu hipertermii uszkodzeniu błony plazmatycznej, to jednak nie można wykluczyć udziału innych mechanizmów, takich jak: uszkodzenia jądra komórkowego [38, 55], rRNA [75], lizosomów [40-42, 69], czy też hamowania podstawowych procesów biochemicznych np. łańcucha oddechowego i glikolizy [22]. Obserwowano, że działanie podwyższonej temperatury wywołuje zwiększenie ziarnistości w jądrze komórkowym [21] i cytoplazmie [1]. Jednak, zdaniem

niektórych autorów, zmiany te mogą być następstwem uszkodzenia błony plazmatycznej [1, 21, 53]. Lin [53] sugeruje, że termiczne uszkodzenie innych organeli np. jądra komórkowego może być rezultatem wzrostu stężenia jonów w wyniku uszkodzenia błony plazmatycznej. Hipotezę powyższą potwierdzają badania R a a p h o r s t a [67] i D e w e y'a [21], którzy wykazali, że komórki znajdujące się w środowisku hipertonicznym wykazują większą wrażliwość na działanie podwyższonych temperatur. Wysokie stężenie Na^+ lub K^+ i niski poziom aminowaksów powodują także rozłączanie polierybosomów do nieaktywnych monorybosomów [80].

Ostatnio sugeruje się, że w termicznej inaktywacji komórki ważną rolę odgrywają rodniki ponadtlencowe (O_2^-) [34]. Zdaniem autorów zwiększenie stężenia O_2^- może być rezultatem wzrostu poziomu tlenu w komórce w wyniku zahamowania łańcucha oddechowego oraz zużycia tlenu przez hipertermię [54]. Już wcześniej cytobójcze działanie podwyższonej temperatury łączono z termicznym hamowaniem łańcucha oddechowego i glikolizy [22]. Potwierdzenia dla tej hipotezy dostarczyły także badania C o h e n a i wsp. [14], którzy wykazali, że wraz ze wzrostem temperatury następuje wzrost stężenia rodnika ponadtlencowego. Lin i wsp. [54] wykazali, że wpływ hipertermii (43°C) na przeżywalność komórek *Don chomika* chińskiego jest znacznie większy, jeśli stosuje się ją równocześnie z DDC (związek ten jest inhibitorem dysmutazy ponadtlencowej, enzymu katalizującego reakcję dysmutacji rodników ponadtlencowych [37]). Wcześniej stwierdzono, że komórki charakteryzujące się niskim poziomem SOD są bardziej wrażliwe na działanie podwyższonych temperatur [56]. Przedstawione wyżej wyniki badań wskazują na duże znaczenie rodników ponadtlencowych w termicznej inaktywacji komórek. Lin i wsp. [54] sugerują, że u podstaw tego procesu może leżeć peroksydacja lipidów błon komórkowych indukowana przez rodnik ponadtlencowy. Za taką interpretacją przemawiają cytowane uprzednio wyniki uzyskane przez Y a t v i n a [86, 87], wskazujące, że wrażliwość na hipertermię zwiększa się wraz ze wzrostem poziomu nienasyconych kwasów tłuszczowych w błonie komórkowej.

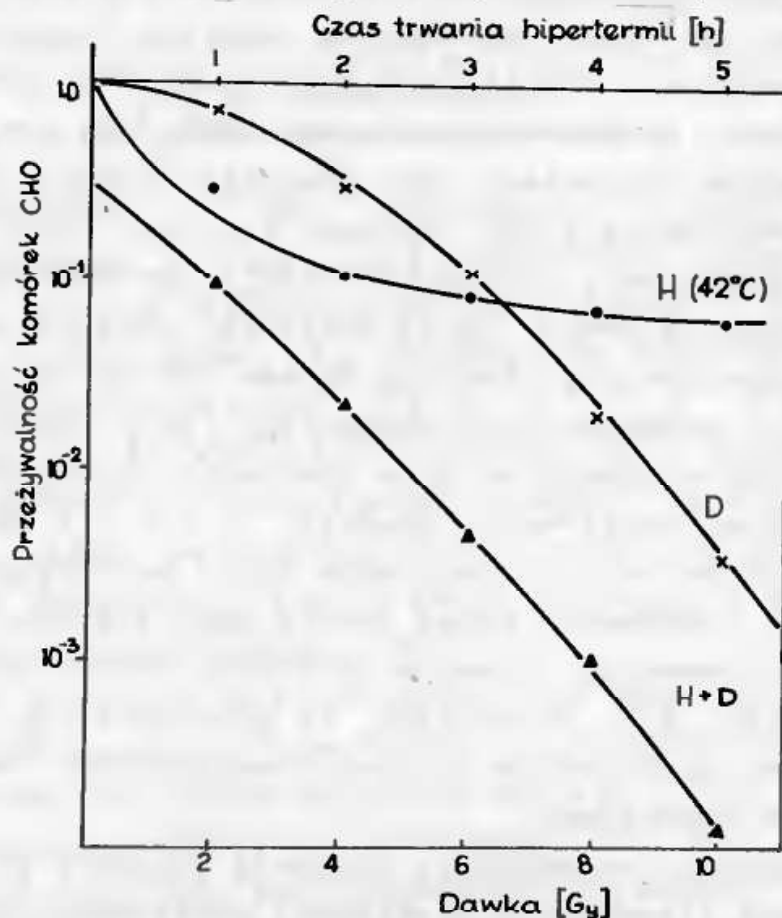
Jak już wcześniej wspomniano, istnieją hipotezy podkreślające duże znaczenie lizosomów w termicznej inaktywacji komórki [26, 41, 42, 64]. H u m e i wsp. [41, 42] wykazali, że „ostra” hipertermia (temperatury powyżej $42,5^\circ\text{C}$) wywołuje wzrost prze-

