

Received: 24.04.2017
Accepted: 21.11.2017
Published: 20.03.2018

Rola wybranych mediatorów procesu zapalnego w patogenezie chorób nowotworowych*

The role of selected mediators of inflammation in the pathogenesis of cancer

Zofia Marchewka, Monika Gielniak, Agnieszka Piwowar

Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Pracownia Markerów Nefrotoksyczności Środowiskowej

Streszczenie

Rolą układu immunologicznego, składającego się z wielu różnych typów komórek i białek, jest rozpoznanie i/lub reakcja wobec „obcego materiału”. Zaburzenia układu odpornościowego mogą doprowadzić m.in. do chorób zapalnych i nowotworów. Ważne, często odmienne działania na progresję nowotworu wykazują różne cytokiny, np. IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -13, -15, -17 i IL-18. Mogą one przejawiać różną aktywność, często przeciwstawną w zależności od ich źródła, a także środowiska oddziaływania. W artykule szczególną uwagę poświęcono trzem interleukinom: IL-6, IL-8 oraz IL-18, omawiając szczegółowo ich udział w patogenezie chorób nowotworowych. Przedstawiono aktualne poglądy na temat różnych aspektów udziału tych interleukin w patogenezie chorób nowotworowych, zarówno działanie pronowotworowe jak i przeciwnowotworowe oraz ich rolę w proliferacji, migracji, wzroście i różnicowaniu komórek nowotworowych, a także w promowaniu przerzutów nowotworowych do narządów. Omówiono ich wpływ na regulację angiogenezy, najważniejszego etapu progresji nowotworów oraz na osłabienie procesu apoptotycznej śmierci komórek. Przedstawione dane mogą posłużyć do tworzenia praktycznych wskazówek w zwalczaniu nowotworów (prewencji i leczeniu) poprzez modulowanie aktywności tych cytokin.

Słowa kluczowe:

cytokiny • progresja nowotworów • angiogeneza • apoptoza

Summary

The role of the immune system, consisting of many different types of cells and proteins, is to recognize and/or reaction to “foreign material”. Disorders of the immune system, among others may lead to inflammatory diseases and cancers. The cytokines, such as IL-1, -2, -4, -6, -8, -10, -13, -15, -17 i IL-18, play an important, and often divergence role in the cancer progression. They can exhibit a different activity, often opposite, depending on their source as well as its activity in environmental. The article focuses in particular on three interleukins: IL-6, IL-8 and IL-18, discussing in detail their contribution to the pathogenesis of cancer. Current views on the role of these interleukins in the cancer pathogenesis in different aspects of this process are presented. Both their pro- and anti-tumor activity, their role in the proliferation, migration, growth and differentiation of cancer cells as well as in the promotion of tumor metastases to organs was described. We discussed their impact on the regulation of angiogenesis, the most important stage of tumor progression, and their role in the weakening of the process of apoptotic cell death. Presented data can be used to create practical guidelines in the cancer fighting (prevention and treatment) by modulating the activity of these cytokines.

Keywords:

cytokines • tumor progression • angiogenesis • apoptosis

*Praca naukowa w ramach działalności statutowej ST.D150.16.013.

GICID	01.3001.0011.6675
DOI:	10.5604/01.3001.0011.6675
Word count:	4975
Tables:	—
Figures:	3
References:	56

Adres autorki: dr Zofia Marchewka, Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław; e-mail: zofia.marchewka@umed.wroc.pl

WSTĘP

Udział cytokin w rozwoju stanu zapalnego jest dobrze udokumentowany. Od niedawna zwraca się uwagę na ich rolę w patogenezie procesu nowotworowego. Cytokiny wykazują bardzo różnorodne, często odmienne działania na progresję nowotworu. Wskazuje się na ich działanie zarówno pro- jak i przeciwnowotworowe w procesie rozwoju wielu nowotworów złośliwych. Aktywność pojedynczych cytokin może być nasilana lub hamowana przez ich kombinacje [31]. Niektóre cytokiny i ich receptory są ważnymi czynnikami w progresji raka, jego przerzutowaniu oraz modulowaniu odpowiedzi na chemioterapię i radioterapię. Jednocześnie często pełnią dwie zasadnicze funkcje: wspierają odpowiedź przeciwnowotworową, a także ułatwiają uwalnianie czynników promujących angiogenezę, ułatwiając rozwój nowotworu [19].

Proces nowotworowy to niepojętowany wzrost komórek, w którym fizjologiczne mechanizmy regulujące rozwój i podział komórek zostają zaburzone. Na ogół uważa się, że karcynogeneza wymaga zakłóceń na dwóch różnych ścieżkach, tj. usunięcia „punktów kontrolnych”, które ograniczają podział komórek oraz aktywacji sygnałów promujących szybki wzrost [39]. Czynnikiem sprzyjającym rozwojowi wielu ludzkich nowotworów może być przewlekłe zapalenie. Jest to dokładnie udokumentowane u chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i pacjentów z chorobą Crohna, u których bardzo często rozwija się rak jelita grubego [35]. Ważną rolę odgrywają cytokiny, które mogą przejawiać różną aktywność, często przeciwstawną w zależności od ich źródła, a także środowiska oddziaływania. Będąc białkami mediatormi międzykomórkowymi, regulującymi reakcje odpornościowe i zapalne, procesy regeneracji odgrywają ważną rolę w utrzymaniu homeostazy tkanek. Uwalnianie i oddziaływanie cytokin tworzy sieć wzajemnych zależności uczestnicząc często w różnych etapach nowotworzenia. W wielu typach nowotworów występuje autokryny mechanizm pobudzania wzrostu komórek nowotworowych przez różne cytokiny, znane z aktywności prozapalnej: IL-1 (rak żołądka, jajnika), IL-6 (rak stercza, nerki, okrężnicy), IL-8 (rak trzustki, stercza, czerniak), czy aktywności immunoregulacyjnej: IL-2, -10, -13, -15 (czerniak, ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi, białaczka). Przewlekłe stany zapalne o różnorodnej etiolo-

