









Wpływ wybranych cytokin prozapalnych oraz stresu oksydacyjnego na kancerogenezę i progresję gruczolakoraków jelita i prostaty

Impact of selected pro-inflammatory cytokines and oxidative stress
on carcinogenesis and progression of prostate and colorectal adenocarcinomas

Michał Fryczkowski¹ , Tomasz Hejmo² , Magdalena Bułdak³ , Marta Stachowska⁴ , Joanna Rokicka² ,
Krystyna Żwirski-Korczala⁵ 

¹Oddział Urologii, Szpital „GeoMedical”, Katowice

²Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Centrum Medyczne „Antrum”, Laboratorium „Demeter”, Bytom

⁴Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital „Jakubiec”, Myszków

⁵Katedra Pielęgniarstwa, Wyższa Szkoła Zarządzania w Częstochowie

STRESZCZENIE

Nowotwory jelita grubego i prostaty są jednymi z najczęściej występujących nowotworów w Polsce, a zapadalność na nie stale rośnie. Przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny są znanymi czynnikami promującymi rozwój nowotworów. Cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 β , IL-6, IL-8 oraz TNF- α , są wytwarzane w prawidłowych komórkach i odpowiadają za kontrolę kluczowych procesów. Związana z występowaniem przewlekłego stanu zapalnego nadprodukcja może jednak indukować transformację nowotworową, a następnie wspomagać rozwój nowotworu przez ekspresję cytokin przez komórki mikrośrodowiska guza. Stężenie cytokin prozapalnych w surowicy krwi oraz ekspresja w tkance guza mogą być czynnikami diagnostycznymi i prognostycznymi u pacjentów chorych na raka jelita grubego lub prostaty, a terapia antycytokinowa może wydłużyć czas ich przeżycia.

SŁOWA KLUCZOWE

cytokiny, interleukiny, gruczolakorak, rak jelita grubego, rak prostaty, stres oksydacyjny, stan zapalny

ABSTRACT

Colorectal and prostate cancers have one of highest occurrence rate in Poland and the incidence is constantly increasing. Chronic inflammation and oxidative stress are known factors that promotes the development of cancer. Pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α are produced in normal cells and are responsible for controlling key processes. However overproduction associated with chronic inflammation may induce tumor transformation and support

Received: 11.03.2019

Revised: 10.04.2019

Accepted: 07.07.2019

Published online: 17.09.2019

Adres do korespondencji: Lek. Michał Fryczkowski, Oddział Urologii, Szpital „GeoMedical”, ul. Wita Stwosza 41, 40-042 Katowice, tel. +48 32 832 14 44, e-mail: mfryczkowski@gmail.com

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



tumor growth by expression of cytokines by tumor microenvironment cells. The concentration of pro-inflammatory cytokines in the serum and expression in tumor tissue may be a diagnostic and prognostic factor for patients with colorectal or prostate cancer, and anti-cytokine therapy may increase patients survival.

KEY WORDS

cytokines, interleukins, adenocarcinoma, colorectal cancer, prostate cancer, oxidative stress, inflammation

WPROWADZENIE

Liczba zachorowań na choroby nowotworowe w Polsce, w tym nowotwory złośliwe, w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła ponad dwukrotnie (w porównaniu z rokiem 1980), osiągając w 2010 r. ponad 145 000, z czego około 70 000 u mężczyzn i 75 000 u kobiet [1]. Rak prostaty to drugi najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn (15,5%). Rak jelita grubego stanowi 11% wszystkich diagnozowanych nowotworów złośliwych u mężczyzn, co sytuuje go na trzecim miejscu pod względem częstości występowania. U kobiet nowotwory jelita grubego są drugim co do częstości nowotworem. Celem pracy była kwerenda piśmiennictwa naukowego obejmującego przegląd prac dotyczących wpływu stanu zapalnego (w tym cytokin: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) na zapadalność i progresję gruczolakoraków jelita grubego i prostaty. Zarówno błona śluzowa jelita grubego, jak i prostaty spełniają funkcje ochronne w tych narządach. Ochronne działanie płaszcza śluzowego zapewnia prawidłowe funkcjonowanie gruczołu sterczowego i jelita grubego. Mucyny zawarte w śluzie jelita grubego, żołądka czy śliny chronią jelito przed wpływem enzymów trawiennych, tworzą bariery chemiczne dla reaktywnych form tlenu czy umożliwiają sygnalizację między komórkami. W cewkach gruczolowych prostaty bywa także obecna mucyna, ale nie jest to swoiste dla nowotworów złośliwych tego narządu. W wyniku działania czynników uszkodzających, takich jak proces zapalny, dochodzi do uszkodzenia płaszcza śluzowego i śmierci komórek gruczolowatych prostaty lub nagromadzenia mutacji w obrębie komórek i ich transformacji nowotworowej. Stan zapalny w organizmie może być skutkiem wielu procesów lub stanów chorobowych, takich jak stres, starzenie się, nadmierne spożywanie alkoholu, otyłość czy chroniczna infekcja [2]. Za około 20% nowotworów u ludzi odpowiada przewlekły stan zapalny [3], który wraz ze współistniejącym stresem oksydacyjnym zwiększa ryzyko transformacji nowotworowej prawidłowych komórek gruczolowych narządów wewnętrznych. Cytokiny prozapalne oraz wnikające do guza komórki układu odpornościowego i szpikowe uczestniczą w każdym etapie rozwoju nowotworu indukowanego stanem zapalnym, natomiast komórki prozapalne mogą wnikać do guza nowotworu niepoprzedzonego występowaniem stanu zapalnego i wspomagać jego rozwój. Oprócz komórek nowotworowych i fibroblastów zasocjowanych z nowotworem, zdolne do wytwarzania cytokin prozapalnych są również komórki układu odpornościowego, śródbłonnki czy pericyty. Białka te, dzięki bezpośrednio wpływowi na angiogenezę nowotworową, proliferację oraz inwa-

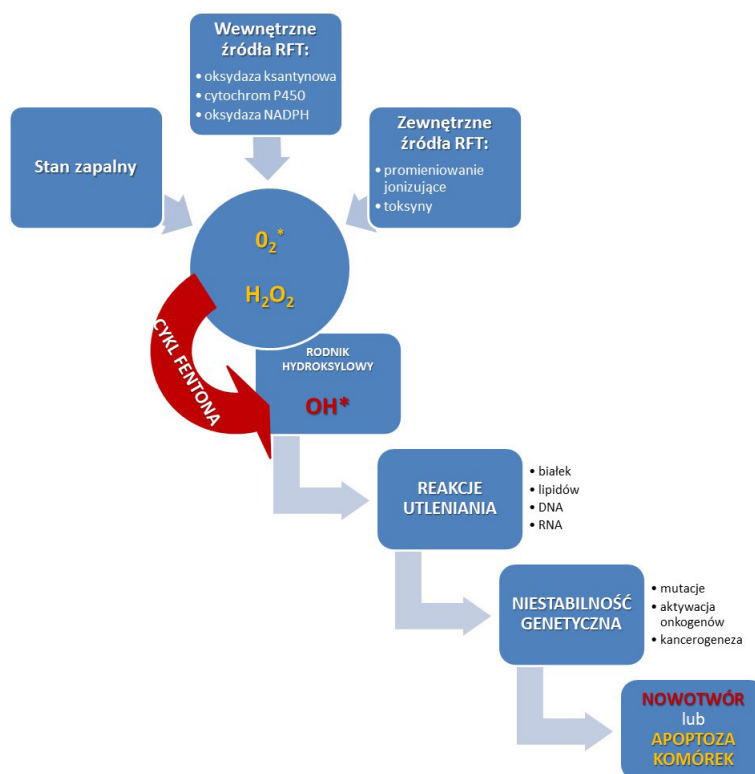
zję i przerzutowanie, mogą podtrzymywać rozwój nowotworów [4]. Komórki nowotworowe nabywają charakterystycznych dla komórek wrodzonego układu odpornościowego zdolności do produkcji cytokin oraz ekspresji funkcjonalnych receptorów Toll-podobnych [5,6,7]. Podczas odpowiedzi wrodzonego układu odpornościowego makrofagi M1 i M2 produkują cytokiny i ich receptory [8]. Makrofagi M1 są odpowiedzialne za produkcję cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , oraz receptora IL-1 typu I (IL-1RI), natomiast makrofagi M2 stymulują odpowiedź humoralną, przemodelowanie tkanki i angiogenezę przez produkcję cytokin przeciwzapalnych (IL-10, TGF- β) oraz hamują działanie IL-1 przez ekspresję IL-1RII, a także antagonisty receptora IL-1 (IL-1RA). Makrofagi M2 posiadają zdolność do przenikania do wnętrza większych guzów nowotworowych [9].

Jednym z czynników zwiększających ryzyko transformacji komórek prawidłowych w nowotworowe jest ogólnoustrojowy stan zapalny [10]. Mechanizm transformacji nowotworowej nie jest całkowicie znany, ale szczególną rolę przypisuje się zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, co zwiększa ilość reaktywnych form tlenu (RFT) i ich pochodnych, które uszkodzają składniki komórkowe. Wolne rodniki tlenowe i ich reaktywne pochodne powodują uszkodzenia DNA, a ich nadmierna ilość nasila proces transformacji nowotworowej w warunkach niewydolności enzymatycznych i nieenzymatycznych systemów antyoksydacyjnych [11]. IL-6 i CCL5 oraz powstały stan zapalny są głównymi czynnikami promującymi onkogenezę w komórkach jelita grubego przez indukcję mutacji onkogenu KRAS [12]. Wytwarzane przez limfocyty T oraz komórki szpikowe cytokiny prozapalne wywołują związany z guzem stan zapalny, który prowadzi do aktywacji szlaków sygnałowych NF- κ B oraz STAT3, co zwiększa przeżywalność i proliferację transformowanych nowotworowo komórek epitelium [3]. Jednocześnie z rozwojem choroby nowotworowej w organizmie współwystępują stany zapalne – kaskada cytokinowa, czyli uwalnianie pierwotnych i wtórnych mediatorów procesów zapalnych [3]. W warunkach równowagi wewnętrznej RFT są mediatorami kontrolującymi apoptozę. Zapewniają również prawidłowy przebieg reakcji zapalnej przez zwiększanie przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych. Stres oksydacyjny, powstały w guzach nowotworowych na skutek zaburzenia równowagi pro- i antyoksydacyjnej, zapoczątkowuje powstanie stanu zapalnego, który prowadzi do dalszego rozwoju choroby nowotworowej [7,8]. Wtórna produkcja RFT jest indukowana przez stan zapalny na drodze sprzężenia zwrotnego [15]. Na rycinie 1 przedstawiono egzo- i en-



dogenne źródła reaktywnych form tlenu i ich pochodnych w błonie śluzowej jelita grubego i prostaty, a także możliwe metaboliczne oraz mutagenne konsekwencje ich nadprodukcji. Zarówno zdrowe komórki, takie jak makrofagi oraz komórki macierzyste, jak i komórki nowotworowe guza pierwotnego wytwarzają znaczne ilości reaktywnych form tlenu [16]. Rola RFT w komórkach nowotworowych zależy od ich ilości. Niewielkie ilości RFT działają jako cząsteczki sygnałowe, indukując kancerogenezę oraz heterogeniczność, natomiast w dużych ilościach mogą działać jako modulatory nowotworu, wykazując genotoksyczny lub nawet proapoptyczny efekt w komórkach nowotworowych [17].