puszczalności błony lizosomalnej, czego rezultatem jest uwalnianie enzymów hydrolitycznych. Prowadzić to może do gwałtownej proteolizy i w efekcie do śmierci komórki [26].

Podsumowując, można stwierdzić, że prawdopodobnie uszkodzenia błon komórkowych (plazmatycznej czy lizosomalnej) jest jednym z pierwszych i najważniejszych efektów działania hipertermii na komórkę *in vitro*. Różnice we wrażliwości błony na hipertermię między komórkami normalnymi a transformowanymi mogą być przyczyną selektywnej śmierci komórek nowotworowych między 42-44°C [77, 82]. Nie wyklucza się również, że większa podatność komórek nowotworowych na termiczne uszkodzanie może być spowodowana tym, że posiadają one niższy poziom dysmutazy ponadtlenkowej niż komórki normalne [65].

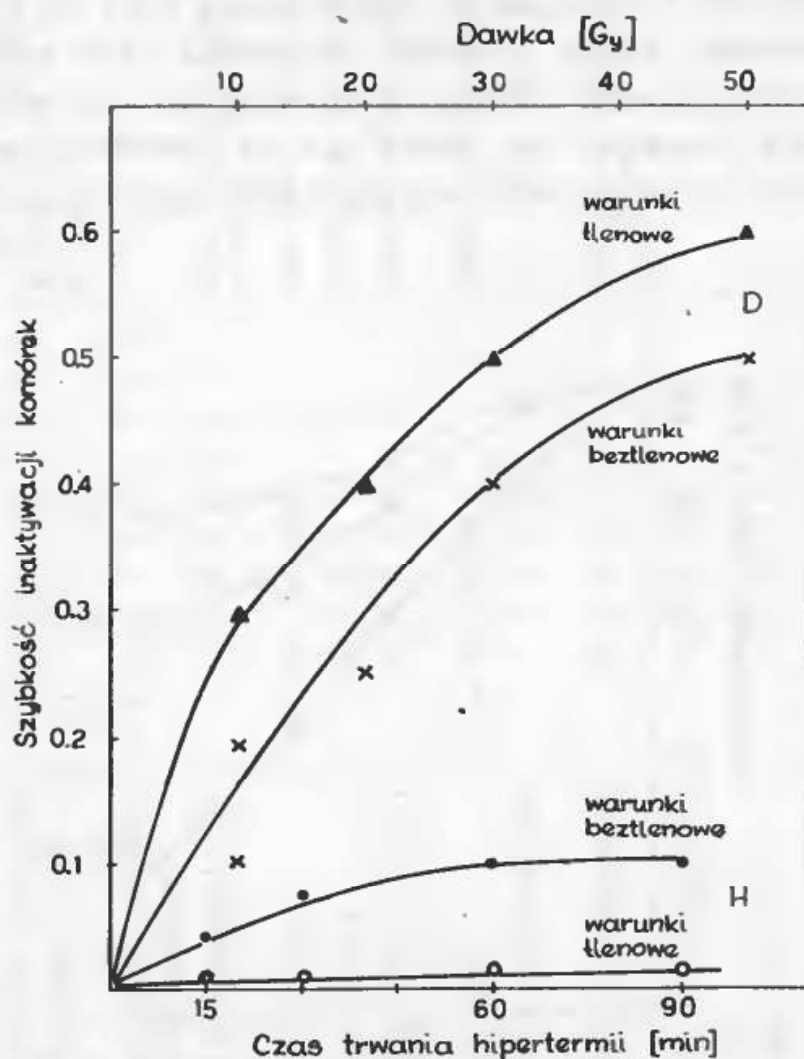
3. HIPERTERMIA JAKO CZYNNIK ZWIĘKSZAJĄCY PROMIENIOCZUŁOŚĆ KOMÓREK

Stan hipoksji charakterystyczny dla większości nowotworów jest dużym problemem dla konwencjonalnej radioterapii. Wiadomo, że za-



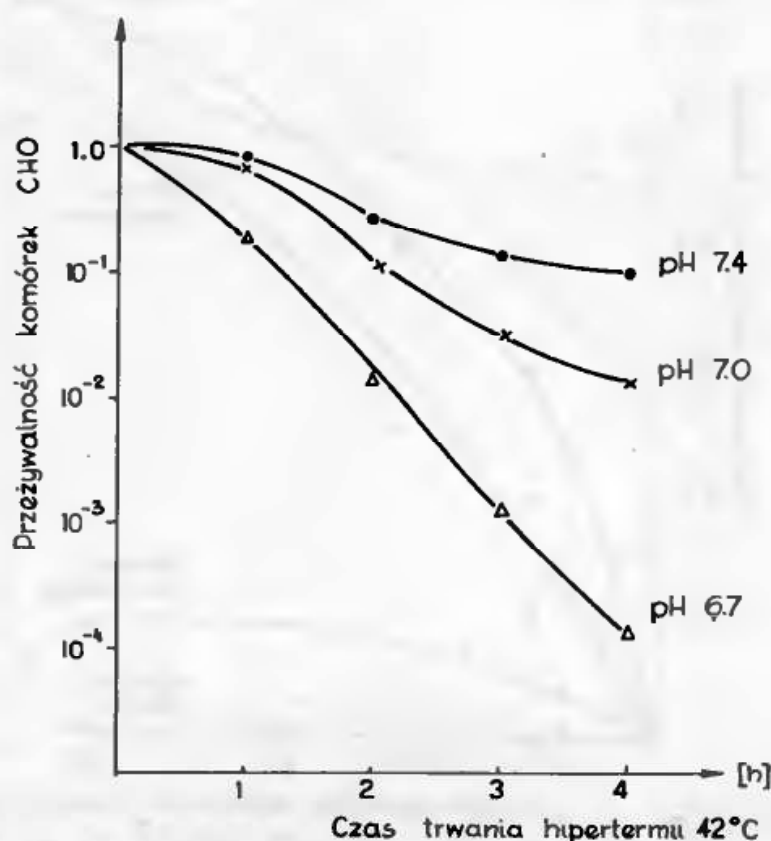
