

Analiza zmian w układzie immunologicznym podczas procesu starzenia się i onkogenezy psów^{*)}

BARTOSZ KEMPISTY, PIOTR ZAWIERUCHA, KATARZYNA ZAORSKA,
JOLANTA DORSZEWSKA*, DOROTA BUKOWSKA**, JĘDRZEJ M. JAŚKOWSKI**,
MICHAŁ NOWICKI, MACIEJ ZABEL

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Wydziału Lekarskiego II UM, ul. Świącickiego 6, 60-781 Poznań

*Pracownia Neurobiologii Wydziału Lekarskiego I UM, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

**Katedra Weterynarii Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt UP, ul. Wojska Polskiego 52, 60-628 Poznań

Kempisty B., Zawierucha P., Zaorska K., Dorszewska J., Bukowska D., Jaśkowski J. M., Nowicki M., Zabel M.
Analysis of changes in the immunological system during canine senescence and oncogenesis

Summary

Senescence of the organism is a consequence of several molecular (induction of proapoptotic genes expression, DNA damage) and biochemical changes, which gradually leads to the degeneration of some systems and organs. One of the most important features of progressive senescence is also a decreased response of the immunological system (proinflammatory response), which may result in a higher susceptibility to infection. The process of oncogenesis is closely associated with the age of an animal and progressive senescence. However, the proper assessment of the association between the induction of oncogenesis and senescence is problematic, mainly with regards to several species specific features like the weight of a dog or its breed. Moreover, the association between the activity of the immunological system and oncogenesis in a dog in an age-dependent manner is also unclear. Studies have suggested that the main factors which influence the process of senescence and oncogenesis are: DNA damage, spontaneous mutations, increase of oxidative stress and decrease of immunological system activity. In this article, the mechanisms and factors associated with oncogenesis and canine senescence have been presented. The authors have also described the role of selected proteins in the induction of these processes.

Keywords: senescence, oncogenesis, oxidative stress, canine

Teorie starzenia się organizmu versus nowotworzenie

Starzenie się organizmu jest definiowane jako kompleks procesów biologicznych, skutkujących znaczną redukcją indywidualnej zdolności do utrzymania właściwej homeostazy wraz ze zwiększającą się podatnością na choroby. Do czynników w znaczącym stopniu wpływających na proces starzenia się zalicza się czynniki: genetyczne (w tym wzrost liczby mutacji w komórkach somatycznych), środowiskowe oraz żywienie (15). Precyzyjne określenie i przypisanie danego psa do grupy starych jest niezwykle trudne, głównie z uwagi na specyfikę rasową i tym samym kondycję zdrowotną psa. Psy małych ras żyją z reguły znacznie

dłużej w odniesieniu do dużych ras psów (15, 16). Istnieje kilka teorii, uwzględniających wyżej wymienione czynniki i opisujących postępujący proces starzenia się. Teoria genetyczna sugeruje, że duży wpływ na „długość życia” komórek ma utrata ich zdolności do naprawy zwiększającej się liczby uszkodzeń DNA oraz mutacje somatyczne prowadzące do zaburzeń w syntezie RNA. Skutkiem tych procesów może być obniżenie odpowiedzi immunologicznej i zwiększona podatność na reakcje autoimmunologiczne (28). Teoria ewolucyjna zakłada, że specyficzny osobniczo proces starzenia się jest wynikiem narastającej liczby przypadkowych uszkodzeń komórek somatycznych i tkanek. Uszkodzenia te prowadzą do znacznego ograniczenia funkcji wybranych czynników, wpływających na utrzymanie na właściwym poziomie podstawowych funkcji biochemicznych i fizjologicznych danych organów. Przykładem tego jest spadek aktywności układu immunologicznego w wyniku postępującego procesu starzenia się (26). Teoria wolnych rodników

^{*)} Publikacja jest częścią projektu „CAOM – Centrum Archiwizacji Obrazów Morfologicznych i Cyfrowej Bazy Danych Obrazów Mikroskopowych”, współfinansowanego przez Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego, w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka na lata 2007-2013. Hasła projektu: „Inwestujemy w Twoją przyszłość”, „Fundusze Europejskie – dla rozwoju innowacyjnej gospodarki”.

wskazuje, że skutkiem ich działania jest wzrost liczby uszkodzeń wiązań chemicznych prowadzących do reakcji polimeryzacji oraz akumulacji pozostałości komórkowych, utraty integralności błon biologicznych oraz obniżenia aktywności enzymatycznych. Wszystkie te mechanizmy prowadzą do śmierci komórek (17, 22). Teoria immunologiczna sugeruje, że przyczyną postępującego procesu starzenia się jest uwarunkowany genetycznie spadek aktywności układu immunologicznego. Autorzy opowiadający się za tą teorią wskazują również na przyczynę tych zmian w uszkodzeniach grasicy (2, 16).