gii predysponują do rozwoju nowotworów. Szczególnie infekcyjne powikłania pooperacyjne, czy zrab guzów nowotworowych jest bogatym źródłem parakrynych czynników wzrostu, np.: fibroblasty uwalniają IL-1, -6, -8, makrofagi uwalniają IL-1 i IL-6, limfocyty IL-6, IL-10. IL-1 powoduje wzrost ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni fibroblastów oraz powierzchni komórek śródbłonna, co sprzyja inwazji nowotworowej [11]. IL-10 jest interleukiną immunosupresyjną wytwarzaną przez wiele rodzajów nowotworów. Hamuje m.in. aktywację komórek dendrytycznych, a tym samym aktywację limfocytów T [25]. W czasie rozwoju nowotworów dochodzi do zaburzenia wytwarzania cytokin, które mogą indukować transformację nowotworową, powodując uszkodzenia DNA i są dla komórek nowotworowych autokrynym i parakrynym sygnałem wzrostowym, działając antyapoptotycznie (np. IL-4 hamuje apoptozę w białaczkach typu B, raku pęcherza moczowego i piersi, IL-6 w komórkach szpiczaka mnogiego, raka nerki czy stercza), stymulując procesy angiogenezy oraz kontrolując migrację komórek nowotworowych [11,48]. IL-17 wykazuje silne działanie proangiogenne (w raku jelita grubego, jajnika, żołądka oraz wątroby), przez stymulację wytwarzania przez fibroblasty VEGF, MIP-2 (białko zapalne makrofagów), tlenku azotu i prostaglandyn [20,53]. Działanie proangiogenne tej interleukiny stymulowało wzrost guza w raku jajnika [43]. W raku piersi i w chłoniaku Hodgina hamuje apoptozę komórek nowotworowych [20]. Niektóre interleukiny wykazują działanie zarówno pro- jak i antynowotworowe. IL-15 to jedna z najbardziej obiecujących cytokin stosowanych w próbach terapii antynowotworowej miejscowo bądź ogólnoustrojowo, dzięki jej zdolności do indukowania nadzoru immunologicznego nad nowotworem. Jednak krótki czas jej półtrwania jest pewnym ograniczeniem skuteczności terapeutycznej. Działając jako czynnik wzrostu nie tylko na komórki układu immunologicznego, ale także na komórki nowotworowe może wykazywać właściwości pronowotworowe zależne od typu nowotworu i środowiska komórkowego, w którym nowotwór się rozwija [8,13]. Wykazano, że wytwarzana przez komórki nowotworowe jelita IL-15 indukuje rozrost błony śluzowej wokół nowotworu oraz zwiększa wytwarzanie czynników proangiogennych przyczyniając się do angiogenezy i progresji choroby, natomiast pobudzając proliferację, ruchliwość i inwazyjność komórek nowotworowych, zwiększa ich odporność na apoptozę, co prowadzi do

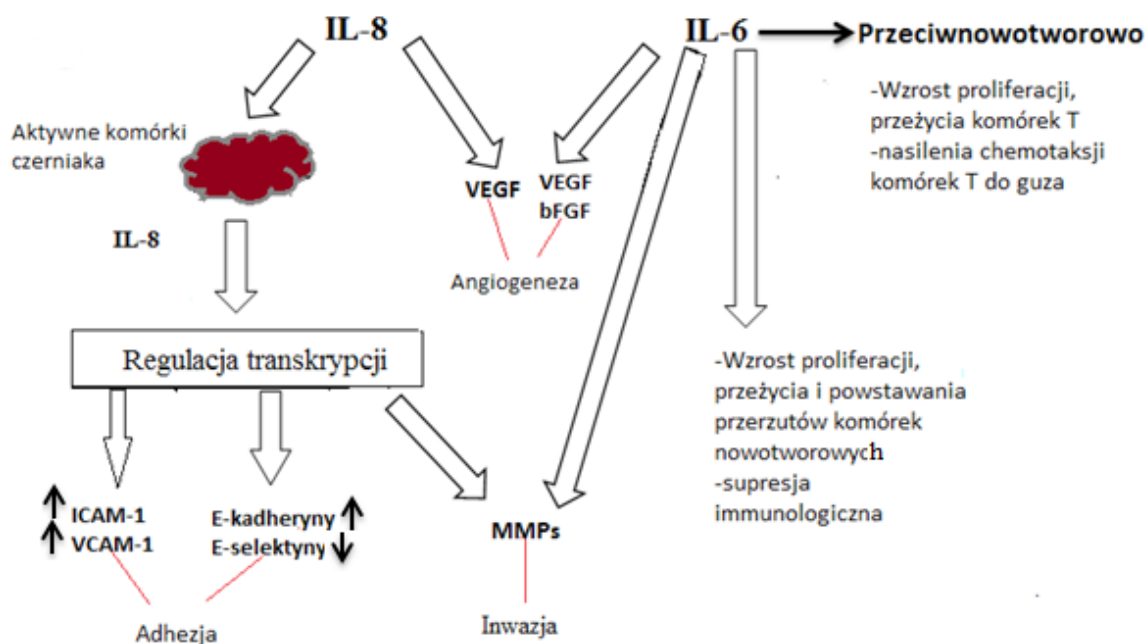
progresji i tworzenia przerzutów nowotworowych [30]. Ze względu na mnogość i różnorodność działania interleukin zarówno w komórkach nowotworowych, jak i komórkach gospodarza w mikrośrodku guza, w artykule szczególną uwagę poświęcono tylko interleukinie-6, -8 i -18, omawiając szczegółowo ich rolę w patogenezie chorób nowotworowych [21].

DZIAŁANIE PRO- I PRZECIWNOWOTWOROWE WYBRANYCH INTERLEUKIN (IL-6, IL-8 I IL-18)

