

HANNA CZECZOT, MICHAŁ SKRZYCKI, DOROTA ŚCIBIOR, MAŁGORZATA PODSIAD

Aktywność izoenzymów dysmutazy ponadtlenkowej u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego*

Activity of Superoxide Dismutase Isoenzymes in Patients with Digestive Tract Tumours

Katedra i Zakład Biochemii AM w Warszawie

Streszczenie

Wprowadzenie. W powstawaniu i rozwoju nowotworów przewodu pokarmowego uczestniczą wolne rodniki tlenowe (WRT) i ich pochodne. Wywołują one liczne uszkodzenia struktur komórkowych i zaburzenia ich funkcji. Organizmy żywe mają system enzymatycznych i nieenzymatycznych antyoksydantów, zwany barierą antyoksydacyjną, która chroni je przed skutkami oddziaływania WRT i ich pochodnych. Jednym z enzymatycznych składników bariery antyoksydacyjnej organizmu człowieka jest dysmutaza ponadtlenkowa (SOD). W wielu typach nowotworów, w tym nowotworów przewodu pokarmowego, zaobserwowano zmiany w aktywności i ekspresji SOD.

Cel pracy. Zbadanie aktywności izoenzymów SOD (CuZnSOD i MnSOD) u chorych z guzami pierwotnymi żołądka, wątroby, jelita grubego oraz z guzami przerzutowymi z raka jelita grubego do wątroby.

Materiał i metody. Materiał badawczy stanowiły tkanki pobierane od chorych podczas operacji oraz krew. W przygotowanych z tkanek 10% homogenatach oraz w surowicy krwi oznaczono aktywność CuZnSOD oraz aktywność MnSOD.

Wyniki. W w guzach pierwotnych żołądka i wątroby wykazano spadek aktywności CuZnSOD i wzrost aktywności MnSOD w porównaniu ze zdrową tkanką. W raku jelita grubego oraz jego przerzutach do wątroby zaobserwowano wzrost aktywności CuZnSOD i MnSOD. W surowicach krwi pobranych od chorych z nowotworami przewodu pokarmowego zaobserwowano spadek aktywności CuZnSOD w porównaniu do surowic kontrolnych.

Wnioski. W nowotworach przewodu pokarmowego dochodzi do zmian w aktywności SOD. Stwierdzono, że CuZnSOD i MnSOD wykazują kompensacyjne działanie w unieczynnianiu anionorodnika ponadtlenkowego. W świetle uzyskanych wyników SOD ma prawdopodobnie istotne znaczenie w patologii nowotworów (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 731–737).

Słowa kluczowe: dysmutaza ponadtlenkowa, przewód pokarmowy, nowotwory.

Abstract

Background. In arising and development of digestive tract tumours participate radical oxygen species (ROS) and their derivatives. They cause multiple cell structures damage and disturbances in its function. Living organisms possess the system of enzymatic and nonenzymatic antioxidants, called antioxidant barrier, which protect them against effects of ROS action. One of the enzymatic constituents of the antioxidant barrier in human organism is superoxide dismutase (SOD). In many types of tumour, including digestive tract tumours the changes in SOD activity and expression was observed.

Objectives. The aim of this work was the examination of SOD activity in patients with primary cancers of stomach, liver, colon and with colorectal cancer to liver metastases.

Materials and Methods. The examined materials were blood and tissues obtained from patients surgically. In 10% homogenates prepared from tissues and in blood serums activity of CuZnSOD and MnSOD was determined.

Results. In tumour disease of stomach and liver decrease of CuZnSOD activity, and increase of MnSOD activity in primary cancer was observed. Whereas in colorectal cancer and in colon to liver metastases, increase of CuZnSOD and MnSOD activity was observed. Also in blood serum from patients with digestive tract tumours decrease of CuZnSOD was observed in comparison with blood serum from healthy donors.

* Badania były finansowane w ramach tematu pracy własnej nr 1WK/W2/2004 oraz projektu młodego badacza nr 1WK/WB2/2004.

Conclusions. In digestive tract tumours attains to changes in activity of SODs. Isoenzymes of SOD could compensate actions in scavenging of superoxide anion. In light of obtained results, SOD seems to be important in tumours pathology (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 731–737).

Key words: superoxide dismutase, digestive tract, tumours.