Starzenie się organizmu jest złożonym procesem, w którym znaczącą rolę odgrywają zmiany w układzie immunologicznym. Biorąc pod uwagę powyższe dane, sugeruje się, że osłabienie aktywności tego układu stanowi także jedną z przyczyn indukcji procesu nowotworowego.

Rola wybranych witamin w onkogenezie

Wiele spośród składników pokarmowych reguluje właściwe funkcjonowanie układu immunologicznego. Wśród nich najważniejszą rolę pełnią: witamina A, beta-karoten, witamina D oraz witamina E. Szlaki przemian biochemicznych z udziałem wspomnianych witamin regulują aktywność układu immunologicznego, wpływając m.in. na jego zdolność do rozpoznawania komórek nowotworowych. Zaburzenie w szlaku sygnalizacyjnym z udziałem tych witamin może więc prowadzić do indukcji procesu nowotworowego. Niektóre z tych związków (witamina D) lub ich syntetyczne analogi są wykorzystywane w chemoprewencji (14).

Proces starzenia się i związane z nim zmiany w układzie immunologicznym

Starzenie się jest zespołem przemian genetycznych i biochemicznych, zachodzących w organizmie w określonym wieku, które mogą prowadzić do zwiększonej podatności na wybrane choroby. Przykładem tego jest układ immunologiczny, który w określonym wieku charakteryzuje się obniżoną odpowiedzią prozapalną. Zmniejszona odpowiedź ze strony tego układu nie musi być, jak wykazano, związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu. Badania przy wykorzystaniu modeli zwierzęcych wykazały, że proces starzenia się układu immunologicznego, paradoksalnie, może być związany z obserwowaną redukcją wzrostu guza. Z drugiej strony, wiele danych klinicznych i epidemiologicznych wskazuje na ścisły związek pomiędzy przewlekłymi infekcjami, stanami zapalnymi a rozwojem nowotworu (5, 27). Sugeruje się, że głównym elementem odpowiedzi prozapalnej w nowotworze są związane z nim makrofagi, które powodują wzrost produkcji dużej liczby czynników wzrostu dla komórek epitelialnych i endotelialnych, jak również prozapalnych cytokin i chemokin wpływających na angiogenezę (1). Wspomniane czynniki wpływają również

stymulująco na proliferację oraz progresję komórek nowotworowych. Ponadto, wiele mediatorów hamujących aktywność układu immunologicznego, uwalnianych przez komórki zapalne bądź nowotworowe, tłumi odpowiedź przeciwnowotworową i wspomaga tym samym progresję nowotworu (23, 29). Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych mediatorów stanów zapalnych, których funkcja jest ściśle związana z rozwojem nowotworu oraz starzeniem się organizmu.

Interleukina 6 (IL-6) jest białkiem odgrywającym kluczową rolę w odpowiedzi układu immunologicznego na infekcje, a także pośredniczy w stanach zapalnych oraz hematopoezie (13). IL-6, której funkcja jest związana z indukcją stanów zapalnych, stała się celem w opracowywaniu strategii w leczeniu chorób związanych z przewlekłymi stanami zapalnymi, w tym chorób nowotworowych (19). IL-6 pełni również funkcję czynnika wzrostu oraz czynnika antyapoptotycznego. Dlatego też sugeruje się, że nadprodukcja tego białka związana jest z rozwojem nowotworów złośliwych. Ponadto udowodniono, że poziom IL-6 w surowicy jest ściśle skorelowany z niekorzystnym prognozowaniem w przypadku wybranych typów nowotworów (6). Funkcja IL-6 jako markera w diagnostyce oraz etiologii nowotworów nie została jednak jasno sprecyzowana (18). Wiele badań dowodzi jednak, że IL-6 może oddziaływać na przerzutowość nowotworu poprzez stymulację ekspresji białek adhezyjnych komórek endotelialnych bądź poprzez pobudzenie syntezy czynników angiogennych (20). Kamimura i wsp. (21) wykazali, że IL-6 może działać jako pro- i antyzapalny czynnik, w zależności od panujących warunków *in vivo*, co jest wynikiem równoczesnego generowania często odległych od siebie sygnałów za pośrednictwem jego kompleksu receptorowego.