Interleukina-6 odgrywa istotną rolę w różnorodnych procesach fizjologicznych: proliferacji komórek, migracji, inwazji, apoptozy, angiogenezy, wzrostu i różnicowania komórek nowotworowych [55]. Ponadto IL-6, m.in. w komórkach szpiczaka, powoduje dezaktywację supresorowego genu *p53*, dzięki czemu komórki nowotworowe mogą ominąć główne „punkty kontrolne” regulujące cykl komórkowy [18]. Odgrywa również ważną rolę w promowaniu przerzutów nowotworowych do narządów. Nadekspresja tej cytokiny w określonych organach, takich jak płuca, wątroba i mózg powoduje przyciąganie i przemieszczanie się krążących komórek nowotworowych do tych narządów i ułatwia tworzenie się guzów przerzutowych. Oprócz czynników angiogennych głównymi mediatorami tych etapów rozwoju nowotworu są metaloproteiny związane z macierzą pozakomórkową (MMP, matrix metalloproteinases), zwłaszcza MMP-2 [18]. Proteazy te mogą być uwalniane przez komórki nowotworowe, jednak wiele z nich pochodzi z komórek prawidłowych. Aktywność proteolityczna silnie koreluje z potencjałem tworzenia przerzutów. Potwierdzają to badania ludzkiego czerniaka, w przypadku którego czynniki te zwiększają jego agresję i stymulują wzrost guzów przerzutowych w mózgu [4]. Zahamowanie aktywności MMP hamuje inwazję komórek nowotworowych [11]. IL-6 jest ponadto zaangażowana w powstawanie zwiększonej liczby płytek krwi (paranowotworowe zaburzenia płytek krwi) [21]. Przez obniżenie ekspresji cząsteczek MHC klasy II (główny układ zgodności tkankowej), CD80 oraz CD86 hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych w kierunku komórek T i NK (natural killers). Dodatkowo stymuluje uwalnianie IL-10 przez limfocyty T. Sprzyja to ucieczce komórek nowotworowych przed nadzorem immunologicznym [4]. Potwierdzeniem pronowotworowych funkcji IL-6 może być jej podwyższone stężenie w różnych rodzajach nowotworów m.in. piersi, jajników, stercza, nerki, szpiczaków, białaczki, chłoniaka czy wątroby [44,55]. U chorych na raka jelita grubego stężenie IL-6 w surowicy zwiększało się wraz ze stopniem zaawansowania choroby, stopniem dojrzałości histologicznej oraz głębokości naciekania ściany jelita [34]. IL-6 jest wówczas także czułym wskaźnikiem złego rokowania [29]. Niedawne badania wskazują również na związek tej interleukiny oraz IL-8, -10 i -18 z objawami choroby nowotworowej. Ich podwyższone stężenia powiązano z depresją, brakiem apetytu, zmęczeniem i bólem u badanych pacjentów z rakiem płuc i trzustki. Uzyskane wyniki nie są spójne i są przedmiotem dalszych badań [42].

Niedawne badania ujawniły przeciwstawną rolę IL-6 w mikrośrodku guza - jako mediatora odporności humoralnej [34]. Może zwiększyć aktywację, proliferację i przeżycie limfocytów, ich rekrutację do guza i odprowadzanie do węzłów chłonnych [29]. Wspomaga odporność adaptacyjną wpływając na migrację limfocytów do węzłów chłonnych i ich oddziaływanie ze śródbłonkiem naczyń, a także promuje przyciąganie efektorowych komórek T do mikrośrodowiska nowotworu. Może to zostać potencjalnie wykorzystane w celu przesunięcia równowagi w mikrośrodku guza w kierunku przeciwnowotworowej odporności ochronnej [18].

Interleukina-8 jest ważnym mediatorem układu odpornościowego, znanym czynnikiem chemotaktycznym neutrofilów, a także dla makrofagów oraz limfocytów T. Stymuluje ich migrację do środowiska guza, co może zmniejszyć jego wzrost [3]. Tak więc z jednej strony IL-8 powoduje nagromadzenie neutrofilów, które mogą bezpośrednio zabijać komórki nowotworowe, ale mogą także uwalniać angiogenne czynniki wzrostu, stymulując wzrost naczyń oraz progresję nowotworu [49]. Makrofagi naciekające nowotwór mogą wpływać na wzrost nowotworu i jego progresję przez zwiększenie angiogenicznego potencjału nowotworów oraz wydzielanie różnych czynników wzrostu, cytokin i proteaz [54]. Obecnie uważa się, że rekrutacja neutrofilów do miejsca guza może ułatwić wzrost nowotworu. Na przykład, komórki raka piersi stymulują uwalnianie z neutrofilów onkostatyny M, która zwiększa potencjał inwazyjny komórek nowotworu [10]. W mikrośrodku guza aktywność IL-8 może się przyczynić do rozwoju nowotworu przez regulację angiogenezy, wzrostu i przeżycia komórek nowotworowych, infiltracji leukocytów i modyfikacji odpowiedzi immunologicznej. Niedawne badania wykazały, że IL-8 stymuluje ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, vascular endothelial growth factor) w komórkach śródbłonka, a tym samym do aktywacji receptorów VEGF. Ponadto, zwiększa wydzielanie metaloproteinaz macierzy MMP-2 i MMP-9 z komórek nowotworowych. Może więc modyfikować inwazyjność w środowisku guza [49]. IL-8 indukuje ekspresję proteinaz MMP w komórkach czerniaka i w komórkach raka stercza [10]. Ponadto powoduje nadmierną ekspresję międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule 1), naczyniowej cząsteczki adhezyjnej 1 (VCAM-1, vascular cell adhesion protein1), E-selektyny oraz obniża ekspresję E-kadheryny, co sprzyja powstawaniu przerzutów [3,14]. Sygnalizacja IL-8/IL-8R stymuluje również różnicowanie komórek nabłonkowych w procesie transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT, epithelial-mesenchymal transition), w wyniku którego komórki epithelialne tracą polaryzację oraz połączenia międzykomórkowe, a zyskują zdolność do migracji i inwazyjności stając się komórkami mezenchymalnymi. EMT to główny mechanizm odpowiedzi immunologicznej w tworzeniu złośliwości oraz przerzutowania nowotworów. Powoduje to ich zwiększoną odporność na działanie czynników cytotoksycznych i „wzmocnienie” nowotworu. Zwiększ



Ryc. 1. Rola IL-8 i IL-6 w procesie nowotworzenia

sza także populację nowotworowych komórek macierzystych (CSCs, cancer stem cells), które są odpowiedzialne za inicjację nowotworu i jego przerzuty [16]. Rolę interleukin-6 i -8 w procesie nowotworzenia przedstawiono na ryc. 1.

Interleukina-18 jest ogólnoustrojową wielofunkcyjną cytokiną wykazującą działanie zarówno pronowotworowe jak i przeciwnowotworowe [31]. Jej działanie przeciwnowotworowe jest związane ze zdolnością do stymulacji proliferacji oraz aktywacji komórek T cytotoksycznych (T CD8+) i NK. Indukuje uwalnianie IFN- γ (interferon gamma) oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) z komórek T, aktywność lityczną komórek NK przez wzrost ekspresji powierzchniowego białka Fas, a także pobudza odpowiedź komórkową typu Th1. Są to podstawowe mechanizmy przeciwnowotworowe komórek gospodarza [40]. Liczne badania wykazały zwiększoną odpowiedź przeciwnowotworową oraz poprawę przeżycia pacjentów uzyskaną przez bezpośrednie podawanie IL-18 samej bądź w połączeniu z innymi cytokinami (IL-2, IL-12) lub z różnymi substancjami (np. tlenek azotu, 5-fluorouracyl). Ponadto stwierdzono, że IL-18 ma wiele właściwości biologicznych obejmujących także komórki nielinfoidalne. Badania wykazały obniżenie aktywności angiogeniny, a tym samym antyangiogeny wpływ IL-18 w niektórych typach nowotworów [17]. IL-18 może również hamować tworzenie osteoklastów, zapobiegając tworzeniu przerzutów w kościach [50]. W przeciwieństwie do działania przeciwnowotworowego IL-18,