(VEGF), czynnik wzrostu hepatocytów (HGF) czy zasady czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF) [12,13,14, 15,16]. Białka te mogą indukować zmiany w fenotypie komórek nowotworowych, wpływając na proliferację, angiogenezę czy umożliwienie ucieczki spod nadzoru immunologicznego. Przewlekły proces zapalny i związany z nim podwyższony poziom cytokin prozapalnych jest jednym z czynników wpływających na rozwój i progresję nowotworów *in vivo* [23]. Wzrost stężenia cytokin prozapalnych u pacjentów z zaawansowanym nowotworem wiąże się ze zwiększonym bólem i wyczerpaniem, kacheksją, anoreksją, toksycznym efektem oraz opornością na leczenie [24].



Ryc. 1. Źródła reaktywnych form tlenu (RFT) i ich pochodnych w błonie śluzowej jelita grubego lub prostaty oraz możliwe konsekwencje metaboliczne. Endogennym źródłem RFT, np. anionorodnika nadadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$), mogą być oksydaza ksantynowa (XO), cytochrom p450, oksydazy NADPH. Rodnik hydroksylowy (OH^{\cdot}) powstaje na skutek rozpadu nadttlenku wodoru w obecności jonów żelaza (II) w wyniku reakcji Fentona. Toksyny z przewodu pokarmowego lub promieniowanie jonizujące zwiększają stężenie nadttlenku wodoru (H_2O_2) w komórkach. Najbardziej reaktywny rodnik hydroksylowy (OH^{\cdot}) utlenia grupy tiolowe białek lub zasady azotowe w DNA i RNA, prowadząc do mutacji w genach, aktywacji onkogenów lub/i kancerogenezy, czego konsekwencją może być transformacja nowotworowa prawidłowych komórek bądź ich śmierć (w wyniku aktywacji procesu apoptozy).

Fig. 1. Sources of reactive oxygen species (ROS) and their derivatives in the mucous membrane of colon or prostate and possible metabolic consequences. Endogenic source of reactive oxygen species i. e. superoxide radical anion ($O_2^{\cdot-}$) may be xanthine oxidase (XO), cytochrome p450, NADPH oxidases. Hydroxyl radical (OH^{\cdot}) is produced during Fenton reaction. Toxins from digestive system or ionizing radiation increase concentration of hydrogen superoxide (H_2O_2) in cells. Most reactive hydroxyl radical oxidizes thiol groups of proteins or nitrogenous bases in DNA and RNA what leads to mutations of genes, activation of oncogenes and/or carcinogenesis, what may result in malignant transformation of healthy cells or their death (after activation of apoptosis).

Komórki nowotworowe i mikrośrodowiska guza pierwotnego wydzielają działające para- i endokrynnie czynniki promujące rozwój nowotworu w warunkach *in vitro* i *in vivo* [18]. Do czynników tych zaliczają się m.in. cytokiny przeciwzapalne (IL-10), prozapalne (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń

IL-1 β

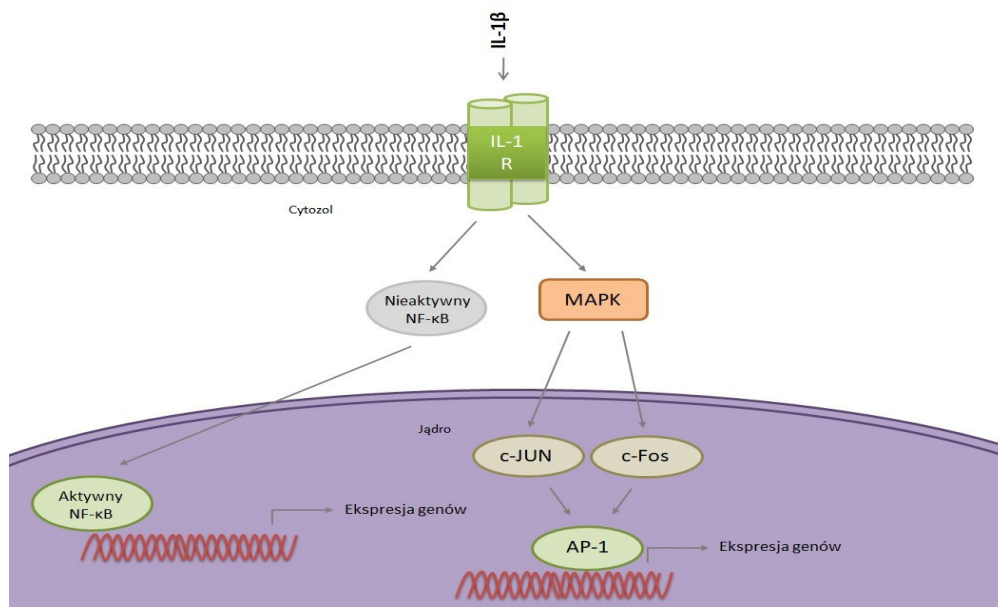
Interleukina-1 β (IL-1 β) jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 17,5 kD, należąca do rodziny interleukin-1. Aktywowane makrofagi wytwarzają pro-białko, które następnie, na drodze proteolitycznej degradacji z uży-



ciem kaspazy-1 (CASPI/ICE), jest przekształcane do aktywnej formy IL-1 β . Przyłączenie IL-1 β do receptora IL-1R aktywuje wtórne przekaźniki sygnału w komórce, takie jak kinazy ERK1/2, JNK oraz p38. IL-1 β jest regulatorem wpływającym na procesy apoptozy, różnicowania i proliferacji komórek układu odpornościowego. Badania naukowe wskazują na udział IL-1 β w procesie transformacji nowotworowej oraz progresji chorób nowotworowych, w tym jelita grubego [25]. Szlak sygnalizacyjny interleukiny-1 β przedstawiono na rycinie 2.

statystycznie zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór prostaty u nosicieli alleli IL1B-31 (rs1143627) lub IL1B-511 (rs16944) [35], natomiast wyniki późniejszych badań przeprowadzonych przez Yencilek i wsp. wskazują na zmniejszone ryzyko zachorowania na nowotwór prostaty u nosicieli tych alleli [34]. Istnieją również badania, w których nie zaobserwowano tej zależności [30,31].

Wpływ IL-1 β na proces przerzutowania do kości w modelu zwierzęcym został zbadany przez Liu i wsp. [38]. Wyciszenie ekspresji IL-1 β spowodowało znacz-



Ryc. 2. Szlak sygnalizacyjny interleukiny-1 β . IL-1 β powoduje aktywację szlaków sygnalizacyjnych kinaz aktywowanych mitogenami (MAPKs), tj. JNK, ERK1/2 i p38, a w efekcie ekspresję czynników transkrypcyjnych związanych ze stanem zapalnym i progresją nowotworową. W celu zachowania czytelności ryciny pominięto mediatory transbłonowe związane z receptorem.

Fig. 2. Interleukin-1 β signaling pathway. IL-1 β activates mitogen-activated protein kinase signaling pathways (MAPKs) i.e. JNK, ERK1/2, and p38, and consequently, the expression of transcription factors associated with inflammation and tumor progression. In order to maintain the readability of the figure, receptor-associated transmembrane mediators were omitted.

Podwyższone stężenie IL-1 β w surowicy pacjentów z pierwotnym lub wtórnym nowotworem prostaty stwierdzono w badaniach Saylor i wsp. [26]. Stężenie IL-1 β w surowicy pacjentów leczonych radioterapią rośnie z czasem i utrzymuje się na poziomie wyższym niż przed terapią, nawet po jej zakończeniu, i jest powiązane z jej skutecznością [27]. Stężenie IL-1 β może być niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii. Brak ekspresji IL-1 β w guzie i jego otoczeniu był związany z negatywnymi prognozami dotyczącymi przeżycia [28]. Może to wynikać z braku ekspresji IL-1 β w guzach nowotworowych o wysokim stopniu zaawansowania, w tym u pacjentów wykazujących kacheksję nowotworową [22,23].

Badania *in vivo* wykazały, że polimorfizm genów kodujących IL-1 β jest związany z ryzykiem zachorowania na nowotwór prostaty [24,25,26,27,28]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Xu i wsp. stwierdzono istotnie

ny spadek potencjału metastatycznego u myszy, którym wszczepiono komórki linii DU-145, PC3-ML i PC3-N. Wyciszenie ekspresji IL-1 β w komórkach linii PC3-ML o wysokim potencjale metastatycznym spowodowało znaczne zmniejszenie liczby przerzutów w porównaniu z komórkami wykazującymi ekspresję IL-1 β . Wymuszona nadekspresja IL-1 β w komórkach PC3-N o niskim potencjale metastatycznym prowadziła do zwiększenia przerzutów w porównaniu z komórkami o standardowej ekspresji. Egzogenne dodanie do hodowli IL-1 β spowodowało zmianę fenotypu komórek DU-145 z nietworzących przerzutów na komórki posiadające zdolność do metastazji.