Interleukina 10 (IL-10) odgrywa ważną rolę w ograniczaniu aktywności układu immunologicznego oraz odpowiedzi zapalnej. Badania Salazar-Onfray i wsp. (25) wykazały podwyższony poziom ekspresji tego białka w nowotworach w porównaniu do tkanki niezmięnionej, co sugeruje, że IL-10 nie uczestniczy w procesach przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Ponadto, Dummer i wsp. (11) wykazali wyższą ekspresję IL-10 w komórkach pochodzących z przerzutu nowotworowego w porównaniu do guza pierwotnego. IL-10 uczestniczy również w aktywacji limfocytów T regulatorowych, które mogą hamować przeciwnowotworową aktywność limfocytów cytotoksycznych (CTL – cytotoxic lymphocytes) w warunkach *in vivo*. Z drugiej strony, dowiedziono jednak, że IL-10 posiada również właściwości antyangiogenne, co może przyczyniać się do hamowania wzrostu nowotworu (31). Biorąc pod uwagę powyższe dane, sugeruje się różną funkcję IL-10, związaną ze wzrostem nowotworów, co jest niewątpliwie związane z typem nowotworu, mikrośrodowiskiem oraz stadium jego rozwoju.

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) jest prozapalną cytokiną odgrywającą kluczową rolę w odpowiedzi zapalnej. Wykazano również udział tego białka w przewlekłych stanach zapalnych, wywoływaniu uszkodzeń DNA, angiogenezie, nowotworzeniu oraz inwazji i przerzutowaniu (33). Istnieją dane eksperymentalne świadczące o produkcji TNF- α przez sam nowotwór, w którym działa on jako wewnętrzny stymulator wzrostu. Wykazano ścisły związek pomiędzy ekspresją TNF- α , zarówno na poziomie mRNA, jak i białka, ze stopniem przerzutowania nowotworu (33). Z drugiej strony, wykazano jednak, że białko to może działać jako czynnik przeciwnowotworowy (34). Udowodniono następnie, że w zależności od stężenia TNF- α może indukować różną odpowiedź komórek, stymulując bądź też hamując nowotworzenie (24).

Toll like receptor (TLR) w komórkach nowotworowych funkcjonuje jako „powierzchniowy czujnik” inicjujący ścieżki sygnalizacyjne związane z proliferacją komórek nowotworowych oraz przenikaniem komórek zapalnych (4). Badania Sun i wsp. (32) wykazały, że TLR jest jednym z głównych białek uczestniczących w przewlekłej odpowiedzi zapalnej podczas kancerogenezy oraz progresji nowotworu. Ponadto wykazano wyraźny związek pomiędzy polimorfizmami w strukturze genu TLR, wiekiem pacjentów a progresją nowotworu.

Cyklooksygenaza (COX) jest głównym enzymem uczestniczącym w syntezie mediatorów prozapalnych – prostaglandyn. Wykazano wyraźny związek pomiędzy ekspresją COX a chorobami związanymi z wiekiem, włączając w to nowotwory (3). Sugeruje się ważny udział tego enzymu w stymulacji proliferacji komórek oraz angiogenezie, hamowaniu apoptozy i odpowiedzi immunologicznej. Zwiększoną ekspresję COX opisano również w nowotworach złośliwych (12). Ponadto udowodniono, że wzrost guza był znacznie ograniczony w przypadku zwierząt z wyłączonym genem COX bądź po zastosowaniu inhibitorów tego enzymu (30). Wykorzystanie w terapii niesteroidowych leków przeciwzapalnych (nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs) wiąże się z obniżeniem ryzyka zachorowalności na raka żołądka, okrężnicy i innych guzów litych. Badania Wu i wsp. (35) wykazały, że cyklooksygenaza 2 (COX-2) pośredniczy w szlaku biochemicznym prostaglandyn E(2) (PGE(2)) i tym samym uczestniczy w przebiegu wielu procesów związanych z onkogenezą. Ponadto niewłaściwą ekspresję COX-2 wykazano w wielu typach nowotworów (35).