jej działanie pronowotworowe dopiero niedawno poznano. Pierwszymi dowodami takiego wpływu była podwyższona ekspresja lub sekrecja IL-18 u pacjentów z rakiem, w tym w raku płaskonabłonkowym (SCC, squamous cell carcinoma), linii komórek czerniaka i raku skóry [41]. Badania Iliaza R. i wsp. [22] dotyczące wykorzystania oznaczeń IL-18, -1 i -32 w surowicy do wczesnego diagnozowania raka wątrobowokomórkowego (HCC) potwierdziły wartość diagnostyczną IL-18. Stężenia IL-18 nie korelowały z przeżywalnością badanych pacjentów, a to uniemożliwia wykorzystanie jej jako markera prognostycznego HCC. IL-18 jest cytokiną silnie proprzerzutową. W badaniach nad czerniakiem odkryto, że indukuje ekspresję VCAM-1 w śródbłonku zatok sinusoidalnych wątroby (HSE, hepatic sinusoidal endothelium), sprzyja to adhezji komórek nowotworowych do śródbłonka naczyń i jest istotnym etapem powstawania przerzutów, ułatwiając ich tworzenie w wątrobie [17]. IL-18 zmniejszała również ekspresję E-kadheryny, co także ułatwia mikrokrażeńiową adhezję komórek nowotworowych [50]. Inne badania dotyczące raka płuc, a także białaczki szpikowej wykazały, że IL-18 indukuje ekspresję metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, zwłaszcza MMP-9 i MMP-2. Są to enzymy rozkładające macierz zewnątrzkomórkową ECM (extracellular matrix), a to ułatwia tworzenie się przerzutów [40]. Przeprowadzone badania nad rakiem żołądka dowiodły, że IL-18 zmniejsza ekspresję cząsteczki CD70, która należy do rodziny cytokin czynnika martwicy nowotworu (TNF- α , tumor necrosis factor) oraz stymuluje ekspresję cząsteczki adhezyjnej CD44, będącej receptorem transbłonowym hialuronianu. Zwiększa to zdolność

przerzutową, ale także hamuje odpowiedź immunologiczną, gdyż CD70 jest cząsteczką regulującą cytotoxicność komórek NK i T [23]. W komórkach czerniaka IL-18 indukuje ekspresję liganda Fas (FasL), co nadaje im odporność na nadzór immunologiczny. Stymuluje także czynniki proangiogenne, takie jak VEGF i trombospodynę-1 (TSP-1). Wskazuje to, że IL-18 jest podstawowym regulatorem ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego [41]. Powoduje ekspresję czynnika indukowanego niedotlenieniem (HIF-1 α), który także pośredniczy w progresji guza [31]. Ewentualna rola IL-18 i jej receptora IL-18BP jako potencjalnych środków terapeutycznych przeciwko progresji nowotworu wymaga dalszych badań klinicznych [50].

WPLYW IL-6, IL-8, IL-18 NA ANGIOGENEZĘ W RÓŻNYCH NOWOTWORACH

W progresji nowotworu, angiogeneza jest jednym z najważniejszych etapów, gdyż agresywny wzrost guzów litych jest od niej zależny [36], reguluje równowagę między cząsteczkami pro- i antyangiogennymi. Nadmiar proangiogennych regulatorów prowadzi do aktywacji spoczynkowych mikronaczyniowych komórek śródbłonna, powodując ich migrację w kierunku bodźców chemotaktycznych, podział komórkowy i wytworzenie struktury naczyniowej dostarczającej tlen i substancje odżywcze niezbędne do rozwoju nowotworu [41]. Angiogenezę regulują czynniki transkrypcyjne, takie jak czynnik indukowany hipoksją 1 (HIF-1, hypoxia inducible factor-1), czynnik jądrowy κ B (NF- κ B) oraz przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji – białko STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Wśród czynników angiogennych wymienia się głównie czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego - VEGF, angiopoetynę (Ang) i płytkowy czynnik wzrostu B (PDGF-B, platelet-derived growth factor B) [56]. Badania wskazują, że proces szybkiego unaczynienia niektórych nowotworów jest spowodowany zakłóceniem równowagi między pro- i antyangiogennymi cząsteczkami. Nadmiar proangiogennych regulatorów pobudza komórki śródbłonna i degraduje błonę podstawną oraz macierz pozakomórkową, następnie dochodzi do proliferacji śródbłonna z utworzeniem nowego naczynia, które z czasem otoczone zostaje błoną podstawną [38]. IL-6 przez aktywację STAT3 promuje ekspresję naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu i czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF, basic fibroblast growth factor) w komórkach nowotworowych, powodując szybkie unaczynienie niezbędne do wzrostu nowotworu [18]. Zaobserwowano to m.in. w badaniach nad rakiem jelita grubego, gdzie zauważono, że użycie przeciwciał anti-IL-6R, zahamowało tworzenie nowych naczyń, potwierdzając wpływ IL-6 na angiogenezę w tym nowotworze [36].

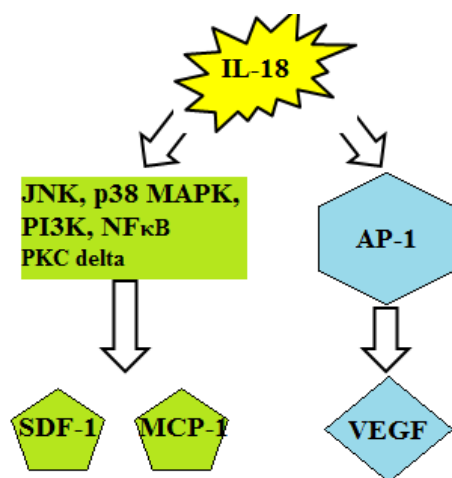
Zwiększoną ekspresję VEGF pod wpływem IL-6 wykazano także u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniu tym okazało się również, że cytokina obniża stężenie Ang-1 (angiopoetyna-1) i podwyższa Ang-2 (angiopoetyna-2), co dodatkowo destabilizuje

angiogenezę [24]. Badania nad rakiem jajnika wykazały, że angiogeneza stymulowana przez IL-6 powoduje tworzenie układu naczyniowego z wadliwym pokryciem przez perycyty. Niedobór perycytów nasila przerzuty. Wstępne badania prowadzone na nowotworowych liniach komórkowych wykazały, że VEGF stymuluje również uwalnianie IL-6, prowadząc do sprzężenia zwrotnego (dodatniego) [21]. Potwierdzeniem udziału IL-6 w angiogenezie są przedkliniczne badania, które dowiodły, że stosowanie anti-IL-6R hamuje angiogenezę guza i jego wzrost w zwalczaniu raka jelita grubego, płaskokomórkowego jamy ustnej, jajnika oraz reumatoidalnego zapalenia stawów [21,36,44].