Rekombinowana ludzka IL-1 β dodana do medium hodowlanego wyciszała ekspresję receptora androgenowego i prowadziła do wzrostu ekspresji białka p62 w komórkach ludzkiego raka prostaty linii LNCaP, C4-2 i MDA PCa 2a *in vitro* [39]. Białko p62 jest odpowiedzialne za ochronę komórki w warunkach stanu



zapalnego. Autorzy wskazują na potencjalną rolę IL-1 β w nowotworach androgenoniezależnych oraz jej wpływ na skuteczność leczenia. Z kolei badania Bouraoui i wsp. wykazały obniżoną żywotność komórek linii LNCaP oraz niższą ekspresję PSA po ekspozycji na IL-1 β [40]. W komórkach odnotowano podwyższony poziom ufosforylowanego NF- κ B, który mógł spowodować obniżenie ekspresji PSA. Wpływ IL-1 β na tworzenie przerzutów został również potwierdzony przez Schulze i wsp. [41]. IL-1 β indukuje ekspresję genów kodujących chemokiny w osteoblastach oraz zwiększa jego ekspresję przez stymulację fosforylacji białka p65 będącego podjednostką NF- κ B.

Rola IL-1 β w nowotworach jelita grubego została mniej poznana. Badania *in vivo* Ping i wsp. wykazały, że ekspresja IL-1 β jest wyższa w tkance nowotworowej jelita grubego niż zdrowej i dodatnio koreluje z NF- κ B [25]. Podwyższone stężenie IL-1 β w surowicy dodatnio korelowało z wyższym niż mediana poziomem białka C-reaktywnego (CRP) u pacjentów z nowotworem jelita grubego [42]. Badania te wskazują na użyteczność stężenia IL-1 β w surowicy jako jednego z markerów pomocniczych w diagnostyce nowotworu jelita grubego we wczesnym stadium u pacjentów o stężeniu CRP < 5 mg/L w surowicy. Stężenie IL-1 β w surowicy nie zmieniło się wraz ze stopniem zaawansowania nowotworu. Podobnie jak w przypadku nowotworu prostaty, polimorfizm genu kodującego IL-1 β ma wpływ na ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego. Badania Ito i wsp. wykazały, że heterozygoty IL-1B-511 i nosiciele T (tranzycja A -31C na T) charakteryzują się istotnie niższym ryzykiem zachorowania na nowotwór jelita grubego [43]. Genetycznie uwarunkowana wyższa aktywność IL-1 β ma związek ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór jelita grubego [44].

IL-6

Interleukina 6 (IL-6) jest glikoproteiną zbudowaną z 184 aminokwasów o łącznej masie cząsteczkowej 26 kDa. Charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem, przez co można ją traktować jako jeden z głównych czynników regulujących mechanizmy obronne organizmu. Najważniejszym zadaniem IL-6 jest udział w wywoływaniu reakcji zapalnej, odpowiedzi immunologicznej i krwiotworzeniu. Jest wytwarzana głównie przez limfocyty B i T oraz monocyty, ale także przez mioocyty, adipocyty, fibroblasty oraz komórki śródbłonkowe. Wykazano, że może być również wydzielana przez komórki mikrośrodowiska guza pierwotnego i działać przy tym jak autokryny czynnik sprzyjający rozwojowi nowotworu [45]. Sugeruje się również wytwarzanie IL-6 przez pozostałe komórki wchodzące w skład guza pierwotnego. Makrofagi mikrośrodowiska inwazyjnego guza pierwotnego, komórki stromalne, fibroblasty i śródbłonki wydzielają duże ilości IL-6, która parakrynnie wpływa na komórki nowotworowe guza *in situ* [46]. Udział IL-6 w progresji nowotworów różnych typów został udowodniony przede wszystkim przez me-

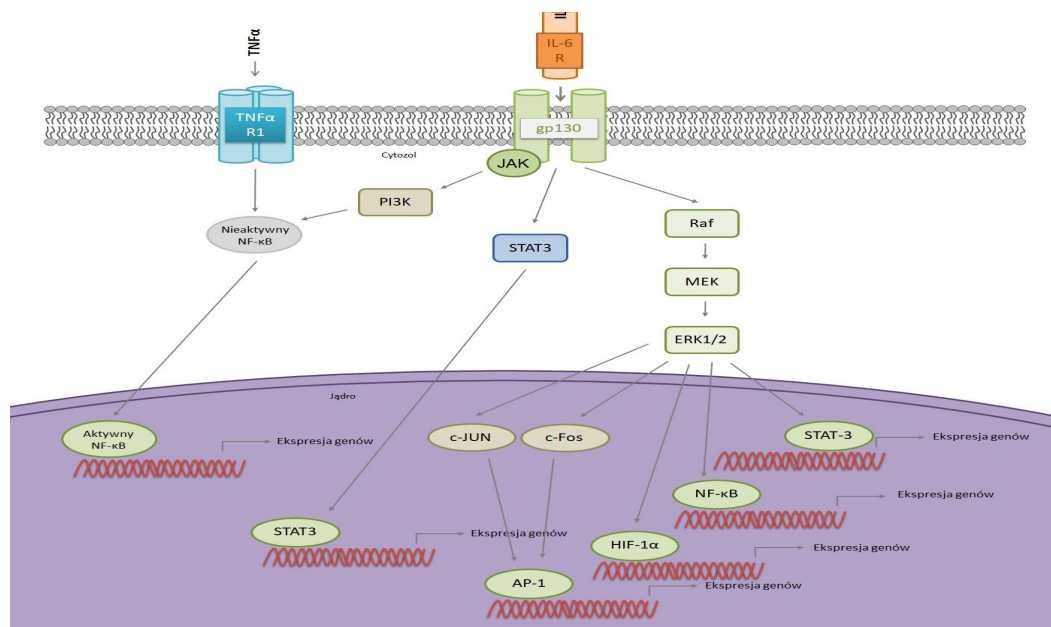
diację procesu proliferacji [45], angiogenezy [47] oraz nabywania chemooporności przez komórki nowotworowe. Wysokie stężenie IL-6 jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w wielu nowotworach, w tym przewodu pokarmowego (w tym raka jelita grubego) [45], raku piersi [48], czerniaku [49] i białaczkach [50]. Wyróżnia się dwa rodzaje szlaku aktywacyjnego IL-6 – klasyczny, występujący głównie w komórkach posiadających na powierzchni transbłonowy receptor IL-6R α , oraz trans u komórek zdolnych do ekspresji białka gp130 (IL-6R β). Szlak klasyczny działa przeciwzapalnie i uczestniczy w regeneracji tkanek, natomiast trans wspomaga powstawanie stanu zapalnego i bierze udział w progresji takich chorób, jak nowotwór czy sepsa [51]. W szlaku trans IL-6 wiąże się z wolnym sIL-6R, a następnie jako kompleks aktywuje gp130 auto- lub parakrynnie. Powinowactwo IL-6 do sIL-6R w szlaku trans i receptora transbłonowego jest zbliżone. Inhibicja szlaku trans zachodzi tylko przez przyłączenie się rozpuszczalnej formy gp130 (sgp130) do kompleksu IL-6+sIL-6R, co uniemożliwia mu przyłączenie się do transbłonowego gp130. Podwyższone stężenie sgp130 występuje w przypadku stanu zapalnego i nowotworu [52]. Przyłączenie kompleksu IL-6+sIL-6R do gp130 aktywuje kinazę JAK. Transdukcja sygnału cytokinowego aktywuje białko STAT3, które zwiększa ryzyko transformacji nowotworowej komórki przez zwiększenie ekspresji genów kodujących białka antyapoptotyczne (Bcl-xL), proangiogenne (VEGF) oraz onkogen *c-myc* [53]. Prozapalne właściwości IL-6 sprawiają, że jest ona odpowiedzialna za kacheksję nowotworową, gorączkę, redukcję masy ciała i inne objawy związane z progresją nowotworu. Rycina 3 przedstawia szlak sygnalizacyjny interleukiny-6 i TNF- α .

Stężenie IL-6 w surowicy pacjentów z nowotworem prostaty jest wyższe niż u zdrowych i koreluje ze skalą Gleasona [54]. Badania Milicevic i wsp. wykazały brak istotnej różnicy w stężeniu IL-6 w surowicy pacjentów z nowotworem prostaty, śródnabłonkową neoplazją stercza, łagodnym przerostem prostaty oraz zapaleniem gruczołu krokowego [55]. Michalaki i wsp. wykazali wyższe stężenie IL-6 w surowicy pacjentów z przerzutującym nowotworem prostaty niż zlokalizowanym [56], natomiast Milicevic i wsp. wykazali różnicę w stężeniu IL-6 w surowicy u pacjentów ze słabo i średnio zróżnicowanym nowotworem prostaty i wskazują na wartość IL-6 jako potencjalnego markera słabo zróżnicowanego raka prostaty [55]. Stężenie IL-6 w surowicy pacjentów może być również czynnikiem prognostycznym. Badania George i wsp. na grupie pacjentów z androgenoniezależnym nowotworem prostaty wykazały, że mediana czasu przeżycia pacjentów ze stężeniem IL-6 w surowicy równym lub mniejszym niż jego mediana wynosiła 19 miesięcy, natomiast u pacjentów ze stężeniem wyższym niż jego mediana 11 miesięcy [57]. Metaanaliza wykazała, że polimorfizm genu rs1800795 kodującego IL-6 nie ma związku z ryzykiem zachorowania na nowotwór prostaty, natomiast w populacji afroamerykańskiej ryzyko było wyższe u nosicieli alleli CC niż u GG i GG+GC [58].