Podsumowując, należy zwrócić uwagę na wyraźny związek pomiędzy nowotworzeniem a indukcją procesów zapalnych. Nowotwory, które charakteryzują się znikomą syntezą cytokin lub chemokin, odznaczają się również znacznie ograniczoną angiogenezą, jak i powolnym wzrostem. Specyficzna „stymulacja prozapalna” wiąże się z przyspieszoną angiogenezą, syntezą czynników wzrostu, co prowadzi do szybkiego wzrostu nowotworu. Z drugiej jednak strony, silna odpowiedź

zapalna związana z produkcją dużej liczby przenikających monocytów prowadzi do cytotoksyczności i regresji nowotworu (1).

Procesy starzenia się komórek i nowotworzenie charakteryzują się wieloma wspólnymi cechami. Prowadzone w ostatnich latach badania genetyczne dowodzą, że zmiany w strukturze genów w postaci mutacji (których liczba jest korelowana ze wzrastającym wiekiem) mogą w istotny sposób wpływać na nowotworzenie. Dlatego też oprócz analiz ekspresji wybranych genów w nowotworach (przy wykorzystaniu metod transkryptomicznych i proteomicznych) zwraca się również uwagę na zmiany strukturalne w genomie w postaci mutacji czy polimorfizmów. Sugeruje się, że zmiany o charakterze strukturalnym w postaci mutacji i/lub polimorfizmów mogą skutkować obniżeniem aktywności wybranych białek (opisanych powyżej) zaangażowanych w immunologiczną obronę organizmu przed indukcją nowotworzenia.

Białka uczestniczące w indukcji onkogenezy

Poniżej przedstawiono opis funkcji wybranych genów i kodowanych przez nie białek, uczestniczących w indukcji procesu nowotworowego. Nie opisywano dotychczas korelacji pomiędzy mutacjami w obrębie tych genów, procesami starzenia się i nowotworzenia u psów.

HOX – geny należące do tzw. rodziny genów homeobox, występujących u ssaków w czterech grupach (HOXA, HOXB, HOXC, HOXD) zlokalizowanych na różnych chromosomach. Geny te kodują grupę wysoko konserwatywnych czynników transkrypcyjnych, ulegających ekspresji w określonych komórkach podczas rozwoju zarodkowego, odgrywają zatem ważną rolę w trakcie morfogenezy i różnicowania się organizmu.

GGA – rodzina genów kodujących białka, biorące udział w przemieszczaniu się innych białek pomiędzy biegunem trans aparatu Golgiego a lizosomami w komórce.

EBF – rodzina białek, w skład której wchodzi cztery wysoko konserwatywne czynniki transkrypcyjne wiążące się do DNA, stanowiące tkankowo specyficzne czynniki wczesnego dojrzewania komórek linii limfoblastycznych, m.in. limfocytów B, a także prekursorów neuronów czy osteoblastów. Białka te uważane są za czynniki supresorowe wielu nowotworów, jako że ich inaktywacja prowadzi do nieprawidłowego rozwoju komórek, jak i rozwoju różnych rodzajów nowotworów. Zaburzona ekspresja lub mutacje w którymś z białek EBF prowadzą m.in. do nieprawidłowości w powstawaniu limfocytów B, rozwoju lekooporności, ostrej białaczki limfoblastycznej (delecja EBF1), glejaka wielopostaciowego (epigenetyczne wyciszenie lub delecja EBF3), raka przewodowego trzustki (mutacja EBF1 i EBF3).

TP – rodzina genów kodująca szereg czynników transkrypcyjnych o właściwościach czynników supre-

sorowych nowotworów. Białka te zaangażowane są w regulację wielu procesów zachodzących w komórkach, m.in. w procesy: apoptozy, starzenia, naprawy DNA czy zmiany profilu metabolizmu. Zaburzenia ekspresji czy mutacje w genach kodujących białka tej rodziny związane są z powstawaniem większości nowotworów u ssaków.

RAF – geny będące homologami wirusowych genów v-raf. Białkami kodowanymi są kinazy MAP, które w efekcie działania kaskady biorą udział w procesach fizjologicznych komórki oraz spełniają ważną rolę w kontroli ekspresji genów, zaangażowanych m.in. w podziały komórkowe, apoptozę, różnicowanie czy migrację komórek. Zaburzenia ekspresji genów lub mutacje powodować mogą zaburzenia wzrostu komórek, jak i przyczynić się do procesów nowotworzenia czy zjawiska lekooporności.