Podobnie IL-8 działa jako mediator angiogenezy [9,45]. Jej proangiogeny charakter jest związany z występowaniem w budowie motywu składającego się z 3 aminokwasów: Glu-Leu-Arg, nazywanego motywem ELR. Podejrzewa się, że za jej zdolność do stymulowania angiogenezy odpowiada wiązanie IL-8 głównie z receptorem CXCR2 (IL-8RB) [9]. W badaniach nad rakiem wątroby wykazano, że cytokina ta jest ściśle powiązana z powstawaniem czynników angiogennych w komórkach wątrobiaka. Stwierdzono, że aktywowane komórki gwiaździste wątroby (aHSC, activated hepatic stellate cells) wytwarzają duże ilości IL-8, która stymuluje komórki do wytwarzania VEGF-A - silnego czynnika pobudzającego angiogenezę. Dzieje się to w wyniku wzrostu ekspresji czynników transkrypcyjnych, takich jak HIF-1, NF- κ B i STAT3. Użycie natomiast przeciwciał neutralizujących IL-8, hamowało tworzenie nowych naczyń przez obniżanie poziomu STAT3 w komórkach wątrobiaka [56].

W raku żołądka wykazano, że IL-8 zwiększa ekspresję VEGF-A, krytycznego białka regulatorowego w angiogenezie i patologicznej neowaskularyzacji. Oprócz tego promuje ekspresję receptorów VEGF: VEGFR-1 VEGFR-2 umiejscowionych głównie na komórkach śródbłonna naczyń. Przeprowadzone badania w raku żołądka wykazały, że IL-8 jest silnym promotorem angiogenezy [45]. Podobnie w badaniach nad rakiem trzustki, wykazano, że IL-8 nasila przerzuty tego nowotworu przez wzrost naczyń, zwłaszcza z udziałem proangiogennego VEGF. Zwiększa ekspresję VEGF oraz neurofiliny-2 (NRP-2), receptora semaforyn służącego jako receptor dla VEGF w komórkach nowotworowych trzustki [26]. Blokowanie IL-8 i jej receptora CXCR2, który jest odpowiedzialny za jej proangiogenne działanie znacząco hamowały angiogenezę [32]. IL-8 stymuluje angiogenezę również w glejaku, w czerniaku, raku okrężnicy i niedrobnokomórkowym raku płuc [9,10].

Rola IL-18 w angiogenezie jest kontrowersyjna, niektóre badania wykazują, że ma właściwości antyangiogenne, głównie przez hamowanie czynnika wzrostu fibroblastów 2 (FGF-2) [51]. Jednak większość badań wykazuje silną proangiogenną rolę IL-18. W badaniu chorych z RZS wykazano, że IL-18 zwiększa migrację komórek śródbłonna naczyń (HMVEC, microvascular endothe-



Ryc. 2. Szlaki działania IL-18 w angiogenezie

liał cell) przez oddziaływanie z integrzyną $\alpha v\beta 3$ obecną na powierzchni HMVEC [31]. IL-18 indukuje wytwarzanie silnych czynników angiogennych, takich jak czynnik komórek zrębu 1 (SDF-1, stroma cell derived factor 1), białko chemotaktyczne monocytołów (MCP-1, monocyte chemotactic protein-1) i VEGF. SDF-1 oraz MCP-1 stymulowane są przez różne, choć nakładające się drogi sygnalizacyjne, co przedstawiono na ryc.2. Fosforylacji ulegały m.in. cząsteczki JNK, PI3K, p38 MAPK, PKCdelta i NF- κ B [2,31,51]. Wytwarzanie VEGF jest zwiększane dzięki stymulacji wiązania białka aktywującego 1 (AP-1, activator protein 1) do promotora VEGF [41]. Indukcję tego czynnika przez IL-18 odkryto również w cukrzycy, co sprzyja rozwojowi retinopatii cukrzycowej [46]. Badania nad rakiem żołądka wykazały, że nie tylko ta cytokina oddziałuje na VEGF, ale również VEGF stymuluje uwalnianie IL-18, co wskazuje na dodatnią pętlę sprzężenia zwrotnego między IL-18, a VEGF w nowotworach [40]. IL-18 stymuluje również wytwarzanie innych proangiogennych cytokin, takich jak TNF- α , IL-1 i IL-8 [33]. Dodatkowo zwiększa także ekspresję trombospodiny-1 (TSP-1, thrombospondin-1), która pobudza angiogenezę niektórych nowotworów, w tym raka żołądka [26].

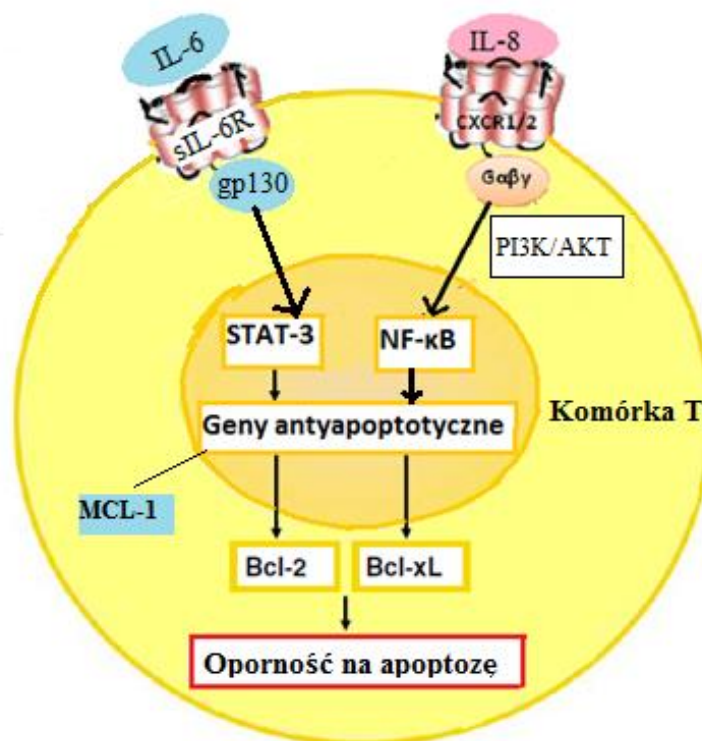
WPŁYW IL-6, IL-8, IL-18 NA PROCES APOPTOZY