Badania *in vitro* Wu i wsp. wykazały, że androgenoniezależne komórki mysiego nowotworu prostaty linii TRAMP-HR miały wyższą ekspresję IL-6 niż zwykłe komórki raka prostaty linii TRAMP-C1 [59]. Wyższa ekspresja IL-6 korelowała ze zwiększoną odpornością na promieniowanie, a inhibicja IL-6 podnosiła wrażliwość na promieniowanie, a także zwiększała ilość białka p53, ilości reaktywnych form tlenu i uszkodzeń DNA spowodowanych ekspozycją na promieniowanie. Inhibicja IL-6 u myszy transfekowanych komórkami linii TRAMP-C1 oraz TRAMP-HR i naświetlonych subletalną dawką promieniowania redukowała angiogenezę, liczbę komórek progenitorowych szpiku i obniżała zdolność guza do ponownego wzrostu. Dane dotyczące różnic stężenia IL-6 w surowicy pacjentów zdrowych i chorych na raka jelita grubego są niejednoznaczne – badania Coskun i wsp. nie wykazały różnicy [60]. W badaniach Lu i wsp. oraz Bartsch i wsp. stwierdzono wyższe stężenie IL-6 u pacjentów z nowotworem jelita grubego niż u zdrowych, a wyższa ekspresja IL-6 była związana z większym ryzykiem nawrotu choroby [61], a także wyższym stężeniem czynnika martwicy guza (TNF- α) i białka C-reaktywnego [62]. Badania Thomsen i wsp. wykazały niezależną prognostyczną wartość stężenia IL-6 w surowicy pacjentów chorych na przerzutujący nowotwór jelita grubego [63]. Wyższe stężenie IL-6 było związane z krótszym czasem przeżycia w porównaniu z pacjentami z niższym stężeniem tej cytokiny [55,56], w tym również z zaawansowanym lub przerzutującym nowotworem oraz opornością guza na chemioterapię wspomaganą bewacyzumabem [65]. Metaanaliza wykonana przez

Kakourou i wsp. wykazała średnią korelację pomiędzy stężeniem IL-6 w surowicy pacjentów a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego [66], natomiast w badaniach Xu i wsp. potwierdzono diagnostyczną oraz prognostyczną przydatność IL-6 u pacjentów chorych na raka jelita grubego [67]. Podwyższone stężenie IL-6 w surowicy ma również związek z wyższym ryzykiem powstania polipów jelita grubego [60,61], nie będąc jednocześnie biomarkerem ich występowania [68]. Metaanaliza Zhou i wsp. nie wykazała związku stężenia IL-6 w surowicy z ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego [70]. Najnowsze badania pokazują próby wykorzystania przeciwciał anti-IL-6 skierowanych przeciwko tej cytokinie lub przeciwciał anti-IL-6R skierowanych przeciwko jej receptorom [50]. Paterson i wsp. wykazali korelację między stężeniem IL-6 w surowicy krwi a nasileniem kacheksji nowotworowej u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami przewodu pokarmowego i płuca [71]. Zwiększone stężenie tej cytokiny było wynikiem jej sekrecji przez komórki nowotworowe i przyczyniało się do nasilenia autofagii komórek mięśniowych i utraty beztłuszczowej masy ciała pacjentów znajdujących się w zaawansowanym stadium nowotworu. W badaniach Dimitriu i wsp. stwierdzono, że objawy kacheksji są przyczyną przedwczesnego zgonu ponad 20% pacjentów z chorobą nowotworową. To sprawia, że terapia z użyciem przeciwciał blokujących IL-6 może pozytywnie wpłynąć na czas przeżycia pacjentów chorych na nowotwór [72]. Badania *in vitro* wykazały ekspresję IL-6 i jej receptora (IL-6R) w komórkach nowotworu jelita grubego linii HT29 oraz SW480 [73]. Znany jest również związek



Ryc. 3. Szlak sygnalizacyjny interleukiny-6 i TNF α . Rycina przedstawia szlak trans, w którym IL-6 łączy się z sIL-6R, a następnie kompleks ten powoduje dimeryzację gp130. Przyłączenie IL-6 do błony komórkowej aktywuje kinazę typu JAK i powoduje aktywację szlaków sygnalizacyjnych czynników transkrypcyjnych i ekspresji zależnych od nich genów. W celu zachowania czytelności ryciny pominięto mediatory transbłonowe związane z receptorem.

Fig. 3. Interleukin-6 and TNF α signaling pathway. The figure shows the trans pathway in which IL-6 binds with sIL-6R and then this complex causes gp130 dimerisation. Attachment of IL-6 to the cell membrane activates JAK-type kinase and activates transcription factor signaling pathway and expression of their dependent genes. In order to maintain the readability of the figure, receptor-associated transmembrane mediators were omitted.



stężenia IL-6 oraz antygenu karcynoembrionalnego (CEA), jednego z najlepiej poznanych antygenów związanych z guzem nowotworowym. Badania Holmera i wsp. wykazały nieduże zwiększenie ilości CEA przez klasyczny szlak sygnałowy IL-6 oraz znaczny wzrost CEA przez szlak sygnałowy trans IL-6, co wskazuje na udział IL-6 w progresji nowotworu jelita grubego oraz możliwość zastosowania jej inhibitora w terapii przeciwnowotworowej.

TNF- α

TNF- α (kacheksyna, z ang. *tumor necrosis factor*) jest glikoproteiną złożoną ze 182 aminokwasów, będącą wynikiem potranslacyjnej modyfikacji 212-aminokwasowego polipeptydu, oraz czynnikiem martwicy nowotworu związanym z procesem zapalnym. Kacheksyna jest produkowana głównie przez makrofagi, w tym zasocjowane z nowotworem, i aktywne monocyty, ale także w mniejszej ilości przez takie komórki, jak fibroblasty, mastocyty, adipocyty, keratynocyty i limfocyty [74]. Kacheksyna oddziałuje na komórki, łącząc się z transbłonowym receptorem TNF-R1 lub TNF-R2. Przyłączenie TNF- α stymuluje produkcję i uwalnianie cytokin, a przez kaskadę kwasu arachidonowego prowadzi do zwiększenia ilości wewnątrzkomórkowych wolnych rodników tlenowych i apoptozy komórki nowotworowej. Część receptorów TNF należy do podrodziny tzw. receptorów śmierci, odpowiedzialnych za moderowanie zewnętrznego szlaku sygnałowego śmierci komórki. W wewnątrzkomórkowych regionach receptorów śmierci znajdują się domeny śmierci, w których umiejscowione są kompleksy sygnałowe aktywujące kaspazę-8 oraz NF- κ B [75]. Przyłączenie receptora śmierci TNF-R1 do związanych z nim receptorów prowadzi do stworzenia dwóch kompleksów [76]. Pierwszy kompleks, znajdujący się na błonie cytoplazmatycznej, składa się z TNF-R1, adaptera TRADD, kinazy RIP1 oraz TRAF2 i aktywuje NF- κ B. Drugi, cytoplazmatyczny kompleks powstaje po przyłączeniu TRADD i RIP1 do FADD i kaspazy-8. Aktywacja NF- κ B prowadzi do przetrwania komórki, natomiast aktywacja kaspazy-8 do śmierci. Dodatkowo czynnik ten oddziałuje na wątrobę, skutkując zwiększeniem produkcji białek ostrej fazy (CRP), zwiększeniem insulinooporności tkanek i zintensyfikowaniem fagocytozy [77]. Aktywacja receptora serotoniny 5-HT_{2A} powoduje zahamowanie wydzielania TNF- α i może blokować proces zapalny nawet kilka godzin po nagłym jego zainicjowaniu [78]. Szlak aktywacyjny TNF- α przedstawiono na rycinie 3.

Podwyższona ekspresja TNF- α w guzie raka prostaty istotnie koreluje z negatywnymi prognozami dotyczącymi przeżycia pacjenta, a ekspresja TNF- α jest czynnikiem prognostycznym [28]. Podwyższone stężenie TNF- α w surowicy krwi mężczyzn chorych na przerzutujący nowotwór prostaty i rozpoczynających terapię hormonalną jest związane z szybszym rozwojem nowotworu opornego na kastrację oraz gorszymi prognozami [79]. Badania *in vitro* Lei i wsp. wykazały, że hipoksja indukuje autokrynną aktywację TNF- α w ko-

mórkach raka prostaty PC3, który razem z czynnikiem indukowanym hipoksją 1 (HIF-1 α) stabilizuje Snail, białko odpowiedzialne za przejście epitelialno-mezenchymalne [80]. Proces ten zwiększa inwazyjność komórek oraz moduluje ekspresję genów związanych z metastazją.

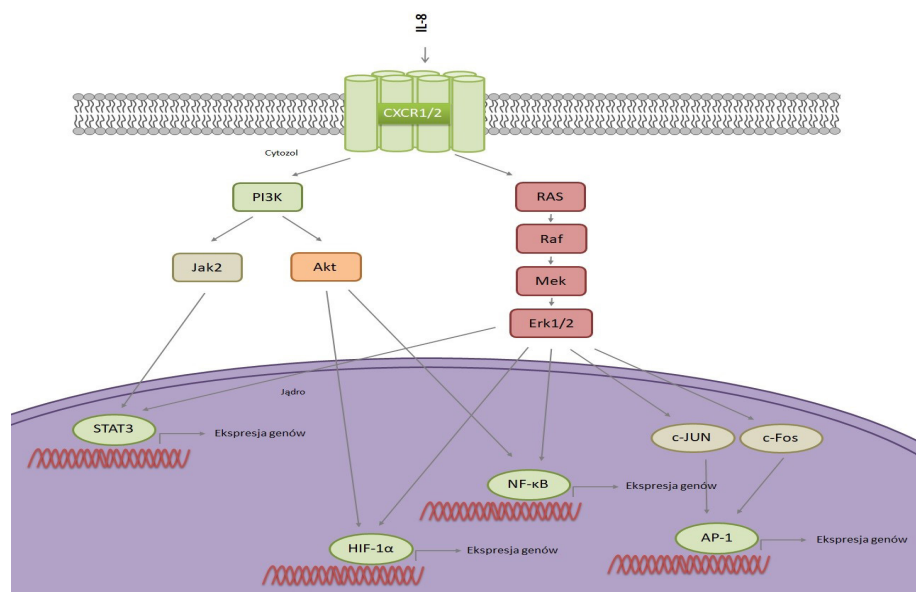
Badania Coskun i wsp. wykazały istotnie niższe stężenie TNF- α u pacjentów z rakiem jelita grubego niż u zdrowych [60], natomiast w badaniach Vicente i wsp. nie stwierdzono różnicy w stężeniu TNF- α w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego i kontrolą [81]. Autorzy wykazali jednak istotną różnicę między pacjentami z nowotworem w stadiach I–II a stadiach II–IV. Li i wsp. wskazują na wzrost ryzyka formowania przerzutów odległych u pacjentów z rakiem odbytnicy posiadających mutację w genie kodującym cytokinę TNF- α – 308 (substytucja G > A) [82]. W metaanalizie Miao i wsp. nie stwierdzono związku między polimorfizmem genu kodującego TNF- α a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego [83], natomiast w badaniach Joshi i Lee zaobserwowano brak korelacji między stężeniem TNF- α w surowicy i ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego [84].