Rys. 2. Wpływ łącznego działania hipertermii i promieniowania (H + D) na przeżywalność komórek CHO. [21]
D - efekt działania promieniowania, H - efekt działania hipertermii (42°C)

wartość tlenu jest czynnikiem wpływającym na efektywność promieniowania; wrażliwość na promieniowanie zwiększa się w miarę wzrostu zawartości tlenu i odwrotnie, komórki ubogie w tlen są stosunkowo radiooporne [7, 83]. Niektóre nowotwory są zupełnie odporne na promieniowanie w granicach dopuszczalnych dawek, a przekroczenie ich stwarza niebezpieczeństwo dla otaczających nowotwór zdrowych komórek. Z tego powodu, bardzo istotne jest znalezienie sposobów selektywnego uwrażliwiania na promieniowanie transformowanych komórek; jednym z nich wydaje się być hipertermia. Już dość dawno wykazano, że działanie podwyższonych temperatur wpływa na promienioczułość komórki [3], jednak dopiero ostatnio problem ten poddany został szczegółowym badaniom [np. 4, 7, 28, 71, 72]. W wielu wypadkach obserwowano nie tylko addytywny [66], lecz i synergistyczny efekt łącznego działania hipertermii i promieniowania na komórki [5, 6, 27, 65, 70-72] (rys. 2).