Oslabienie procesu apoptotycznej śmierci komórek może wpływać na patogenezę chorób nowotworowych. IL-6 wydaje się główną cytokiną obciążoną efektem antyapoptotycznym. Przez sygnalizację *trans* aktywuje szlak STAT3 obejmujący m.in. białka antyapoptotyczne, takie jak BCL-2 (B-cell lymphoma 2) oraz Bcl-XL (B-cell lymphoma-extra large) [1,37]. W ten sposób chroni komórki T przed wejściem w apoptozę oraz przed zależną od Fas śmiercią komórki. Jest to wyraźnie widoczne u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit [7,10]. Podobnie IL-8 również indukuje te białka antyapoptotyczne przez pobudzenie szlaku PI3K/AKT i czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [16]. IL-6 indukuje także inne białko antyapoptotyczne Mcl-1 (indu-

ced myeloid leukemia cell differentiation protein) [15]. Działanie antyapoptotyczne IL-6 i IL-8 przedstawiono na ryc.3. Nadekspresja tych białek przyczynia się do rozwoju nowotworu. Ich zwiększone stężenie tkankowe wykryto m.in. w raku stercza czy raku płuc [12,15]. IL-6 dodatkowo indukuje cyklinę typu D, która stymuluje cykl komórkowy. Wywołuje także nadekspresję silnego inhibitora apoptozy jakim jest białko XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein). W niektórych guzach obecność białka XIAP powoduje tak mocne zablokowanie apoptozy, że leki cytotoksyczne nie mogą hamować proliferacji komórek, a to prowadzi do oporności na chemioterapeutyki [4]. IL-8 również zwiększa ekspresję tego białka [47], ponadto IL-6 przeciwdziała apoptozie w raku gruczołu krokowego przez regulację przepływu cykliny A [15]. Istnieje również wyraźna korelacja między zwiększonym stężeniem w surowicy IL-6 i dłuższym przeżyciem neutrofilów. Wykazano, że IL-6 oraz IL-8 hamuje ekspresję konstytucyjną białka proapoptotycznego podrodziny Bax, co może odgrywać znaczącą rolę w przeżyciu tych komórek [6,9]. Wykazano również, że IL-8 hamuje apoptozę neutrofilów przez zahamowanie interakcji Fas/FasL [1].

Interleukina-8 natomiast bierze udział w odporności komórek nowotworowych na działanie liganda indukującego apoptozę związanego z czynnikiem martwicy nowotworu (TRAIL, tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand). TRAIL jest ligandem, który przez wiązanie się z receptorami śmierci (DR4 i DR5) powoduje aktywację wewnątrzkomórkowej kaspazy-8, co prowadzi do apoptozy. IL-8 zmniejsza ekspresję receptora DR4, a zwiększa ekspresję c-FLIP (inhibitor kaspazy-8), który hamuje kaspazę-8 i blokuje apoptozę stymulowaną ligandem TRAIL [52]. Przeprowadzone badania wykazały także, że IL-8 bierze udział w powstawaniu oporności na różne chemioterapie oparte na bazie platyny i 5-fluorouracylu stosowane w wielu nowotworach (rak stercza czy jajnika) oraz na gefitynibie będącym inhibitorem kinazy białkowej C, stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc [10,16]. W przypadku komórek glejaka zaobserwowano również, że wydzielanie IL-8 może być odpowiedzią adaptacyjną tych komórek na sygnały apoptotyczne związane z aktywacją Fas. Fas prowadzi do aktywacji szlaków kinaz MAP (ERK oraz p38) tworzących wewnątrzkomórkowe ścieżki sygnalizacyjne i zwiększające uwalnianie IL-8. Powoduje to zahamowanie apoptozy i wzrost przeżycia komórek glejaka [9].

Sugeruje się, że IL-18 jest kluczowym regulatorem ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego [41]. W czerniaku IL-18 jest wydzielana przez komórki nowotworowe, działając jako czynnik autokryny. Zwiększa poziom reaktywnych form tlenu oraz wywołuje ekspresję Fas na powierzchni komórek nowotworowych. To stymuluje oddziaływanie liganda z Fas znajdującym się na powierzchni komórek odpornościowych. Za pośrednictwem apoptotycz-



Ryc. 3. Działanie antyapoptotyczne IL-6 i IL-8

nego szlaku Fas/FasL komórki odpornościowe ulegały apoptozie, a komórki nowotworowe mogły uciec przed komórkami odpornościowymi [41]. Podobnie w komórkach szpiku kostnego wykazano apoptozę indukowaną IL-18 w połączeniu z TNF- α spowodowaną tym mechanizmem [28]. Inne badania nad komórkami szpiku kostnego wykazały nasilenie apoptozy spowodowanej stymulacją uwalniania tlenu azotu przez IL-18 [27]. W badaniach nad rakiem wątroby wykazano także, że IL-18 poprzez NF- κ B stymuluje ekspresję Bcl-XL i XIAP, głównych białek antyapoptotycznych. Następuje więc zablokowanie apoptozy komórek nowotworowych i zwiększenie ich przeżycia [5].

PODSUMOWANIE

Mimo iż nowotwór rozwija się początkowo przeważnie w immunokompetentnym organizmie, w miarę roz-

woju choroby dochodzi do upośledzenia funkcji immunologicznych, wpływając na przebieg choroby i wzrost nowotworu. Zmniejszona odporność nieswoista oraz swoista komórkowa i humoralna towarzyszy wielu nowotworom (zarówno układowym jak i litym), szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby. Przedstawione dane wskazują na różny udział cytokin, takich jak IL-6, -8 i -18 w patogenezie nowotworów we wszystkich etapach jego tworzenia. Ponadto indukują one zmiany w mikrośrodkowisku guza sprzyjające jego rozwojowi, stymulują powstawanie nowych naczyń krwionośnych, biorą udział w kształtowaniu macierzy pozakomórkowej i w wielostopniowym procesie tworzenia przerzutów odległych. Omawiając aktualne dane literaturowe dotyczące działania pro- i przeciwnowotworowego tych interleukin trzeba zwracać uwagę na ważność omawianego zagadnienia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Acorci M.J., Dias-Melicio L.A., Golim M.A., Bordon-Graciani A.P., Peraçoli M.T., Soares A.M.: Inhibition of human neutrophil apoptosis by *Paracoccidioides brasiliensis*. Role of interleukin-8. *Scand. J. Immunol.*, 2009; 69: 73-79
- [2] Amin M.A., Mansfield P.J., Pakozdi A., Campbell P.L., Ahmed S., Martinez R.J., Koch A.E.: Interleukin-18 induces angiogenic factors

in rheumatoid arthritis synovial tissue fibroblasts via distinct signaling pathways. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 1787-1797