IL-8

IL-8 (CXCL8) jest cytokiną wytwarzaną głównie przez neutrofile, limfocyty T, komórki śródbłonkowe oraz monocyty. Wiąże się z transbłonowym receptorem (CXCR1/2), a na skutek transdukcji sygnału następuje aktywacja wewnątrzkomórkowych kinaz białkowych PI3K lub kinaz aktywowanych mitogenami (MAPKs), białek Raf, Ras oraz kinazy ERK1/2.

W zależności od drogi sygnałowej w transdukcji sygnału mogą zostać aktywowane różne czynniki transkrypcyjne, m.in. HIF-1 α , STAT-3, NF- κ B, AP-1, których efektem może być zwiększenie ekspresji białek odpowiedzialnych za indukcję stanu zapalnego lub progresję nowotworową. Wysokie stężenie IL-8 jest związane z rozwojem nowotworu i wpływa na progresję choroby. Cytokina ta umożliwia nabycie przez komórki nowotworowe fenotypu inwazyjnego, przez co komórki guza pierwotnego uzyskują zdolność do aktywnego ruchu i migracji do odległych tkanek oraz narządów [76,77]. Ekspresja IL-8 w komórkach nowotworowych koreluje dodatkowo z angiogenezą, wzrostem guza i metastazją w wielu ksenograficznych i ortotopicznych modelach *in vivo* [87]. Dodatkowo, ekspresja tej cytokiny jest łączona z angiogenezą, regulacją aktywności transkrypcyjnej, transformacją do nowotworu androgenoniezależnego i oporności na chemioterapię [88]. Szlak sygnałowy interleukiny-8 przedstawiono na rycinie 4.

Michalaki i wsp. zaobserwowali wyższy poziom TNF- α w surowicy pacjentów z przerzutującym nowotworem prostaty niż zlokalizowanym [56]. Wyższe stężenie IL-8 występuje w surowicy pacjentów z łagodnym przerostem oraz nowotworem prostaty, w tym również w przypadku przerzutów do kości [80,81]. W swoich badaniach Dehghani i wsp. nie stwierdzili różnicy w stężeniu IL-8 w surowicy pacjentów z nowotworem i łagodnym przerostem prostaty [91]. Najwyższe stężenie



Ryc. 4. Szlak sygnalizacyjny interleukiny-8. Przyłączenie IL-8 do receptora CXCR1/2 powoduje aktywację kaskad sygnalowych aktywujących ekspresję czynników transkrypcyjnych (HIF-1 α , STAT-3, NF- κ B), które z kolei aktywują geny związane z indukcją stanu zapalnego i progresją nowotworową. W celu zachowania czytelności ryciny pominięto mediatory transbłonowe związane z receptorem.

Fig. 4. Interleukin-8 signaling pathway. Attachment of IL-8 to the receptor CXCR1/2 activates signal cascades that activate expression of transcription factors (HIF-1 α , STAT-3, NF- κ B) which in turn activate genes associated with inflammation induction and tumor progression. In order to maintain the readability of the figure, receptor-associated transmembrane mediators were omitted.

notuje się u pacjentów z nowotworem opornym na kastrację. Jego podwyższona wartość w surowicy pacjentów z nowotworem prostaty jest związana z krótszym czasem powstania guza opornego na kastrację oraz czasem przeżycia [79]. Wyższe stężenie IL-8 występuje we krwi pacjentów poddanych hormonalnemu leczeniu raka prostaty [26]. W biopsjach pobranych od pacjentów stwierdzono ekspresję IL-8 w cytoplazmie, a wzrost ekspresji korelował ze stopniem rozwoju guza oraz gęstością naczyń krwionośnych [92]. Obecność IL-8 w tkance guza może być czynnikiem prognostycznym do wczesnego rozwoju nowotworu, jednak jego przydatność jest dyskusyjna, ponieważ wymaga pobrania wycinka od pacjenta [93]. Wyciszenie ekspresji IL-8 za pomocą siRNA prowadziło do regresji guza nowotworowego przez inhibicję angiogenezy u myszy inokulowanych komórkami nowotworu prostaty [90]. Autorzy użyli komórek linii PC3-M i PC3-MM2 o agresywnym fenotypie i dużym potencjale przerzutowania. Badania Neveu i wsp. wykazały, że ekspresja IL-8 w zdrowej tkance prostaty różni się pomiędzy pacjentami, a podwyższone stężenie tej cytokiny może prowadzić do kancerogenezy i silnie koreluje z agresywnością nowotworu [94]. Aktywacja szlaku NF- κ B przez białko RelB prowadzi do wzrostu ekspresji IL-8 przy jednoczesnym spadku ekspresji PSA w komórkach raka prostaty linii LNCaP i PC3 *in vitro* [95]. Wysoki poziom IL-8 występuje w androgenoniezależnych komórkach linii PC3, natomiast niski w androgenozależnych LNCaP. Odwrotna zależność występuje

dla PSA. Xu i wsp. wykazali, że zwiększenie poziomu IL-8 z jednoczesnym spadkiem poziomu PSA wiąże się ze zwiększoną złośliwością komórek raka prostaty [96]. Obniżenie poziomu wewnątrzkomórkowego cynku powoduje aktywację szlaku NF- κ B oraz zwiększenie ekspresji IL-8 i IL-6 w komórkach androgenoniezależnego raka prostaty linii PC-3 oraz DU-145 [97]. Poziom IL-8 ma wpływ na prozapalną chemokinę CXCR7, której stężenie jest podwyższone w wielu nowotworach, oraz zwiększa proliferację i wzrost komórek raka prostaty *in vitro* [98]. Stężenie IL-8 oraz jej receptorów CXCR1 oraz CXCR2 rośnie w warunkach hipoksji, zwiększając się wraz z każdym kolejnym pasażem komórek *in vitro* [99].

Analiza zmian ekspresji mRNA kodującego IL-8 wykazała zwiększenie ekspresji w łagodnych polipach jelita grubego w porównaniu ze zdrową tkanką oraz dalszy wzrost w guzie raka [100]. Barwienie immunohistochemiczne wykazało ekspresję IL-8 w makrofagach, limfocytach i miofibroblastach obecnych w tkance guza. Autorzy stwierdzili również koekspresję receptorów IL-8 (IL-8RA i IL-8RB) oraz związanego z charakterystycznymi dla guza mikronaczyniami, białka CD34 w guzach i polipach. Wyniki te wskazują na ważną rolę aktywnego szlaku IL-8 jako czynnika regulującego progresję polipów i przejście polip-rak. Badania Lu i wsp. wykazały wyższe stężenie IL-8 u pacjentów chorych na raka jelita grubego niż u zdrowych, a wysoka ekspresja IL-8 była związana z większym ryzykiem nawrotu choroby [61]. Niższe stężenie IL-8 w surowi-



cy pacjentów chorych na raka jelita grubego i przyjmujących bewacyzumab wiąże się z dłuższym czasem przeżycia bez progresji oraz czasem przeżycia [92,93]. Polimorfizm genu kodującego IL-8 ma wpływ na skuteczność terapii bewacyzumabem – nosiciele alleli c.-251TA oraz c.-251AA charakteryzowali się krótszym czasem przeżycia bez progresji oraz czasem przeżycia niż nosiciele c.-251TT. U nosicieli allelu c.-251AA stwierdzono również wyższe stężenie IL-8 w surowicy. Uzyskane wyniki wskazują na potencjalną użyteczność polimorfizmu pojedynczego nukleotydu jako markera predykcyjnego skuteczności bewacyzumabu. Metaanalizy wykazały korelację wysokiego poziomu IL-8 z zaawansowanym stadium raka, przerzutami do węzłów chłonnych i wątroby oraz wskazują na możliwość zastosowania IL-8 jako biomarkera raka jelita grubego i wskaźnika prognostycznego [94,95]. W badaniach *in vitro* stwierdzono endogenną, stałą produkcję IL-8 w komórkach nowotworu jelita grubego [105].

Tabela I przedstawia spis genów docelowych, których ekspresja jest aktywowana przez odpowiednie czynniki transkrypcyjne (TFs) indukowane cytokinami prozapalnymi.

PODSUMOWANIE

Cytokiny prozapalne biorą udział w powstawaniu i rozwoju nowotworów. Mają również wpływ na obniżenie komfortu pacjentów chorych na nowotwory przez zwiększenie zmęczenia oraz bólu, indukowanie toksyczności oraz oporności na leczenie, potęgują rozwój kacheksji i anoreksji. Dalsza nadprodukcja cytokin prozapalnych jest łączona z ryzykiem nawrotu i dalszego rozwoju choroby, głównie przez wywoływanie oporności na chemioterapię. W surowicy pacjentów ze zdiagnozowanymi nowotworami prostaty lub jelita grubego stwierdzono podwyższone stężenia prozapalnych interleukin IL-1 β , IL-6 oraz IL-8, co sprawia, że mogą one być markerami diagnostycznymi występowania nowotworu oraz stopnia jego zaawansowania, a także markerami prognostycznymi czasu wolnego od wznowy choroby oraz całkowitego czasu przeżycia. Lepsze zrozumienie wpływu cytokin prozapalnych na powstawanie i rozwój nowotworów może przyczynić się do zwiększenia wykrywalności nowotworów oraz opracowania skuteczniejszej antycytokinowej terapii przeciwnowotworowej, w tym również dającej lepsze rezultaty w leczeniu kacheksji.