Nowotwory przewodu pokarmowego należą do najczęściej występujących typów nowotworów u ludzi. Wzrost zachorowań na raka żołądka, wątroby, trzustki, jelita grubego i stosunkowo późne ich wykrywanie stanowią poważny problem kliniczny. Etiologia nowotworów przewodu pokarmowego nie jest do końca wyjaśniona. Coraz więcej danych wskazuje na udział w ich powstawaniu wolnych rodników tlenowych (WRT) i ich pochodnych. Przewód pokarmowy jest szczególnie narażony na długotrwałe działanie zawartych w pokarmach, środowiskowych czynników narażenia (związków chemicznych, bakterii, wirusów, antygenów pokarmowych), które prowadzą do powstawania przewlekłych stanów zapalnych. Uwalnianiu mediatorów procesów zapalnych (kaskadzie cytokinozależnej) towarzyszy powstawanie WRT i ich reaktywnych pochodnych, odpowiedzialnych za wolnorodnikowe mechanizmy uszkodzenia komórek śluzówki przewodu pokarmowego. Wolne rodniki tlenowe i ich pochodne wytwarzane w nadmiarze, przy niewydolności enzymatycznych i nieenzymatycznych systemów antyoksydacyjnych nasilają uszkodzenia, które mogą prowadzić do transformacji nowotworowej w komórkach przewodu pokarmowego [1–3].

Wskaźnikiem stresu oksydacyjnego w komórkach jest wzrost lub obniżenie aktywności enzymów tworzących z nieenzymatycznymi antyoksydantami barierę antyoksydacyjną organizmu. Jednym z kluczowych enzymów antyoksydacyjnych jest dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) [4, 5], która katalizuje reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tym samym uniemożliwia powstawanie innych toksycznych wolnych rodników oraz ich pochodnych (np. rodnika hydroksylowego, nadtlenuoazotynu). W świetle funkcji, jakie pełni SOD w komórkach organizmu wydaje się, że odgrywa znaczącą rolę w patologii choroby nowotworowej [1, 4, 6, 7].

W organizmie SOD jest obecna w postaci trzech izoenzymów: cynkowo-miedziowej dysmutazy ponadtlenkowej (CuZnSOD) – znajdującej się w cytozolu, manganowej dysmutazy ponadtlenkowej (MnSOD) – umiejscowionej w mitochondriach oraz zewnątrzkomórkowej dysmutazy ponadtlenkowej (EC-SOD) – występującej w przestrzeniach i płynach zewnątrzkomórkowych [5]. Jeżeli EC-SOD nie ma większego wpływu na powstawanie i rozwój nowotworów, to taki wpływ wykazano dla CuZnSOD i MnSOD [8–10].

Wyniki licznych badań wskazują, że zmiany aktywności i ekspresji CuZnSOD i MnSOD są dość często stwierdzane w wielu typach nowotworów i mogą występować na różnych etapach zaawansowania choroby nowotworowej (rak *in situ*, przerzuty) [4, 11–15]. Udział poszczególnych izoenzymów SOD w rozwoju zmian nowotworowych jest jednak zróżnicowany [3, 11, 12].

Celem pracy było zbadanie aktywności CuZnSOD i MnSOD u chorych z guzami pierwotnymi żołądka, wątroby, jelita grubego oraz przerzutami raka jelita grubego do wątroby.

Material i metody

Badaniami objęto grupę 81 chorych w wieku 40–80 lat. Średnia wieku pacjentów wynosiła 65 lat. W badanej grupie było 10 chorych z guzem pierwotnym żołądka, 14 chorych z marskością wątroby i 10 z guzem pierwotnym wątroby, 27 chorych z guzem pierwotnym jelita grubego oraz 20 chorych z przerzutami raka jelita grubego do wątroby. Chorzy byli poddawani chemio- i radioterapii.

Materiał badawczy stanowiły tkanki i krew pobierane od chorych (za ich zgodą) operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Chorób Wątroby AM w Warszawie oraz Klinice Chirurgii Ogólnej i Gastroenterologii AM w Warszawie. Tkanką kontrolną był wycinek pobierany w czasie operacji w odległości 6–7 cm od granicy guza.