MEK/ERK – rodzina genów kodujących grupę kinaz białkowych MAP. Kinazy te określane są również jako kinazy regulowane przez sygnał międzykomórkowy (ERK) i biorą udział w przekazywaniu wielu sygnałów biochemicznych w organizmie. Białka należące do ścieżki przekazywania sygnału przez kinazy MAP związane są m.in. z procesami proliferacji i różnicowania komórek, regulacją transkrypcji i rozwoju. Zaburzenia ekspresji tych genów lub mutacje w ich obrębie powodować mogą zaburzenia wzrostu komórek, jak i przyczynić się do procesów nowotworzenia czy zjawiska lekooporności. Dlatego też w ostatnim czasie dużą wagę przypisuje się do badań mikromacierzy RNA (macierze ekspresyjne) oraz macierzy tkankowych w aspekcie ich wykorzystania zarówno w diagnostyce nowotworów, jak i szybkim upowszechnianiu uzyskiwanych wyników.

Oznaczanie markerów starzenia się i nowotworzenia w surowicy

Poglądy na temat mechanizmów regulujących śmierć starych komórek wciąż jeszcze nie są jednoznaczne. Brak jest również jednoznacznych informacji na temat wpływu oksydacyjnego uszkodzenia DNA na poziom czynników odpowiedzialnych za jego naprawę (ekspresja genu TP53 i poziom jego produktu białkowego) oraz na proces starzenia się i nowotworzenia. Niewyjaśniony pozostaje również fakt, skąd bierze się oporność starych komórek na uruchomienie programu apoptozy, co w konsekwencji może prowadzić do gromadzenia się uszkodzeń genetycznych będących przyczyną starzenia się i nowotworzenia. Nie wiadomo również, które geny regulują śmierć komórek i w jakiej są relacji do starzenia się organizmu (czy istnieją geny długowieczności). Niewyjaśniony jest także wzrost zachorowań na nowotwory w starszym wieku i nie wiadomo, czy jest on biologicznie związany z procesem starzenia się.

Jak wiadomo, z wiekiem wzrasta poziom oksydacyjnych uszkodzeń DNA oraz obniża się wydajność systemu obronnego i naprawczego organizmu. W sta-

rzejącym się organizmie dochodzi również do obniżenia sprawności wielu układów, w tym nerwowego, endokrynnego i immunologicznego oraz neuroimmunologicznej odpowiedzi. Skutkiem tych zmian jest zwiększona podatność na infekcje, choroby autoimmunologiczne i nowotwory złośliwe w grupie osobników w starszym wieku. Wśród markerów starzenia się wymieniane są zarówno parametry związane z odpowiedzią immunologiczną, takie jak TNF α , oraz cząsteczki receptorowe z rodziny czynnika martwicy nowotworów, do których należy cząsteczka Fas, jak i z oksydacyjnymi uszkodzeniami DNA (malonyldialdehyd, MDA) oraz endogennymi przeciwutleniaczami, takimi jak: glutaminian, GSH. Z piśmiennictwa wynika, że w starzejącym się organizmie dochodzi do wzrostu poziomu cytokiny prozapalnej, TNF α oraz układnika oksydacyjnych uszkodzeń lipidów, MDA a także do spadku naturalnej ochrony przed rosnącym stresem oksydacyjnym, GSH, którego naturalnym substratem jest cysteina, Cys. Cys powstaje z homocysteiną, Hcy w procesie transsulfuracji. Z pracy Dorszewskiej i wsp. (9) wynika, że w następstwie starzenia się organizmu dochodzi do wzrostu stężenia zarówno Hcy, jak i Cys, najprawdopodobniej wskutek zwiększonego zapotrzebowania antyoksydacyjnego.

Dorszewska i wsp. (7, 8, 10) wykazali również, że w starzejącym się organizmie osłabieniu ulega system naprawy oksydacyjnych uszkodzeń DNA w postaci białek TP53 i PARP, OGG1 oraz że dochodzi do gromadzenia się uszkodzonego i nienaprawionego materiału genetycznego, który, jak wiadomo, może być podstawą zwiększonego nowotworzenia w starszym wieku.

Wiadomo również, że u ludzi, jak i psów zapadalność na nowotwory wzrasta wraz z wiekiem (u ludzi do 90. roku życia, u psów do 12.-13.), w następnych latach utrzymuje się na stałym poziomie z tendencją spadkową i jest zależna od sprawności układu immunologicznego, którego funkcje na ogół ulegają osłabieniu wraz z wiekiem.