Rys. 3. Wpływ zawartości tlenu na szybkość inaktywacji komórek nowotworowych Sarkoma 180 przez promieniowanie (D) i hipertermię 42°C (H) [83]

Jak już wspomniano, stan niedotlenienia komórek jest czynnikiem zmniejszającym radioczułość, a jednocześnie znacznie zwiększającym wrażliwość na działanie podwyższonych temperatur [45, 74, 83] (rys. 3). Inne czynniki, np. kwasowość środowiska [30, 45] czy wyczerpanie metaboliczne tkanki [31] drastycznie podnoszą termowrażliwość, podczas gdy tylko nieznacznie wpływają na efekt promieniowania (rys. 4). Wiadomo także, że wrażliwość komórki na promieniowanie czy podwyższoną temperaturę zależy od fazy cyklu komórkowego, w której komórkę poddano ich działaniu, np. komórki znajdujące się w fazie S są stosunkowo radiooporne [7, 8], a jednocześnie wykazują największą termowrażliwość [8, 23, 28, 84]. Połączone działanie hipertermii i promieniowania pozwala na stosowanie mniejszej dawki promieniowania, bezpiecznej dla otaczających nowotwór komórek normalnej tkanki, a z drugiej strony jest czynnikiem niwelującym różnice w radioczułości komórek znajdujących się w różnych fazach cyklu komórkowego [21, 84]. Zdaniem niektórych autorów, efekt łącznego działania hipertermii i promieniowania jonizującego zależy od kolejności ich stosowania [36, 44, 51, 73, 78]. Dane na ten temat nie są jednoznaczne (tab. 1). Istnieją różnice w odpowiedzi między komórkami różnych typów.



Rys. 4. Wpływ pH na przeżywalność komórek CHO poddanych działaniu hipertermii 42°C [30]

T a b e l a 1

Porównanie wpływu kolejności stosowania hipertermii i promieniowania jonizującego na wielkość obserwowanego efektu (ocena przeżywalności komórek)

Rodzaj komórki	Porównanie efektów	Uwagi	Autorzy
Komórki CHO chomika chińskiego	H i D > H + D > D + H	różnice między H+D i D+H - po 2 h w 42,5°C	S a p a r e t o i w s p . [73]
Komórki V.79 chomika chińskiego	D + H > H i D > H + D	41°C - 6 h	H a r i s i a d i s i w s p . [36]
Komórki nowotworowe 9 L	D + H > H + D	max. synergizm w temp. 42,5°C	R o s s - R i v e r o s i w s p . [69]
Komórki skóry	nie ma różnic	warunki beztlenowe	T h r a l l i w s p . [78]
Komórki skóry	H + D > D + H	warunki normalne	T h r a l l i w s p . [78]
Komórki raka skóry C 3 H	D + H > H + D	warunki beztlenowe	T h r a l l i w s p . [78]
Komórki C3H	nie ma różnic	warunki normalne	T h r a l l i w s p . [78]
Komórki nowotworowe R-1	D + H > H + D	43,5°C - 20 min	K a l [44]
Komórki nowotworowe R-1	H + D > D + H	43,5°C - 40 i 60 min	K a l [44]
Komórki nowotworowe HA-1	H + D > D + H		L i i K a l [51]
Komórki EMT-6	D + H > H + D		L i i K a l [51]
Komórki nowotworowe MADCAP 37	H i D > H + D > D + H		M e y e r i w s p . [57]

H i D - hipertermia stosowana równocześnie z promieniowaniem.
H + D - hipertermia stosowana przed napromieniowaniem.
D + H - hipertermia stosowana po napromieniowaniu.

T a b e l a 2

Porównanie wartości E_a dla procesu termicznej inaktywacji różnych rodzajów komórek

Rodzaj komórki	Temperatura krytyczna	E_a poniżej temperatury krytycznej	E_a powyżej temperatury krytycznej	Autorzy
Komórki nowotworowe 9 L	43°C	2130 kJ/mol	456 kJ/mol	R o s s - R i v e r s [69]
Komórki CHO	43°C	1528 kJ/mol	619 kJ/mol	S e p a r e t o [72]
Komórki nowotworowe MADCAP 37	43,5°C	1252 kJ/mol	578 kJ/mol	M e y e r i w s p . [51]
Normalne komórki ssaków	43°C		628 kJ/mol	C o n n o r i w s p . [15]
Drożdże	52°C	393 kJ/mol	630 kJ/mol	M u r t h y [60]
Bakterie			396-640 kJ/mol	M u r t h y [60]

L i i. K a l [51] porównywali wpływ różnej kolejności stosowania hipertermii i promieniowania na przeżywalność komórek HA-1 i EMT-6. Stwierdzili, że w przypadku komórek HA-1 efekt jest większy, jeśli hipertermia poprzedza promieniowanie, lecz dla komórek EMT-6 efektywniejsza jest kolejność odwrotna [51]. Większość autorów sugeruje, że najbardziej korzystne jest równoczesne działanie tych czynników [20, 50, 57, 73]. Analiza wyżej przedstawionych danych pozwala stwierdzić, że niemożliwe jest podanie jednego modelu radiotermoterapii, optymalnego dla wszystkich rodzajów komórek [69].