Bezpośrednio po operacji, wycinek guza i tkankę kontrolną przemywano w 0,9% NaCl i zamrażano w temperaturze -70°C . Tkanki cięto na mniejsze kawałki i homogenizowano w 10 objętościach schłodzonego 50 mmol/l buforu Tris-HCl (pH 7,5), zawierającego 1 mmol/l MnCl_2 , 0,2 mol/l KCl i 0,1% (v/v) Triton X-100 z użyciem homogenizera marki Heidolph Diax 900 przy 9500–13000 obr./min (pięć razy po minucie z przerwami 3-minutowymi). Po 30 minutach ekstrakcji na mieszałce magnetycznym, homogenaty wirowano przy $12\,000 \times g$, przez 30 minut w 4°C . Uzyskane ekstrakty tkankowe (supernatanty) wykorzystywano do dalszych badań.

Krew pobierano od chorych dzień przed operacją i 6 dni po zabiegu (w miarę możliwości). Kontrolę stanowiła krew zdrowych dawców (bez stwierdzonej choroby nowotworowej). Surowice krwi oraz przygotowane ekstrakty z tkanek przechowywano do czasu oznaczenia w temperaturze -70°C .

Aktywność CuZnSOD oznaczano spektrofotometrycznie za pomocą standardowego zestawu RANSOD firmy Randox. W metodzie wykorzystano oksydazę ksantynową i ksantynę w celu wytworzenia anionorodnika ponadtlenkowego, który reaguje z chlorkiem 2-(4-jodofenilo)-3-(4-nitrofenilo)-5-fenylotetrazolu (INT), tworząc czerwony barwnik formazanowy. Dysmutaza obecna w próbce, wymiatając O_2^- , hamuje tę reakcję. Stopień hamowania tej reakcji jest wprost proporcjonalny do aktywności CuZnSOD [16].

Aktywność MnSOD oznaczano metodą, która jest oparta na hamowaniu wytwarzania anionorodnika ponadtlenkowego w reakcji oksydazy ksantynowej z ksantyną. Powstający anionorodnik ponadtlenkowy redukuje chlorek błękitu nitrotetrazoliowego (*nitro-blue tetrazolium* – NBT), tworząc barwny kompleks. Stopień hamowania tej reakcji jest wprost proporcjonalny do aktywności MnSOD. Aktywność CuZnSOD hamowano stosując 0,33 M NaCN [17]. Pomiary aktywności CuZnSOD i MnSOD prowadzono w dwóch powtórzeniach, przy długości fali, odpowiednio 505 nm i 560 nm, z użyciem aparatu Shimadzu UV 1202. Stężenie białka oznaczano metodą Bradforda [18].

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej, posługując się obliczeniami średnich arytmetycznych (\bar{x}) z odchyleniami standardowymi (SD) z wykorzystaniem testu *t*-Studenta i testu Cochran-Coxa. W ocenie istotności statystycznej różnic między średnimi przyjęto stopień istotności $p < 0,05$. W obliczeniach różnice uważano za statystycznie istotne, gdy wartość $p < 0,05$.

Badania były prowadzone za zgodą Komisji Bioetycznej przy AM w Warszawie (decyzja KB/164/2001 z dnia 09.10.2001 r.) i za zgodą pacjentów.

Wyniki i omówienie

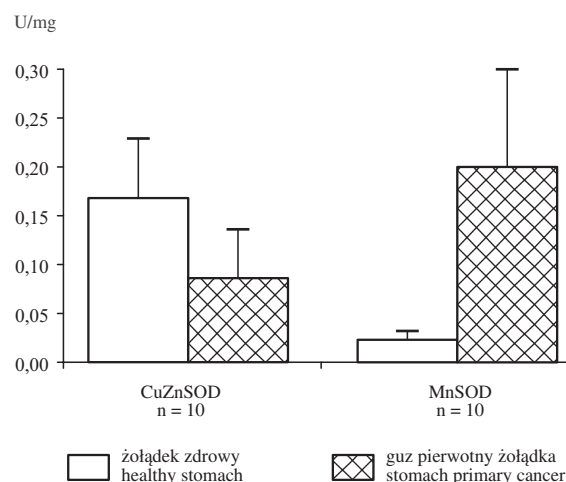
Aktywności MnSOD i CuZnSOD w guzach pierwotnych żołądka, wątroby, jelita grubego oraz w guzach przerzutowych z raka jelita grubego do wątroby przedstawiono na rycinach 1–5.

Uzyskane wyniki badań wskazują na zmiany aktywności MnSOD i CuZnSOD u chorych na nowotwory przewodu pokarmowego.