Tabela I. Czynniki transkrypcyjne (TFs) związane z transdukcją sygnału cytokin prozapalnych oraz geny docelowe, których ekspresja determinuje określony proces związany ze stanem zapalnym lub progresją nowotworów

Table I. Transcription factors (TFs) associated with signal transduction of pro-inflammatory cytokines and target genes whose expression determines a specific process associated with inflammation or tumor progression

Czynnik transkrypcyjny (TFs)	Gen targetowy/proces
NF- κ B	(+) HO-1, COX-2, iNOS/stres oksydacyjny (+) TNF- α , IL-6, IL-8 /stan zapalny
NF- κ B / STAT-3 via RFT	(+) MnSOD, CAT, GPx/efekt antyoksydacyjny
STAT-3	(+) VEGF, MMPs/angiogeneza, inwazyjny wzrost (EMT) (+) bcl-2, bcl-xL/antyapoptoza
AP-1	(+) HO-1, endotelina-1, PAI-1/angiogeneza, przeżycie, inwazja, przerzutowanie (+) TNF- α , IL-6, IL-8/stan zapalny
HIF-1 α	(+) VEGF, endogлина, PA-1 (angiogeneza), CXCR4 (metastaza), IGF-1 (prolifercja)

(+) zwiększenie ekspresji; Skróty: HO-1 – oksygenaza hemowa-1; COX-2 – cyklooksigenaza-2, iNOS – indukowana syntaza tlenu azotu, MnSOD – manganozależna dysmutaza ponadtlenkowa, CAT – katalaza; GPx – peroksydaza glutationu; VEGF – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; MMPs – metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej; EMT – przejście epitelialno-mezenchymalne; PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu-1; IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu-1.

Author's contribution

Study design – M. Fryczkowski, K. Żwirski-Korczala
 Manuscript preparation – M. Fryczkowski, T. Hejmo, M. Buldak, M. Stachowska
 Manuscript preparation – M. Fryczkowski, T. Hejmo, M. Buldak, M. Stachowska
 Literature research – M. Fryczkowski, T. Hejmo, M. Buldak, M. Stachowska, J. Rokicka



PIŚMIENICTWO

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>. Published 2013, online [Dostęp: 25.05.2019].
2. Zhong Z., Sanchez-Lopez E., Karin M. Autophagy, Inflammation, and Immunity: A Troika Governing Cancer and Its Treatment. *Cell*. 2016; 166(2): 288–298, doi: 10.1016/j.cell.2016.05.051.
3. Wang K., Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. In: *Immunotherapy of Cancer*. 128. 1st ed. Elsevier Inc. 2015: 173–196, doi: 10.1016/bs.acr.2015.04.014.
4. Atrekhany K.N., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A., Grivennikov S.I., Kuprash D.V. Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory microenvironment. *Pharmacol. Ther.* 2016; 168: 98–112, doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.011
5. Jego G., Bataille R., Geffroy-Luseau A., Descamps G., Pellat-Deceunynck C. Pathogen-associated molecular patterns are growth and survival factors for human myeloma cells through Toll-like receptors. *Leukemia* 2006; 20(6): 1130–1137, doi: 10.1038/sj.leu.2404226.
6. He W., Liu Q., Wang L., Chen W., Li N., Cao X. TLR4 signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance. *Mol. Immunol.* 2007; 44(11): 2850–2859, doi: 10.1016/j.molimm.2007.01.022.
7. Kelly M.G., Alvero A.B., Chen R., Silasi D.A., Abrahams V.M., Chan S., Visintin I., Rutherford T., Mor G. TLR-4 Signaling Promotes Tumor Growth and Paclitaxel Chemoresistance in Ovarian Cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(7): 3859–3868, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3948.
8. 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): 1–9, doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.07.004.
9. Balkwill F., Charles K.A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell*. 2005; 7(3): 211–217, doi: 10.1016/j.ccr.2005.02.013.
10. Munn L.L. Cancer and inflammation. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2017; 9(2): e1370, doi: 10.1002/wsbm.1370.
11. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860–867, doi: 10.1038/nature01322.
12. Kitajima S., Thummalapalli R., Barbic D.A. Inflammation as a driver and vulnerability of KRAS mediated oncogenesis. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2016; 58(617): 127–135, doi: 10.1016/j.semdb.2016.06.009.
13. Zablocka A., Janusz M. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postępy Hig. Med. Dośw. (online)* 2008; 62: 118–124.
14. Poillet-Perez L., Despouy G., Delage-Mourroux R., Boyer-Guittaut M. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy. *Redox Biol.* 2015; 4: 184–192, doi: 10.1016/j.redox.2014.12.003.
15. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49(11): 1603–1616, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.
16. Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett.* 2017; 387: 95–105, doi: 10.1016/j.canlet.2016.03.042.
17. de Sá Junior P.L., Câmara D.A.D., Porcacchia A.S., Fonseca P.M., Jorge S.D., Araldi R.P., Ferreira A.K. The Roles of ROS in Cancer Heterogeneity and Therapy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 1–12, doi: 10.1155/2017/2467940.
18. Bhattacharya R., Fan F., Wang R., Ye X., Xia L., Boulbes D., Ellis L.M. Intracrine VEGF signalling mediates colorectal cancer cell migration and invasion. *Br. J. Cancer.* 2017; 117(6): 848–855, doi: 10.1038/bjc.2017.238.
19. Sun Y., Liu W., Ma G., Gao D.W., Jiang Y.Z., Liu Q., Du J.J. Expression of HGF and Met in Human Tissues of Colorectal Cancers: Biological and Clinical Implications for Synchronous Liver Metastasis. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10(5): 548–559, doi: 10.7150/ijms.5191.
20. Hartmann S., Bholra N.E., Grandis J.R. HGF/Met Signaling in Head and Neck Cancer: Impact on the Tumor Microenvironment. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22(16): 4005–4013, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0951.
21. Yi Y., Zeng S., Wang Z., Wu M., Ma Y., Ye X., Zhang B., Liu H. Cancer-associated fibroblasts promote epithelial-mesenchymal transition and EGFR-TKI resistance of non-small cell lung cancers via HGF/IGF-1/ANXA2 signaling. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018; 1864(3): 793–803, doi: 10.1016/j.bbdis.2017.12.021.
22. Dmitrieva O.S., Shilovskiy I.P., Khaïtov M.R., Grivennikov S.I. Interleukins 1 and 6 as main mediators of inflammation and cancer. *Biochem.* 2016; 81(2): 80–90, doi: 10.1134/S0006297916020024.
23. Yoshizumi M., Nakamura T., Kato M., Ishioka T., Kozawa K., Wakamatsu K., Kimura H. Release of cytokines/chemokines and cell death in UVB-irradiated human keratinocytes, HaCaT. *Cell Biol. Int.* 2008; 32(11): 1405–1411, doi: 10.1016/j.cellbi.2008.08.011.
24. Seruga B., Zhang H., Bernstein L.J., Tannock I.F. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2008; 8(11): 887–899, doi: 10.1038/nrc2507.
25. Hai Ping P., Feng Bo T., Li L., Nan Hui Y., Hong Z. IL-1 β /NF- κ B signaling promotes colorectal cancer cell growth through miR-181a/PDEN axis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016; 604: 20–26, doi: 10.1016/j.abb.2016.06.001.
26. Saylor P.J., Kozak K.R., Smith M.R., Ancukiewicz M.A., Efsthathiou J.A., Zietman A.L., Jain R.K., Duda D.G. Changes in Biomarkers of Inflammation and Angiogenesis During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Oncologist.* 2012; 17(2): 212–219, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0321.
27. Sepah S.C., Bower J.E. Positive affect and inflammation during radiation treatment for breast and prostate cancer. *Brain Behav. Immun.* 2009; 23(8): 1068–1072, doi: 10.1016/j.bbi.2009.06.149.
28. Rodríguez-Berriguete G., Sánchez-Espiriđón B., Cansino J.R., Olmedilla G., Martínez-Onsurbe P., Sánchez-Chapado M., Paniagua R., Fraile B., Royuela M. Clinical significance of both tumor and stromal expression of components of the IL-1 and TNF- α signaling pathways in prostate cancer. *Cytokine.* 2013; 64(2): 555–563, doi: 10.1016/j.cyto.2013.09.003.
29. Pfizenmaier J., Vessella R., Higano C.S., Noteboom J.L., Wallace D., Corey E. Elevation of cytokine levels in cachectic patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 97(5): 1211–1216, doi: 10.1002/cncr.11178.
30. Ricote M., García-Tuñón I., Bethencourt F.R., Fraile B., Paniagua R., Royuela M. Interleukin-1 (IL-1 α and IL-1 β) and its receptors (IL-1RI, IL-1RII, and IL-1RA) in prostate carcinoma. *Cancer* 2004; 100(7): 1388–1396, doi: 10.1002/cncr.20142.
31. McCarron S.L., Edwards S., Evans P.R., Gibbs R., Dearnaley D.P., Dowe A., Southgate C., Easton D.F., Eeles R.A., Howell W.M. Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. *Cancer Res.* 2002; 62(12): 3369–3372, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12067976>.
32. Zabaleta J., Lin H.Y., Sierra R.A., Hall M.C., Clark P.E., Sartor O.A., Hu J.J., Ochoa A.C. Interactions of cytokine gene polymorphisms in prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2008; 29(3): 573–578, doi: 10.1093/carcin/bgm277.
33. Zhang J., Dhakal I.B., Lang N.P., Kadlubar F.F. Polymorphisms in inflammatory genes, plasma antioxidants, and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2010; 21(9): 1437–1444, doi: 10.1007/s10552-010-9571-0.
34. Yencilek F., Yildirim A., Yilmaz S.G., Altinkilic E.M., Dalan A.B., Bastug Y., Isbir T. Investigation of Interleukin-1 β Polymorphisms in Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35(11): 6057–6061, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26504029>.
35. Xu H., Ding Q., Jiang H. Genetic Polymorphism of Interleukin-1A (IL-1A), IL-1B, and IL-1 Receptor Antagonist (IL-1RN) and Prostate Cancer Risk. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014; 15(20): 8741–8747, doi:10.7314/APJCP.2014.15.20.8741.
36. Horvat V., Mandić S., Marci S., Mrčela M., Galić J. Association of IL-1 β and IL-10 Polymorphisms with Prostate Cancer Risk and Grade of Disease in Eastern Croatian Population. *Coll. Antropol.* 2015; 39(2): 393–400, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753456>.
37. Michaud D.S., Daugherty S.E., Berndt S.L., Platz E.A., Yeager M., Crawford E.D., Hsing A., Huang W.Y., Hayes R.B. Genetic Polymorphisms of Interleukin-1B (IL-1B), IL-6, IL-8, and IL-10 and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(8): 4525–4530, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3987.
38. Liu Q., Russell M.R., Shahriari K., Jernigan D.L., Lioni M.I., Garcia F.U., Fatatis A. Interleukin-1B Promotes Skeletal Colonization and Progression of Metastatic Prostate Cancer Cells with Neuroendocrine Features. *Cancer Res.* 2013; 73(11): 3297–3305, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3970.
39. Chang M.A., Patel V., Gwede M., Morgado M., Tomasevich K., Fong E.L., Farach-Carson M.C., Delk N.A. IL-1 β Induces p62/SQSTM1 and Represses Androgen Receptor Expression in Prostate Cancer Cells. *J. Cell Biochem.* 2014; 115(12): 2188–2197, doi: 10.1002/jcb.24897.
40. Bouraoui Y., Ben Rais N., Culig Z., Oueslati R. Involvement of interleukin-1 β mediated nuclear factor κ B signalling pathways to down-regulate prostate-specific antigen and cell proliferation in LNCaP prostate cancer cells. *Cell Biol. Int.* 2012; 36(5): 449–454, doi: 10.1042/CBI20100922.
41. Schulze J., Weber K., Baranowsky A., Streichert T., Lange T., Spiro A.S., Albers J., Seitz S., Zustin J., Amling M., Fehse B., Schinke T. p65-Dependent production of interleukin-1 β by osteolytic prostate cancer cells causes an induction of chemokine expression in osteoblasts. *Cancer Lett.* 2012; 317(1): 106–113, doi: 10.1016/j.canlet.2011.11.016.
42. Chang P., Pan Y., Fan C., Tseng W.K., Huang J.S., Wu T.H., Chou W.C., Wang C.H., Yeh K.Y. Pretreatment serum interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels predict the progression of colorectal cancer. *Cancer Med.* 2016; 5(3): 426–433, doi: 10.1002/cam4.602.
43. Ito H., Kaneko K., Makino R., Konishi K., Kurahashi T., Yamamoto T., Katagiri A., Kumekawa Y., Kubota Y., Muramoto T., Mitamura K., Imawari M. Interleukin-1beta gene in esophageal, gastric and colorectal carcinomas. *Oncol. Rep.* 2007; 18(2): 473–481. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611673>.
44. Andersen V., Holst R., Kopp T.I., Tjønneland A., Vogel U. Interactions between Diet, Lifestyle and IL10, IL1B, and PTGS2/COX-2 Gene Polymorphisms in Relation to Risk of Colorectal Cancer in a Prospective Danish Case-Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8(10): e78366, doi: 10.1371/journal.pone.0078366.