- [3] Anghel A.E., Ene C.D., Nicolae I., Budu V., Constantin C., Neagu M.: Interleukin 8 - major player in cutaneous melanoma metastatic process. *Rom. Biotechnol. Lett.*, 2015; 20: 10911-10920

- [4] Ara T., DeClerck Y.A.: Interleukin-6 in bone metastasis and cancer

progression. *Eur. J. Cancer*, 2010; 46: 1223-1231

[5] Asakawa M., Kono H., Amemiya H., Matsuda M., Suzuki T., Maki A., Fujii H.: Role of interleukin-18 and its receptor in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection. *Int. J. Cancer*, 2006; 118: 564-570

[6] Asensi V., Valle E., Meana A., Fierer J., Celada A., Alvarez V., Paz J., Coto E., Carton J.A., Maradona J.A., Dieguez A., Sarasúa J., Ocaña M.G., Arribas J.M.: *In vivo* interleukin-6 protects neutrophils from apoptosis in osteomyelitis. *Infect. Immun.*, 2004; 72: 3823-3828

[7] Atreya R., Neurath M.F.: New therapeutic strategies for treatment of inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.*, 2008; 1: 175-182

[8] Badoual C., Bouchaud G., Agueznay N.E., Mortier E., Hans S., Gey A., Fernani F., Peyrard S., Puig P.L., Bruneval P., Sastre X., Plet A., Garrigue-Antar L., Quintin-Colonna F., Fridman W.H. i wsp.: The soluble α chain of interleukin-15 receptor. A proinflammatory molecule associated with tumor progression in head and neck cancer. *Cancer Res.*, 2008; 68: 3907-3914

[9] Brat D.J., Bellail A.C., Van Meir E.G.: The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro Oncol.*, 2005; 7: 122-133

[10] Campbell L.M., Maxwell P.J., Waugh D.J.: Rationale and means to target pro-inflammatory interleukin-8 (CXCL8) signaling in cancer. *Pharmaceuticals*, 2013; 6: 929-959

[11] Chechlińska M.: Rola cytokin w procesach nowotworzenia. *No-wotwory*, 2003; 53: 648-659

[12] Chen Y., Zhang F., Tsai Y., Yang X., Yang L., Duan S., Wang X., Keng P., Lee S.O.: IL-6 signaling promotes DNA repair and prevents apoptosis in CD133+ stem-like cells of lung cancer after radiation. *Radiat. Oncol.*, 2015; 10: 227

[13] Chłopek M., Kowalik A., Gózdź S., Koziak K.: Rola interleukiny 15 w nowotworzeniu. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2017; 71: 5-19

[14] Cotton J.A., Platnich J.M., Muruve D.A., Jijon H., Buret A.G., Beck P.L.: Interleukin-8 in gastrointestinal inflammation and malignancy: induction and clinical consequences. *Int. J. Interferon Cytokine Mediator Res.*, 2016; 8: 13-34

[15] Culig Z.: Proinflammatory cytokine interleukin-6 in prostate carcinogenesis. *Am. J. Clin. Exp. Urol.*, 2014; 2: 231-238

[16] David J.M., Dominguez C., Hamilton D.H., Palena C.: The IL-8/IL8R axis. A double agent in tumor immune resistance. *Vaccines*, 2016; 4: 22

[17] Fabbri M., Carbotti G., Ferrini S.: Context-dependent role of IL-18 in cancer biology and counter-regulation by IL-18BP. *J. Leukoc. Biol.*, 2015; 97: 665-675

[18] Fisher D.T., Appenheimer M.M., Evans S.S.: The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Semin. Immunol.*, 2014; 26: 38-47

[19] Gales D., Clark C., Manne U., Samuel T.: The chemokine CXCL8 in carcinogenesis and drug response. *ISRN Oncol.*, 2013; 2013: 859154

[20] Garley M., Jabłońska E., Ratajczak-Wrona W.: Rodzina cytokin interleukiny 17 w chorobie nowotworowej. *Nowa Medycyna*, 2013; z.1: 21-25

[21] Gopinathan G., Milagre C., Pearce O.M., Reynolds L.E., Hodivala-Dilke K., Leinster D.A., Zhong H., Hollingsworth R.E., Thompson R., Whiteford J.R., Balkwill F.: Interleukin-6 stimulates defective angiogenesis. *Cancer Res.*, 2015; 75: 3098-3107

[22] Iliaz R., Akyuz U., Tekin D., Serilmez M., Evirgen S., Cavus B., Soyuncu H., Duranyildiz D., Karaca C., Demir K., Besisik F., Kaymakoglu S., Akyuz F.: Role of several cytokines and adhesion molecules in the diagnosis and prediction of survival of hepatocellular carcinoma. *Arab J. Gastroenterol.*, 2016; 17: 164-167

[23] Kang J.S., Bae S.Y., Kim H.R., Kim D.J., Cho B.J., Yang H.K., Hwang Y.I., Kim K.J., Park H.S., Hwang D.H., Cho D.J., Lee W.J.: Interleukin-18 increases metastasis and immune escape of stomach cancer via the

downregulation of CD70 and maintenance of CD44. *Carcinogenesis*, 2009; 30: 1987-1996

[24] Kayakabe K., Kuroiwa T., Sakurai N., Ikeuchi H., Kadiombo A.T., Sakairi T., Matsumoto T., Maeshima A., Hiromura K., Nojima Y.: Interleukin-6 promotes destabilized angiogenesis by modulating angiopoietin expression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2012; 51: 1571-1579

[25] Kicielińska J., Pajtasz-Piasecka E.: Rola IL-10 w modulowaniu odpowiedzi odpornościowej w warunkach prawidłowych oraz w środowisku nowotworu. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2014; 68: 879-892

[26] Kim J., Kim C., Kim T.S., Bang S.I., Yang Y., Park H., Cho D.: IL-18 enhances thrombospondin-1 production in human gastric cancer via JNK pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 344: 1284-1289

[27] Kitaura H., Fujimura Y., Yoshimatsu M., Kohara H., Morita Y., Aonuma T., Fukumoto E., Masuyama R., Yoshida N., Takano-Yamamoto T.: IL-12- and IL-18-mediated, nitric oxide-induced apoptosis in TNF- α -mediated osteoclastogenesis of bone marrow cells. *Calcif. Tissue Int.*, 2011; 89: 65-73