Wykazano ponad 7-krotny wzrost aktywności MnSOD w raku pierwotnym żołądka w porównaniu do zdrowej tkanki, podczas gdy aktywność CuZnSOD była prawie 2-krotnie niższa w raku niż w zdrowej tkance (ryc. 1). Mimo znacznego wzrostu aktywności MnSOD w guzie raka żołądka w stosunku do zdrowej tkanki, nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic ($p < 0,05$), co może wynikać z małej liczby zbadanych w pracy przy-

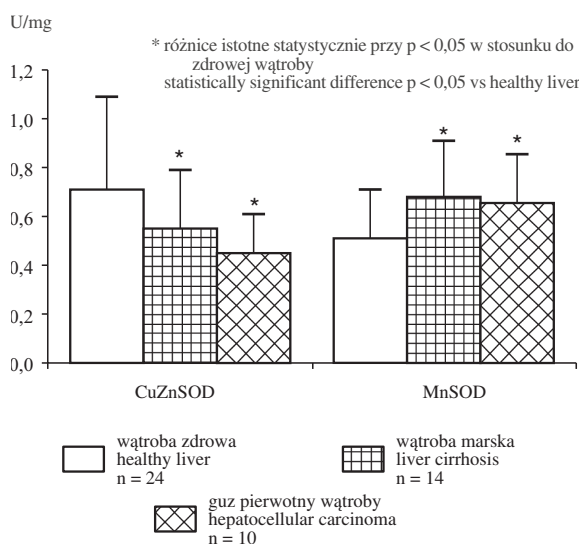
padków. Ponieważ rozkład aktywności MnSOD był z przewagą wyższych wartości w guzie żołądka (w 6 przypadkach) niż w zdrowej tkance, zwiększenie liczebności chorych w badaniach, mogłoby dać wyniki statystycznie istotne.

Obniżona aktywność CuZnSOD świadczy o wyczerpywaniu się mechanizmów antyoksydacyjnych w cytozolu zmienionych nowotworowo komórek żołądka, podwyższona aktywność MnSOD natomiast wskazuje na wysoki poziom stresu oksydacyjnego w mitochondriach. Różnice w aktywności obu izoenzymów w komórkach guza raka żołądka świadczą o ich wspólnym działaniu w unieczynnianiu anionorodnika ponadtlenkowego.



Ryc. 1. Aktywność CuZnSOD i MnSOD w guzie pierwotnym żołądka

Fig. 1. Activity of CuZnSOD and MnSOD in stomach primary cancer



Ryc. 2. Aktywność CuZnSOD i MnSOD w wątrobie marskiej i guzie pierwotnym wątroby

Fig. 2. Activity of CuZnSOD and MnSOD in liver cirrhosis and in hepatocellular carcinoma

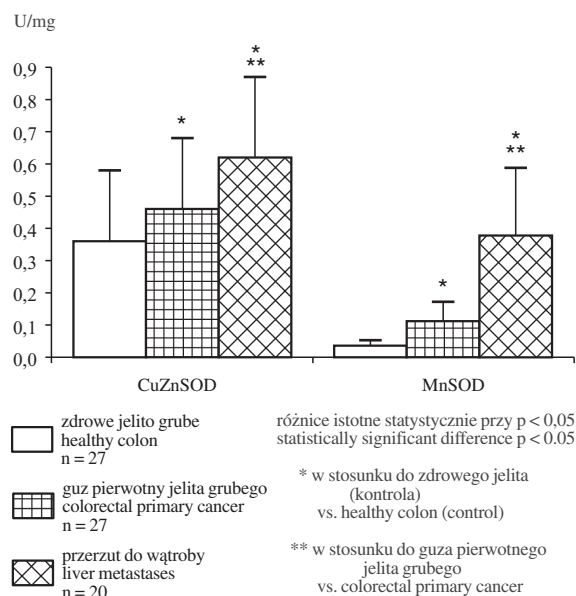
go. W warunkach silnego stresu mała aktywność CuZnSOD w komórkach raka żołądka prowadzi do nagromadzenia się dużych ilości anionorodnika ponadtlenkowego w cytozolu [8]. Wykazany w badaniach znaczący wzrost aktywności MnSOD wskazuje na jej wspomagające działanie w unieczynnianiu tego rodniaka przy małej aktywności CuZnSOD.

O pogorszeniu sprawności bariery antyoksydacyjnej organizmu u chorych na raka żołądka świadczy również obniżenie aktywności CuZnSOD w su-

rowicy krwi pobieranej przed i po operacji w porównaniu z surowicą krwi zdrowych dawców (ryc. 5). Stwierdzono, że różnica ta była statystycznie istotna.