Molekularny mechanizm termicznego uwrażliwiania komórek na promieniowanie jonizujące nie jest dokładnie znany. W zrozumieniu tego procesu pomoc może termodynamiczna analiza uzyskanych eksperymentalnie rezultatów [2, 8, 72]. Przedstawienie badanych parametrów na wykresie Arrheniusa umożliwia z jednej strony uwidocznienie punktów nieciągłości, a z drugiej strony możliwe jest wyznaczenie energii aktywacji dla danego procesu. Zdaniem wielu autorów wyznaczenie energii aktywacji nawet tak złożonego procesu jak śmierć komórki, pozwala na identyfikację rodzajów procesów elementarnych odpowiedzialnych za mierzone efekty złożone [49, 84]. W większości przypadków brak ciągłości na wykresie Arrheniusa (temperatura krytyczna) obserwuje się przy temperaturze $43^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ [8, 15, 72, 84], a różnice w energii aktywacji procesu inaktywacji komórek poniżej i powyżej tego punktu świadczą o różnym mechanizmie zmian [2, 8] (tsb. 2). Sugeruje się, że „umiarkowana” hipertermia (temperatura 43°C i niższa) sama wywołując tylko niewielkie zmiany, może spowodować znaczne zwiększenie efektu promieniowania. Wskazuje na to jakościowo podobny jak w przypadku działania promieniowania obraz uszkodzenia [48, 61]. Efektem stosowania „ostrej” hipertermii (temperatury powyżej 43°C) jest śmierć komórki, następuje ona wcześniej niż odpowiedź na promieniowanie jonizujące [26, 59]. Wartość energii aktywacji dla cytobójczego działania samej hipertermii (500–750 kJ/mol), oraz hipertermii w połączeniu z promieniowaniem (1028 kJ/mol) różnią się, co sugeruje inny mechanizm inaktywacji w obu przypadkach [49]. E_Q dla termicznej śmierci komórki mieści się w granicach wartości otrzymanych dla denaturacji białek (460–840 kJ/mol) [39, 43, 84], natomiast w drugim przypadku jest nieznacznie większa od górnej granicy tych wartości, odbiegając znacznie od wartości uzyskanych dla denaturacji DNA (100–150 kJ/mol) [49]. Wiadomo, że DNA jest głównym miejscem działania promieniowania joni-

zującego [7]. Analiza wyżej przedstawionych danych pozwala sugerować, że u podstaw cytobójczego działania hipertermii oraz wzmaganie efektu promieniowania przez podwyższoną temperaturę, leży denaturacja białek [49]. Różnice w E_a świadczą, że są to różne białka [49]. Sugeruje się, że hipertermia hamuje naprawę subletalnych [6] i potencjalnie letalnych [50] uszkodzeń poprzez denaturację enzymów, biorących udział w naprawie DNA uszkodzonego w wyniku działania promieniowania jonizującego [5, 11, 14, 21, 70]. Inna hipoteza zakłada, że hipertermia wywołuje zmiany w strukturze chromatyny, co z kolei może utrudnić dostęp enzymów naprawczych do uszkodzonego DNA [21, 71].

Wspomnieć należy, że niektórzy autorzy podkreślają duże znaczenie lizosomów w termicznym potęgowaniu radiacyjnego uszkodzenia komórki [21, 79]. Umiarkowana hipertermia (temperatury do 42,5°C) nie powoduje żadnych uszkodzeń tkanki, wpływa na przejściowy wzrost aktywności kwaśnej fosfatazy. Charakter krzywej, obrazującej aktywację enzymu, jest podobny do tej, jaką otrzymano dla termicznego wzmaganie odpowiedzi na promieniowanie w normalnej tkance [26, 40]. Nie można wykluczyć, że hipertermia uszkadza przede wszystkim błony plazmatyczne i być może także błony lizosomalne, a to z kolei może wywołać wtórne efekty w postaci zwiększenia popromiennego uszkodzenia chromosomów [21].