45. Banerjee R.R., Lazar M.A. Resistin: molecular history and prognosis. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2003; 81(4): 218–226, doi: 10.1007/s00109-003-0428-9.
46. von Felbert V., Córdoba F., Weissenberger J., Vallan C., Kato M., Nakashima I., Braathen L.R., Weis J. Interleukin-6 Gene Ablation in a Transgenic Mouse Model of Malignant Skin Melanoma. *Am. J. Pathol.* 2005; 166(3): 831–841, doi: 10.1016/S0002-9440(10)62304-8.
47. Chuang C.H., Huang C.E., Chen H.L. DNA strand breakage and lipid peroxidation after exposure to welding fumes in vivo. *Mutagenesis* 2010; 25(1): 71–76, doi: 10.1093/mutage/gep047.
48. Ma Y., Ren Y., Dai Z.J., Wu C.J., Ji Y.H., Xu J. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(3): 421–426, doi: 10.17219/acem/62120.
49. Kucera R., Topolcan O., Treskova I., Kinkorova J., Windrichova J., Fuchsova R., Svobodova S., Treska V., Babuska V., Novak J., Smejkal J. Evaluation of IL-2, IL-6, IL-8 and IL-10 in Malignant Melanoma Diagnostics. *Anticancer Res.* 2015; 35(6): 3537–3541, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026122>.
50. Kovacs E. Multiple Myeloma and B Cell Lymphoma. Investigation of IL-6, IL-6 Receptor Antagonist (IL-6RA), and GP130 Antagonist (GP130A) Using Various Parameters in an In Vitro Model. *Scientific World Journal* 2006; 6: 888–898, doi: 10.1100/tsw.2006.178.
51. Kumari N., Dwarakanath B.S., Das A., Bhatt A.N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biol.* 2016; 37(9): 11553–11572, doi: 10.1007/s13277-016-5098-7.
52. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8(9): 1237–1247, doi: 10.7150/ijbs.4989.
53. Niu G., Wright K.L., Huang M., Song L., Haura E., Turkson J., Zhang S., Wang T., Sinibaldi D., Coppola D., Heller R., Ellis L.M., Karras J., Bromberg J., Pardoll D., Jove R., Yu H. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene*. 2002; 21(13): 2000–2008, doi: 10.1038/sj.onc.1205260.
54. Siemińska L., Borowski A., Marek B., Nowak M., Kajdaniuk D., Warakomski J., Kos-Kudła B. Serum concentrations of adipokines in men with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Endokrynol. Pol.* 2015; 69(2): 120–127, doi: 10.5603/EP.a2018.0006.
55. Milicević N., Mrcela M., Lukić I., Mandić S., Horvat V., Galić J. Comparison between clinical significance of serum proinflammatory protein interleukin-6 and classic tumor markers total PSA, free PSA and free/total PSA prior to prostate biopsy. *Coll Antropol.* 2014; 38(1): 147–150, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24851609>.
56. Michalaki V., Syrigos K., Charles P., Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF- α correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br. J. Cancer.* 2004; 90(12): 2312–2316, doi: 10.1038/sj.bjc.6601814.
57. George D.J., Halabi S., Shepard T.F., Sanford B., Vogelzang N.J., Small E.J., Kantoff P.W. The Prognostic Significance of Plasma Interleukin-6 Levels in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer: Results from Cancer and Leukemia Group B 9480. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11(5): 1815–1820, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1560.
58. Liu T.Z., Guo Z.Q., Wang T., Cao Y., Huang D., Wang X.H. Meta-analysis of the role of IL-6 rs1800795 polymorphism in the susceptibility to prostate cancer. Evidence based on 17 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(11): e6126, doi: 10.1097/MD.00000000000006126.
59. Wu C., Chen M.F., Chen W., Hsieh C. The role of IL-6 in the radiation response of prostate cancer. *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 159, doi: 10.1186/1748-717X-8-159.
60. Coşkun Ö., Öztöpus Ö., Özkan Ö.F. Determination of IL-6, TNF- α and VEGF levels in the serums of patients with colorectal cancer. *Cell Mol. Biol.* 2017; 63(5): 97, doi: 10.14715/cmb/2017.63.5.18.
61. Lu C., Kuo H., Wang F., Jou M., Lee K., Chuang J.H. Upregulation of TLRs and IL-6 as a Marker in Human Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 16(1): 159–177, doi: 10.3390/ijms16010159.
62. Bartsch R., Woehrer S., Raderer M., Hejna M. Serum interleukin-6 levels in patients with gastric MALT lymphoma compared to gastric and pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 26(4B): 3187–3190, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16886655>.
63. Thomsen M., Kersten C., Sorbye H., Skovlund E., Glimelius B., Pfeiffer P., Johansen J.S., Kure E.H., Ikdahl T., Tveit K.M., Christoffersen T., Guren T.K. Interleukin-6 and C-reactive protein as prognostic biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(46): 75013–75022, doi: 10.18632/oncotarget.12601.
64. Shimazaki J., Goto Y., Nishida K., Tabuchi T., Motohashi G., Ubukata H., Tabuchi T. In Patients with Colorectal Cancer, Preoperative Serum Interleukin-6 Level and Granulocyte/Lymphocyte Ratio Are Clinically Relevant Biomarkers of Long-Term Cancer Progression. *Oncology*. 2013; 84(6): 356–361, doi: 10.1159/000350836.
65. Hara M., Nagasaki T., Shiga K., Takahashi H., Takeyama H. High serum levels of interleukin-6 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the effect on the outcome and the response to chemotherapy plus bevacizumab. *Surg. Today*. 2017; 47(4): 483–489, doi: 10.1007/s00595-016-1404-7.
66. Kakourou A., Koutsoumpa C., Lopez D.S., Hoffman-Bolton J., Bradwin G., Rifai N., Helzlsouer K.J., Platz E.A., Tsilidis K.K. Interleukin-6 and risk of colorectal cancer: results from the CLUE II cohort and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(10): 1449–1460, doi: 10.1007/s10552-015-0641-1.
67. Xu J., Ye Y., Zhang H., Szmitkowski M., Mäkinen M.J., Li P., Xia D., Yang J., Wu Y., Wu H. Diagnostic and Prognostic Value of Serum Interleukin-6 in Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(2): e2502, doi: 10.1097/MD.0000000000002502.
68. Zhang X., Liu S., Zhou Y. Circulating levels of C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016; 7(39): 64371–64379, doi: 10.18632/oncotarget.11853.
69. Godos J., Biondi A., Galvano F., Basile F., Sciacca S., Giovannucci E.L., Grosso G. Markers of systemic inflammation and colorectal adenoma risk: Meta-analysis of observational studies. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(10): 1909–1919, doi: 10.3748/wjg.v23.i10.1909.
70. Zhou B., Shu B., Yang J., Liu J., Xi T., Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(10): 1397–1405, doi: 10.1007/s10552-014-0445-8.
71. Pettersen K., Andersen S., Degen S., Tadini V., Grosjean J., Hatakeyama S., Tesfahun A.N., Moestue S., Kim J., Nonstad U., Romundstad P.R., Skorpen F., Sørlaug S., Amundsen T., Grønberg B.H., Strasser F., Stephens N., Hoem D., Molven A., Kaasa S., Fearon K., Jacobi C., Bjørkøy G. Cancer cachexia associates with a systemic autophagy-inducing activity mimicked by cancer cell-derived IL-6 trans-signaling. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 2046, doi: 10.1038/s41598-017-02088-2.
72. Dimitriu C., Martignoni M.E., Bachmann J., Fröhlich B., Tintărescu G., Buliga T., Lică L., Constantinescu G., Beuran M., Friess H. Clinical impact of cachexia on survival and outcome of cancer patients. *Rom. J. Intern. Med.* 2005; 43(3–4): 173–185, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16812978>.
73. Holmer R., Wätzig G.H., Tiwari S., Rose-John S., Kalthoff H. Interleukin-6 trans-signaling increases the expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 5 and 6 in colorectal cancer cells. *BMC Cancer*. 2015; 15(1): 975, doi: 10.1186/s12885-015-1950-1.
74. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 2007.
75. Park H.H., Lo Y.C., Lin S.C., Wang L., Yang J.K., Wu H. The Death Domain Superfamily in Intracellular Signaling of Apoptosis and Inflammation. *Annu Rev. Immunol.* 2007; 25: 561–586, doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141656.
76. Micheau O., Tschopp J. Induction of TNF Receptor I-Mediated Apoptosis via Two Sequential Signaling Complexes. *Cell*. 2003; 114(2): 181–190, doi: 10.1016/S0092-8674(03)00521-X.
77. Brustolim D., Ribeiro-dos-Santos R., Kast R.E., Altschuler E.L., Soares M.B.P. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: The antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6(6): 903–907, doi: 10.1016/j.intimp.2005.12.007.
78. Yu B., Becnel J., Zerfaoui M., Rohatgi R., Boulares A.H., Nichols C.D. Serotonin 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Activation Suppresses Tumor Necrosis Factor- α -Induced Inflammation with Extraordinary Potency. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327(2): 316–323, doi: 10.1124/jpet.108.143461.
79. Sharma J., Gray K.P., Harshman L.C., Evan C., Nakabayashi M., Fichorova R., Rider J., Mucci L., Kantoff P.W., Sweeney C.J. Elevated IL-8, TNF- α , and MCP-1 in men with metastatic prostate cancer starting androgen-deprivation therapy (ADT) are associated with shorter time to castration-resistance and overall survival. *Prostate* 2014; 74(8): 820–828, doi: 10.1002/pros.22788.
80. Lv L., Yuan J., Huang T., Zhang C., Zhu Z., Wang L., Jiang G., Zeng F. Stabilization of Snail by HIF-1 α and TNF- α is required for hypoxia-induced invasion in prostate cancer PC3 cells. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41(7): 4573–4582, doi: 10.1007/s11033-014-3328-x.
81. Abe Vicente M., Donizetti Silva T., Barão K., Vitor Felipe A., Oyama Misae L., Manoukian Forones N. The influence of nutritional status and disease on adiponection and TNF- α : levels in colorectal cancer patients. *Nutr. Hosp.* 2014; 30(1): 140–146, doi: 10.3305/nh.2014.30.1.7132.
82. Li Z., Li S., Sun Y., Liu Y., Li W.L., Yang L., Duan Y., Li J., Guo H., Zou T.N., Li Y., Wang K.H. TNF- α -308 A allele is associated with an increased risk of distant metastasis in rectal cancer patients from Southwestern China. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0178218, doi: 10.1371/journal.pone.0178218.
83. Miao Z., Wang K., Wang X., Zhang C., Xu Y. TNF- α -308G/A polymorphism and the risk of colorectal cancer: A systematic review and an updated meta-analysis. *J. BUON*. 2018; 23(6): 1616–1624, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30610785>.
84. Joshi R.K., Lee S. Obesity Related Adipokines and Colorectal Cancer: A Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2014; 15(1): 397–405, doi: 10.7314/APJCP.2014.15.1.397.
85. Giorgini S., Trisciuglio D., Gabellini C., Desideri M., Castellini L., Colarossi C., Zangemeister-Wittke U., Zupi G., Del Bufalo D. Modulation of bcl-xL in Tumor Cells Regulates Angiogenesis through CXCL8 Expression. *Mol. Cancer Res.* 2007; 5(8): 761–771, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0088.
86. Li L., Dragulev B., Zigrino P., Mauch C., Fox J.W. The invasive potential of human melanoma cell lines correlates with their ability to alter fibroblast gene expression in vitro and the stromal microenvironment in vivo. *Int. J. Cancer*. 2009; 125(8): 1796–1804, doi: 10.1002/ijc.24463.