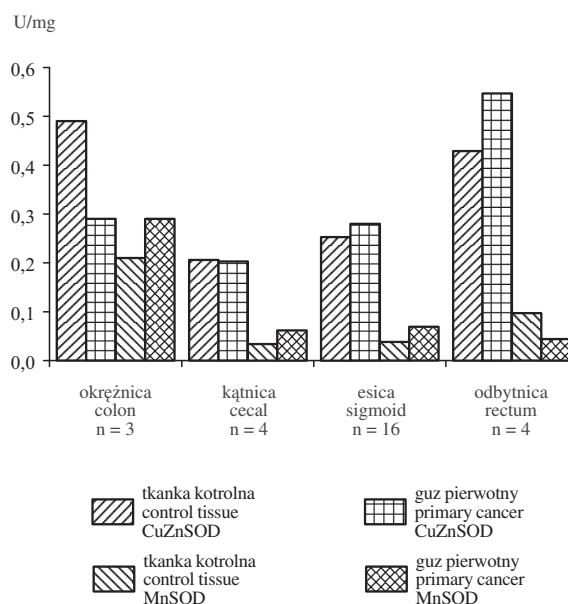
Zmiany w aktywności obu izoenzymów SOD i ich kompensacyjne działanie zaobserwowano również w pierwotnym raku wątroby i marskiej wątrobie.

Aktywność CuZnSOD była niższa zarówno w guzie raka wątroby, jak i marskiej wątrobie



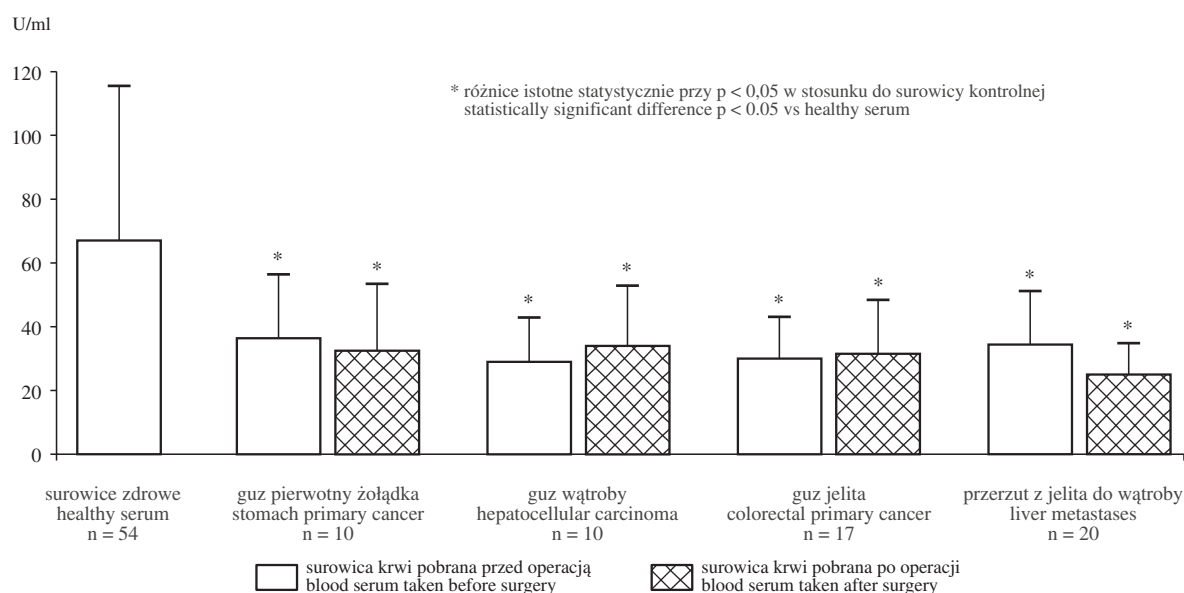
Ryc. 3. Aktywność CuZnSOD i MnSOD w guzie pierwotnym jelita grubego i przerzutach do wątroby

Fig 3. Activity of CuZnSOD and MnSOD in primary colorectal cancer and in liver colorectal cancer metastases



Ryc. 4. Rozkład aktywności CuZnSOD i MnSOD w zależności od umiejscowienia guza w poszczególnych odcinkach jelita grubego

Fig. 4. Distribution of CuZnSOD and MnSOD activity dependent from tumour localization in selected parts of colon



Ryc. 5. Aktywność CuZnSOD w surowicy chorych na nowotwory przewodu pokarmowego

Fig. 5. Activity of CuZnSOD in serum of patients with digestive tract tumours

w stosunku do jej aktywności w wątrobie zdrowej. Najniższą aktywność CuZnSOD wykazano w guzie pierwotnym wątroby. Zaobserwowane różnice były statystycznie istotne w stosunku do zdrowej wątroby.