Podsumowując, należy podkreślić, że obserwowane przez wielu autorów synergistyczne działanie hipertermii i promieniowania jonizującego zależy od: fazy cyklu komórkowego [6, 28], zawartości tlenu [45], wysokości temperatury i czasu inkubacji [6, 20, 28], a także kolejności etosowania hipertermii i promieniowania [36, 44, 51]. Porównując komórki różnego pochodzenia można zaobserwować, że istotność każdego czynnika zmienia się w zależności od rodzaju komórki. Może to sugerować, że w interakcji promieniowania jonizującego z euprafizjologicznymi temperaturami mogą brać udział różne elementy komórki [69]. Tak więc, nie można stworzyć jednego, wspólnego dla wszystkich komórek modelu dla opisanie łącznego działania hipertermii i promieniowania.

Maszynopis wpłynął do Redakcji 10 III 1980

LITERATURA

- [1] B a e s H., M o r e J. L., C o a k l e y W. T., Int. J. Radiat. Biol., 33, 57 (1978).
- [2] B a u e r K. D., H e n l e K. J., Radiat. Res., 78, 251 (1979).

- [3] Belli J. F., Bonte F. J., *Radiat. Res.*, 18, 272 (1963).
- [4] Ben-Hur E., Bronk B. K., Elkind M. M., *Nature New. Biol.*, 228, 209 (1972).
- [5] Ben-Hur E., *Radiat. Res.*, 17, 92 (1976).
- [6] Ben-Hur E., Elkind M. M., Bronk B. V., *Radiat. Res.*, 58, 38 (1974).
- [7] Ben-Hur E., *Proceedings of the 2nd International Symposium [w:] Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*, Essen June 2-4, 1977 (Ch. Streffed Ed.) p. 2 Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [8] Bhuyan B. K., *Cancer Res.*, 39, 2277 (1979).
- [9] Bieri V. G., Wallach D. F. H., *Biochim. Biophys. Acta*, 406, 415 (1975).
- [10] Bittman R., Fischkoff S. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69, 3795 (1972).
- [11] Bronk B. V., [w:] *Advances in Radiat. Biol.*, vol. 6, Academic Press New York 1976.
- [12] Bowler K., Duncan C. J., Gladwell R. T., Davison T. F., *Comp. Biochem., Physiol.*, 45A, 441 (1973).
- [13] Chin J. H., Goldstein D., *Science*, 196, 684 (1977).
- [14] Cohen H. J., Chovaniec M. E., *J. Clin. Invest.*, 61, 1081 (1978).
- [15] Connor W. G., Gevner E. W., Miller R. C., Boone M. L. M., *Radiology*, 123, 497 (1977).
- [16] De Kruijff B., Demel R. A., *Biochim. Biophys. Acta*, 339, 57 (1974).
- [17] De Kruijff B., Gevritsen W. J., Oerlemans A., van Dijck P. W. M., Demel R. A., van Deenen L. L. M., *Biochim. Biophys. Acta*, 339, 44 (1974).
- [18] Demel R. A., van Deenen L. M., Kinsky S. C., *J. Biol. Chem.*, 24, 2749 (1965).
- [19] Dennis H. B., Yativin M. B., *Radiat. Res.*, 74, 509 (1978).
- [20] Dewey W. C., Hopwood L. E., Sapareto S. A., Gerweck L. F., *Radiology*, 123, 463 (1977).
- [21] Dewey W. C., Highfield D. P., Freeman M. L., Coss R. A., Wong R. S. L., Barrau M. D., *Radiat. Res. Proceedings of the 6th International Congress of Radiation Research* (Okada S., Imamura M., Terashima T., Yamaguchi H. Eds.) p. 832 Tokyo 1979.
- [22] Dickson J. A., Shan D. M., *Eur. J. Cancer*, 8, 561 (1972).
- [23] Elkind M. M., Sutton H., *Radiat. Res.*, 13, 556 (1960).
- [24] Emmelot P., Bose C. J., *Biochim. Biophys. Acta*, 150, 354 (1968).
- [25] Field S. B., Hume S. P., Law M. P., Myers R., *Brit. J. Radiol.*, 50, 129 (1977).
- [26] Field S. B., *Proceedings of the 2nd International Symposium*, Essen June 2-4, (Ch. Streffer Ed.) p. 37 Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [27] Gerner E. W., Leith J. T., *Int. J. Radiat. Biol.*, 31, 283 (1977).
- [28] Gerweck L. E., Gillette E. L., Dewey W. C., *Radiat. Res.*, 64, 611 (1975).