87. Waugh D.J.J., Wilson C. The Interleukin-8 Pathway in Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(21): 6735–6741, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4843.
88. Ma J., Ren Z., Ma Y., Xu L., Zhao Y., Zheng C., Fang Y., Xue T., Sun B., Xiao W. Targeted Knockdown of EGR-1 Inhibits IL-8 Production and IL-8-mediated Invasion of Prostate Cancer Cells through Suppressing EGR-1/NF- κ B Synergy. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(50): 34600–34606, doi: 10.1074/jbc.M109.016246.
89. Lehrer S., Diamond E.J., Mamkin B., Stone N.N., Stock R.G. Serum Interleukin-8 is Elevated in Men with Prostate Cancer and Bone Metastases. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2004; 3(5): 411, doi: 10.1177/153303460400300501.
90. Aalinkkeel R., Nair B., Chen C., Mahajan S.D., Reynolds J.L., Zhang H., Sun H., Sykes D.E., Chadha K.C., Turowski S.G., Bothwell K.D., Seshadri M., Cheng C., Schwartz S.A. Nanotherapy silencing the interleukin-8 gene produces regression of prostate cancer by inhibition of angiogenesis. *Immunology.* 2016; 148(4): 387–406, doi: 10.1111/imm.12618.
91. Dehghani M., Mostafavi-Pour Z., Lotfi M., Shakeri S. Evaluation of plasma interleukin-8 concentration in patients with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Iran J. Immunol.* 2009; 6(2): 92–98, doi: IJIV6i2A5.
92. Murphy C., McGurk M., Pettigrew J., Santinelli A., Mazzucchelli R., Johnston P.G., Montironi R., Waugh D.J. Nonapical and Cytoplasmic Expression of Interleukin-8, CXCR1, and CXCR2 Correlates with Cell Proliferation and Microvessel Density in Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11(11): 4117–4127, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1518.
93. Caruso D.J., Carmack A.J.K., Lokeshwar V.B., Duncan R.C., Soloway M.S., Lokeshwar B.L. Osteopontin and Interleukin-8 Expression is Independently Associated with Prostate Cancer Recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(13): 4111–4118, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0738.
94. Neveu B., Moreel X., Deschênes-Rompré M.P., Bergeron A., LaRue H., Ayari C., Fradet Y., Fradet V. IL-8 secretion in primary cultures of prostate cells is associated with prostate cancer aggressiveness. *Res. Rep. Urol.* 2014; 6: 27–34, doi: 10.2147/RRU.S58643.
95. Xu Y., Jossou S., Fang F., Oberley T.D., St Clair D.K., Wan X.S., Sun Y., Bakthavatchalu V., Muthuswamy A., St Clair W.H. RelB Enhances Prostate Cancer Growth: Implications for the Role of the Nuclear Factor- κ B Alternative Pathway in Tumorigenicity. *Cancer Res.* 2009; 69(8): 3267–3271, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4635.
96. Xu Y., Fang F., St Clair D.K., St Clair W.H. Inverse Relationship between PSA and IL-8 in Prostate Cancer: An Insight into a NF- κ B-Mediated Mechanism. *Kyprianou N, ed. PLoS One.* 2012; 7(3): e32905, doi: 10.1371/journal.pone.0032905.
97. Golovine K., Uzzo R.G., Makhov P., Crispin P.L., Kunkle D., Kolenko V.M. Depletion of intracellular zinc increases expression of tumorigenic cytokines VEGF, IL-6 and IL-8 in prostate cancer cells via NF- κ B-dependent pathway. *Prostate* 2008; 68(13): 1443–1449, doi: 10.1002/pros.20810.
98. Singh R.K., Lokeshwar B.L. The IL-8-Regulated Chemokine Receptor CXCR7 Stimulates EGFR Signaling to Promote Prostate Cancer Growth. *Cancer Res.* 2011; 71(9): 3268–3277, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2769.
99. Maxwell P.J., Gallagher R., Seaton A., Wilson C., Scullin P., Pettigrew J., Stratford I.J., Williams K.J., Johnston P.G., Waugh D.J. HIF-1 and NF- κ B-mediated upregulation of CXCR1 and CXCR2 expression promotes cell survival in hypoxic prostate cancer cells. *Oncogene.* 2007; 26(52): 7333–7345, doi: 10.1038/sj.onc.1210536.
100. Cui G., Yuan A., Goll R., Vonen B., Florholmen J. Dynamic changes of interleukin-8 network along the colorectal adenoma–carcinoma sequence. *Cancer Immunol. Immunother.* 2009; 58(11): 1897–1905, doi: 10.1007/s00262-009-0702-y.
101. Di Salvatore M., Pietrantonio F., Orlandi A., Del Re M., Berenato R., Rosi E., Caporale M., Guarino D., Martinetti A., Basso M., Mennitto R., Santonico C., Mennitto A., Schinzari G., Bossi I., Capoluongo E., Danesi R., de Braud F., Barone C. IL-8 and eNOS polymorphisms predict bevacizumab-based first line treatment outcomes in RAS mutant metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget.* 2017; 8(10): 16887–16898, doi: 10.18632/oncotarget.14810.
102. Marisi G., Scarpi E., Passardi A., Nanni O., Pagan F., Valgiusti M., Casadei Gardini A., Neri L.M., Frassinetti G.L., Amadori D., Ulivi P. IL-8 and thrombospondin-1 as prognostic markers in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 5659–5666, doi: 10.2147/CMAR.S181570.
103. Jin W., Xu J.M., Xu W., Gu D., Li P. Diagnostic value of interleukin-8 in colorectal cancer: A case-control study and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(43): 16334, doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16334.
104. Xia W., Chen W., Zhang Z., Wu D., Wu P., Chen Z., Li C., Huang J. Prognostic Value, Clinicopathologic Features and Diagnostic Accuracy of Interleukin-8 in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Krieg A, ed. PLoS One.* 2015; 10(4): e0123484, doi: 10.1371/journal.pone.0123484.
105. Wigmore S., Maingay J., Fearon K., Ross J. Endogenous production of IL-8 by human colorectal cancer cells and its regulation by cytokines. *Int. J. Oncol.* 2001, doi: 10.3892/ijo.18.3.467.