Nowotwór jest generalnie rozpoznawany jako choroba zależna od wieku. Badania kliniczne i epidemiologiczne wykazały silną zależność pomiędzy chronicznymi infekcjami, zapaleniem i nowotworzeniem. Wydaje się również, że ogólnoustrojowy stan prozapalny w starzejącym się organizmie może stanowić jeden z mechanizmów wzajemnych relacji pomiędzy starzeniem się i nowotworzeniem. Wiele genów związanych ze stanem zapalnym również może być włączonych w proces nowotworowy starzejącego się organizmu.

Znalezienie mechanizmów regulujących naprawę i śmierć starych komórek może ułatwić zrozumienie pojawiania się nowotworów u psów w starszym wieku, a także może być pomocne w ich zapobieganiu i leczeniu. Rozwój proteomiki, transkryptomiki oraz genomiki umożliwił wprowadzenie do diagnostyki onkologicznej badań markerów nowotworowych. W literaturze opisanych jest wiele analiz posługujących się

mikromacierzami RNA oraz macierzami tkankowymi w badaniach nad nowotworzeniem. Opracowanie macierzy tkankowych może przyczynić się do szybszego upowszechniania wyników w aspekcie ich wykorzystania w telemedycynie oraz lepszej charakterystyki immunocytochemicznej nowotworowych obrazów tkankowych.

Podsumowanie

Pies domowy (*Canis familiaris*) ze względu na szereg podobieństw genetycznych i fizjologicznych jest często wykorzystywany jako model doświadczalny w badaniach nad onkogenezą oraz procesami starzenia się u człowieka. Nadal jednak niewyjaśnione pozostają zagadnienia związku pomiędzy tymi procesami a stopniem aktywności układu immunologicznego u psów. Dlatego też w dalszym ciągu poszukuje się markerów molekularnych lub biochemicznych tych procesów, dzięki którym realnie stanie się określenie zależności pomiędzy ww. procesami u tego gatunku ssaków, jak i możliwości przeniesienia uzyskanych wyników w badaniach u ludzi.

Dużym ułatwieniem w tej kwestii może być digitalizacja rozproszonych informacji naukowych dotyczących procesu starzenia się i onkogenezy u psów, ich archiwizacja (uwzględniająca również formy przechowywania obrazów mikroskopowych) oraz upowszechnianie w środowisku naukowym.