- [29] Gerwack L. E., Rottinger E., *Radiat. Res.*, 67, 508 (1976).
- [30] Gerwack L. E., Burlet P. H., *Proceedings of the 2nd International Symposium, [w:] Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*, Essen June 2-4, 1977 (Streffer Ch. Ed.) p. 178 Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [31] Hahn G. M., *Cancer Res.*, 34, 3117 (1974).
- [32] Hahn G. M., Braun J., Har-Kedar I., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 937 (1975).
- [33] Hahn G. M., Strande D., *J. Natl. Cancer Inst.*, 57, 1063 (1977).
- [34] Hahn G. M., Li G. C., Shin E. C., *Cancer Res.*, 37, 761 (1977).
- [35] Hahn G. M., *Proceedings of the 2nd International Symposium [w:] Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*, Essen June 2-4, 1977 (Streffer Ch. Ed.) p. 72 Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [36] Harisiadis L., Duk II Sung, Kessaris N., Hall E. J., *Radiology*, 129, 195 (1978).
- [37] Heikkilä R. E., Cabbat F. S., Cohen G., *J. Biol. Chem.*, 251, 2182 (1976).
- [38] Heine V., Sverak L., Kondratik J., Bonar R. A., *J. Ultrastruct. Res.*, 34, 375 (1971).
- [39] Henriques F. C. Jr., *Arch. Pathol.*, 43, 489 (1947).
- [40] Hume S. P., Field S. B., *Radiat. Res.*, 72, 145 (1977).
- [41] Hume S. P., Rogers M. A., Field S. B., *Int. J. Radiat. Biol.*, 34, 401 (1978).
- [42] Hume S. P., Rogers M. A., Field S. B., *Int. J. Radiat. Biol.*, 34, 503 (1978).
- [43] Johnson H. A., *Am. J. Pathol.*, 75, 13 (1974).
- [44] Kal H. B., *Proceedings of the 2nd International Symposium [w:] Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*, Essen June 2-4, 1977 (Streffer Ch. Ed.) p. 193 Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [45] Kim S. H., Kim J. H., Han E. W., *Br. J. Radiol.*, 48, 872 (1975).
- [46] Kinsky S. A., Luse S. A., van Deenen L. L. M., *Federation Proc.*, 25, 1503 (1966).
- [47] Kwock L., Lin P. S., Hefter K., Wallach D. F. H., *Cancer Res.*, 38, 83 (1978).
- [48] Law M. P., Ahier R. G., Field S. B., *Int. J. Radiat. Biol.*, 32, 153 (1977).
- [49] Law M. P., *Proceedings of the 2nd International Symposium [w:] Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation*, Essen June 2-4, 1977 (Streffer Ch. Ed.) p. 222 Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [50] Li G. C., Evans R. G., Hahn G. M., *Radiat. Res.*, 67, 491 (1976).
- [51] Li G. C., Kal H. B., *Eur. J. Cancer*, 13, 65 (1977).
- [52] Lin P. S., Wallach D. F. H., Tsai S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70, 2492 (1973).
- [53] Lin P. S., Kwock L., Hefter K., Wallach D. F. H., *Int. J. Radiat. Biol.*, 33, 371 (1978).
- [54] Lin P. S., Kwock L., Butterfield C. E., *Radiat. Res.*, 77, 501 (1979).
- [55] Love R., Soriano R. Z., Walsh R. J., *Cancer Res.*, 30, 1525 (1970).