[28] Kitaura H., Tatamiya M., Nagata N., Fujimura Y., Eguchi T., Yoshida N., Nakayama K.: IL-18 induces apoptosis of adherent bone marrow cells in TNF- α mediated osteoclast formation in synergy with IL-12. *Immunol. Lett.*, 2006; 107: 22-31

[29] Kolomeyevskaya N., Eng K.H., Khan A.N., Grzankowski K.S., Singel K.L., Moysich K., Segal B.H.: Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2015; 138: 352-357

[30] Kuniyasu H., Ohmori H., Sasaki T., Sasahira T., Yoshida K., Kitadai Y., Fidler I.J.: Production of interleukin 15 by human colon cancer cells is associated with induction of mucosal hyperplasia, angiogenesis, and metastasis. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 48024810

[31] Kuppala M.B., Syed S.B., Bandaru S., Varre S., Akka J., Mundulru H.P.: Immunotherapeutic approach for better management of cancer - role of IL-18. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2012; 13: 5353-5361

[32] Li M., Zhang Y., Feurino L.W., Wang H., Fisher W.E., Brunicaudi F.C., Chen C., Yao Q.: Interleukin-8 increases vascular endothelial growth factor and neuropilin expression and stimulates ERK activation in human pancreatic cancer. *Cancer Sci.*, 2008; 99: 733-737

[33] Liu W., Hu M., Wang Y., Sun B., Guo Y., Xu Z., Li J., Han B.: Overexpression of interleukin-18 protein reduces viability and induces apoptosis of tongue squamous cell carcinoma cells by activation of glycogen synthase kinase-3 β signaling. *Oncol. Rep.*, 2015; 33:1049-1056

[34] Mikucki M.E., Fisher D.T., Ku A.W., Appenheimer M.M., Muhitch J.B., Evans S.S.: Preconditioning thermal therapy. Flipping the switch on IL-6 for anti-tumour immunity. *Int. J. Hyperthermia*, 2013; 29: 464-473

[35] Monteleone G., Pallone F., Stolfi C.: The dual role of inflammation in colon carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2012; 13: 11071-11084

[36] Nagasaki T., Hara M., Nakanishi H., Takahashi H., Sato M., Takeyama H.: Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction. *Br. J. Cancer*, 2014; 110: 469-478

[37] Nguyen D.P., Li J., Tewari A.K.: Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin 6 (IL-6). *BJU Int.*, 2014; 113: 986-992

[38] Nilsson M.B., Langley R.R., Fidler I.J.: Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine. *Cancer Res.*, 2005; 65: 10794-10800

[39] Olbryt M.: Rola mikrośrodowiska nowotworowego w powstaniu i progresji czerniaka skóry. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 413-432

[40] Palma G., Barbieri A., Bimonte S., Palla M., Zappavigna S., Caraglia M., Ascierto P.A., Ciliberto G., Arra C.: Interleukin 18. Friend or

foe in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1836: 296-303

[41] Park S., Cheon S., Cho D.: The dual effects of interleukin-18 in tumor progression. *Cell. Mol. Immunol.*, 2007; 4: 329-335

[42] Paulsen O., Laird B., Aass N., Lea T., Fayers P., Kaasa S., Klepsstad P.: The relationship between pro-inflammatory cytokines and pain, appetite and fatigue in patients with advanced cancer. *PLoS One*, 2017; 12: e0177620

[43] Rogala E., Nowicka A., Bednarek W., Barczyński B., Wertel I., Zakrzewski M., Kotarski J.: Ocena wewnątrzkomórkowej ekspresji interleukiny 17 u pacjentek z rakiem jajnika. *Ginekol. Pol.*, 2012; 83: 424-428

[44] Schmidt-Arras D., Rose-John S.: IL-6 pathway in the liver. From physiopathology to therapy. *J. Hepatol.*, 2016; 64: 1403-1415

[45] Shi J., Wei P.K.: Interleukin-8: A potent promoter of angiogenesis in gastric cancer. *Oncol. Lett.*, 2016; 11: 1043-1050

[46] Song Z., Sun M., Zhou F., Huang F., Qu J., Chen D.: Increased intravitreal interleukin-18 correlated to vascular endothelial growth factor in patients with active proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2014; 252: 1229-1234

[47] Stronach E.A., Cunnea P., Turner C., Guney T., Aiyappa R., Jeyapalan S., de Sousa C.H., Browne A., Magdy N., Studd J.B., Sriraksa R., Gabra H., El-Bahrawy M.: The role of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors in platinum response in high grade serous ovarian carcinoma. *Oncotarget*, 2015; 6: 31593-31603

[48] Todaro M., Alea M.P., Di Stefano A.B., Cammareri P., Vermeulen L., Iovino F., Tripodo C., Russo A., Gulotta G., Medema J.P., Stassi G.: Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell*, 2007; 1: 389-402

[49] Todorović-Raković N., Milovanović J.: Interleukin-8 in breast cancer progression. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2013; 33: 563-570

[50] Vidal-Vanaclocha F., Mendoza L., Telleria N., Salado C., Valcárcel M., Gallot N., Carrascal T., Egilegor E., Beaskoetxea J., Dinarello C.A.: Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression. *Cancer Metastasis Rev.*, 2006; 25: 417-434

[51] Volin M.V., Koch A.E.: Interleukin-18. A mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011; 31: 745-751

[52] Wilson C., Wilson T., Johnston P.G., Longley D.B., Waugh D.J.: Interleukin-8 signaling attenuates TRAIL- and chemotherapy-induced apoptosis through transcriptional regulation of c-FLIP in prostate cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2008; 7: 2649-2661

[53] Wróbel T., Mazur G., Lindner K., Ziółkowska J.: Interleukina 17 jako mediator reakcji zapalnych i angiogenezy. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005; 14: 555-558

[54] Yuan A., Chen J.J., Yao P.L., Yang P.C.: The role of interleukin-8 in cancer cells and microenvironment interaction. *Front. Biosci.*, 2005; 10: 853-865

[55] Zhao Z.F., Li J.X., Ye R., Wu X., Gao L.L., Niu B.L.: Interleukin-6 as a potential molecular target in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol. Lett.*, 2016; 11: 925-932

[56] Zhu B., Lin N., Zhang M., Zhu Y., Cheng H., Chen S., Ling Y., Pan W., Xu R.: Activated hepatic stellate cells promote angiogenesis via interleukin-8 in hepatocellular carcinoma. *J. Transl. Med.*, 2015; 13: 365

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.