Piśmiennictwo

- Allavena P., Sica A., Solinas G., Porta C., Mantovani A.: The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev. Oncol. Hematol.* 2008, 66, 1-9.
- Banks K. L.: Changes in the immune response related to age. Symposium on Internal Medicine and the Geriatric Patient. *Veterinary Clinician of North America, Small Animal Practice* 1981, 11, 683-688.
- Caruso C., Magrone T., Jirillo E.: Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement. *Curr. Pharm. Des.* 2010, 16, 753.
- Chen L. W., Chang W. J., Chen P. H., Liu W. C., Hsu C. M.: TLR ligand decreases mesenteric ischemia and reperfusion injury-induced gut damage through TNF-alpha signaling. *Shock* 2008, 30, 563-570.
- Coussens L. M.: Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002, 420, 860-867.
- Culig Z., Steiner H., Bartsch G., Hobisch A.: Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. *J. Cell. Biochem.* 2005, 95, 497-505.
- Dorszewska J., Adamczewska-Goncerzewicz Z., Szczech J.: Apoptotic proteins in the course of aging of central nervous system in the rat. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004, 139, 145-155.
- Dorszewska J., Florczak J., Różycka A., Jaroszevska-Kolecka J., Trzeciak W. H., Kozubski W.: Polymorphisms of the CHRNA4 gene encoding the alpha4 subunit of nicotinic acetylcholine receptor as related to the oxidative DNA damage and the level of apoptotic proteins in lymphocytes of the patients with Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol.* 2005, 24, 786-794.
- Dorszewska J., Florczak J., Różycka A., Kempisty B., Jaroszevska-Kolecka J., Chojnacka K., Trzeciak W. H., Kozubski W.: Oxidative DNA damage and level of thiols as related to polymorphisms of MTHFR, MTR, MTHRD1 in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)* 2007, 67, 113-129.
- Dorszewska J., Kempisty B., Jaroszevska-Kolecka J., Różycka A., Florczak J., Lianeri M., Jagodziński P. P., Kozubski W.: Expression and polymorphisms of gene 8-oxoguanine glycosylase 1 and the level of oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol.* 2009, 28, 579-588.
- Dummer W., Becker J. C., Schwaaf A., Leverkus M., Moll T., Bröcker E. B.: Elevated serum levels of interleukin-10 in patients with metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res.* 1995, 5, 67-68.
- Edwards J., Mukherjee R., Munro A. F., Wells A. C., Almushat A., Bartlett J. M.: Her2 and COX expression in human prostate cancer. *Eur. J. Cancer* 2004, 40, 50-55.
- Ershler W. B., Keller E. T.: Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu. Rev. Med.* 2000, 51, 245-270.
- Gocek E., Studzinski G. P.: Vitamin D and differentiation in cancer. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2009, 46, 190-209.
- Goldston R. T., Hoskins J. D.: *Geriatrics and Gerontology of the Dog and Cat.* 1995.
- Hayek M. G.: Age-related changes in physiological function in the dog and cat: nutritional implication. *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition. IAMS Nutrition Symposium Proceedings* 1998, 2, 353-362.
- Hayek M. G., Massimino S. P., Burr J. R., Kearns R. J.: Dietary vitamin E improves immune function in cats. *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition. IAMS Nutrition Symposium Proceedings* 2000, 3, 555-563.
- Heikkila K., Ebrahim S., Lawlor D. A.: Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur. J. Cancer.* 2008, 44, 937-945.
- Heinrich P. C., Behrmann I., Haan S., Hermanns H. M., Müller-Newen G., Schaper F.: Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* 2003, 374, 1-20.
- Hutchins D., Steel C. M.: Regulation of ICAM-1 (CD54) expression in human breast cancer cell lines by interleukin 6 and fibroblast-derived factors. *Int. J. Cancer.* 1994, 58, 80-84.
- Kamimura D., Ishihara K., Hirano T.: IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2003, 149, 1-38.
- Kearns R. J., Loos K. M., Chew B. P., Massimino S., Burr J. R., Hayek M. G.: The effect of age and dietary beta-carotene on immunological Parameters in the dog. *Recent Advances in Canine and Feline Nutrition. IAMS Nutrition Symposium Proceedings* 2000, 3, 389-401.
- Mantovani A., Romero P., Palucka A. K., Marincola F. M.: Tumor immunity: effector response to tumor and role of the microenvironment. *Lancet* 2008, 371, 771-783.
- Mocellin S., Nitti D.: TNF and cancer: the two sides of the coin. *Front Biosci.* 2008, 13, 2774-2783.
- Salazar-Onfray F., López M. N., Mendoza-Naranjo A.: Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007, 18, 171-182.
- Serafini M.: Dietary vitamin E and T cell-mediated function in the elderly: effectiveness and mechanism of action. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2000, 18, 401-410.
- Shacter E., Weitzman S. A.: Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002, 16, 217-226, 229; discussion 230-232.
- Sheffy B. E., Williams A. J.: Nutrition and the aging animal. *Veterinary Clinician of North America, Small Animal Practice* 1981, 11, 669-675.
- Sica A., Allavena P., Mantovani A.: Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett.* 2008, 267, 204-215.
- Smith W. I., Dewitt D. I., Garavito R. M.: Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. *Annu. Rev. Biochem.* 2006, 69, 145-182.
- Stearns M. E., Rhim J., Wang M.: Interleukin 10 (IL-10) inhibition of primary human prostate cell-induced angiogenesis: IL-10 stimulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-2/MMP-9 secretion. *Clin Cancer Res.* 1999, 5, 189-196.
- Sun S., Rao N. L., Venable J., Thurmond R., Karlsson L.: TLR7/9 antagonists as therapeutics for immune-mediated inflammatory disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007, 6, 223-235.
- Szlosarek P. W., Balkwill F. R.: Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol.* 2003, 4, 565-573.
- Williams R. O.: Paradoxical effects of tumour necrosis factor-alpha in adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2008, 10, 113.
- Wu W. K., Sung J. J., Lee C. W., Yu J., Cho C. H.: Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: an update on the molecular mechanisms. *Cancer Lett.* 2010, 295, 7-16.

Adres autora: Bartosz Kempisty, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań; e-mail: etok@op.pl