- [56] McCord J. M., Beauchamp C. O., Go-
sein S., Misra H. P., Fridovich I.,
*Proceedings of the 2nd International Symposium on Oxidases
and Related Redox System* (Kinge T. C., Mason H. S.,
Morrison M. Eds.) p. 51 University Park Press, Baltimore
1973.
- [57] Meyer K. M., Hopwood L. E., Gillette
E. L., *Rad. Res.*, 78, 98 (1979).
- [58] Mikkelsen R. B., Wallach D. F. H., *Cell
Biology International Reports* 1, 51 (1977).
- [59] Morris C. C., Myers B., Field S. B.,
Brit. J. Radiol., 50, 576 (1977).
- [60] Murthy M. S., Deorukhakar V. V., Rao
B. S., *Int. J. Radiat. Biol.*, 35, 333 (1979).
- [61] Myers R., Field S. B., *Brit. J. Radiol.*, 50,
581 (1977).
- [62] Overgaard K., Overgaard J., *Eur. J.
Cancer*, 8, 573 (1972).
- [63] Overgaard J., *Cancer Res.*, 36, 983 (1976).
- [64] Overgaard J., *Proceedings of the 2nd Inter-
national Symposium [w:] Cancer Therapy by Hyperthermia and
Radiation*, Essen June 2-4, 1977 (Streffler Ch. Ed.) p. 49
Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [65] Peskin A. V., Koen Y. M., Zabarski
I. B., Konstantinou A. A., *FEBS Lett.*, 78,
41 (1977).
- [66] Petin V. G., Berdnikova Z. P., *Rad. and
Environ. Biophys.*, 16, 49 (1979).
- [67] Raaphorst G. B., Dewey W. C., *J. Thermal.
Biol.*, 3, 177 (1978).
- [68] Reervers O. R., *J. Cell. Physiol.*, 79, 159 (1979).
- [69] Ross-Riveros P., Leith J. T., *Rad. Res.*,
78, 296 (1979).
- [70] Roti Roti J., Cohen S., Lynek M. L.,
Biophys. J., 17, 60a (1977).
- [71] Roti Roti J., Henle K. J., Winward
R. T., *Radiat. Res.*, 74, 509 (1978). Abstract.
- [72] Sapareto S. A., Hopwood L. F., Dewey
W. C., Raju M. R., Grey J. W., *Cancer Res.*,
38, 393 (1978).
- [73] Sapareto S. A., Raaphorst G. B.,
Dewey W. C., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*,
5, 343 (1979).
- [74] Shalman N., Hall E. J., *Radiology*, 113, 209
(1974).
- [75] Simard R., Bernhard W., *J. Cell. Biol.*, 34,
61 (1967).
- [76] Sontag W., *Rad. and Environm. Biophys.*, 14, 1 (1977).
- [77] Szmigielski S., Janiak M., *Proceedings
of the 2nd International Symposium [w:] Cancer Therapy by
Hyperthermia and Radiation*, Essen June 2-4, 1977 (Stretter
Ch. Ed.) p. 169 Urban & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [78] Thrall D. E., Gillette E. L., Dewey
W. C., *Radiat. Res.*, 63, 363 (1975).
- [79] Tomasovic S. P., Turner G. N., Dewey
W. C., *Radiat. Res.*, 73, 12 (1978).
- [80] Van Venrooij W. J. W., Henshaw E. C.,
Hirsch C. A., *J. Biol. Chem.*, 245, 5947 (1970).
- [81] Verma S. P., Wallach D. F. H., *Proc. Natl.
Acad. Sci. USA*, 73, 3558 (1976).

- [82] Verma S. P., Schmidt-Ullrich R., Thompson W. S., Wallach D. F. H., *Cancer Res.*, 37, 3490 (1977).
- [83] Weber H. J., Porschen W., Dietzel F., Mücklensiepen H., Feinendegen L. E. *Proceedings of the 2nd International Symposium [wt] Cancer Therapy by Hyperthermia & and Radiation*, Essen, June 2-4, 1977 (Ch. Streffer Ed.) p. 276 Urban- & Schwarzenberg-Baltimore-Munich 1978.
- [84] Westra A., Dewey W. C., *Int. J. Radiat. Biol.*, 19, 467 (1971).
- [85] Wienieski B. J., Parkere I. G., Huang Y. O., Fox C. T., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 4381 (1977).
- [86] Yativin M. B., *Int. J. Radiat. Biol.*, 32, 513 (1977).
- [87] Yativin M. B., *Int. J. Radiat. Biol.*, 33, 185 (1978).

Ewa Grzeleńska

HYPERTHERMIA IN CANCER THERAPY

S u m m a r y

Data concerning the cytocidal action of hyperthermia are unequivocal. Activation energy, values for hyperthermic cell killing suggest that the effect of hyperthermia on cell survival as well as the hyperthermic enhancement of the effect of radiation are due to protein denaturation. Recently, the hyperthermic cell killing is often interpreted in terms of membrane damage. Hyperthermic enhancement of cell radiation sensitivity seems to involve inhibition of repair of sublethal and potentially lethal damages by denaturation of DNA repair enzymes or changes in the structure of chromatin. Hyperthermia increases the radiation sensitivity of relatively radioresistant hypoxic tumor cells and diminishes cell-cycle dependent differences in radiation sensitivity.

mgr EWA GRZELIŃSKA
Zakład Biofizyki
Instytut Biochemii i Biofizyki
Uniwersytetu Łódzkiego
ul. Banacha 12/16
90-237 Łódź