Przeciwnie wyniki uzyskano dla MnSOD. Aktywność MnSOD była istotnie wyższa w wątrobie marskiej i guzie pierwotnym wątroby niż w tkance zdrowej (ryc. 2).

Obniżanie aktywności CuZnSOD w marskiej wątrobie i w guzie raka wątroby świadczy o wyczerpywaniu się enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych w miarę powstawania patologicznych zmian w zdrowej wątrobie (marskość, rak) [9]. Wiele badań klinicznych wskazuje, że marskość wątroby bardzo często poprzedza rozwój pierwotnego raka wątroby [19]. Tłumaczy to zaobserwowane zmiany aktywności SOD w marskiej wątrobie. Mała aktywność CuZnSOD w marskiej wątrobie poważnie osłabia obronę komórki przed stresem oksydacyjnym spowodowanym przez nasilający się proces zapalny. Wolne rodniki tlenowe uwalniane w „wybuchu tlenowym” inicjują kaskadę zmian metabolicznych, prowadzących do licznych uszkodzeń struktur komórkowych [1]. Podwyższona aktywność MnSOD w wątrobie marskiej może być spowodowana działaniem mediatorów procesów zapalnych (cytokin). Wyższa natomiast aktywność MnSOD w raku wątroby niż w zdrowej tkance wskazuje z jednej strony na nasilenie stresu oksydacyjnego na poziomie mitochondriów, z drugiej – na zwiększoną proliferację komórek [10, 20]. Oba izoenzymy MnSOD i CuZnSOD wykazują kompensacyjne działanie w „wymiataniu” anionorodnika ponadtlenkowego.

Aktywność CuZnSOD w surowicy krwi chorych operowanych z powodu raka pierwotnego wątroby pobranej przed i po operacji była niższa w porównaniu z kontrolą. Stwierdzono, że różnica ta była statystycznie istotna. Nieznacznie wyższa aktywność CuZnSOD zaobserwowana w surowicy krwi po operacji, w porównaniu z surowicą przed zabiegiem, może świadczyć o naruszeniu integralności komórek wątroby. Skutkiem tego, jest prawdopodobnie wyciek enzymów z komórek do krwiobiegu, stąd wzrost aktywności CuZnSOD w surowicy po operacji (ryc. 5). Różnica ta nie była statystycznie istotna.

Aktywność obu izoenzymów SOD w raku pierwotnym jelita grubego oraz guzach przerzutowych z raka jelita grubego do wątroby była wyższa w porównaniu ze zdrową tkanką. Wykazano, że aktywność MnSOD w guzie raka jelita grubego była 3-krotnie wyższa niż w zdrowej tkance. Najwyższą aktywność zaobserwowano w przerzutach z pierwotnego raka jelita do wątroby, która była

ponad 10-krotnie wyższa niż w kontroli – zdrowym jelicie (ryc. 3). Zaobserwowane różnice były statystycznie istotne. Stwierdzono również statystycznie istotne różnice między aktywnością CuZnSOD oraz MnSOD w raku jelita grubego i guzach przerzutowych.

U chorych na raka pierwotnego jelita grubego aktywność CuZnSOD w surowicy krwi pobranej zarówno przed operacją, jak i po operacji była podobna. Natomiast u chorych, u których wystąpiły przerzuty z raka jelita grubego do wątroby aktywność CuZnSOD była nieznacznie wyższa przed operacją niż po operacji. Nie była to jednak różnica statystycznie istotna. Może to wskazywać, że w przypadku przerzutów cały organizm jest narażony na silny stres oksydacyjny, który prowadzi do obniżenia sprawności enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych organizmu (ryc. 5). Aktywność CuZnSOD w surowicy krwi pobieranej od chorych na raka pierwotnego jelita grubego i z guzami przerzutowymi przed i po operacji była dużo niższa niż w surowicy kontrolnej. Różnice te były statystycznie istotne.

Zaburzenia równowagi oksydant/antoksydant prowadzą do powstawania dużych ilości reaktywnych form tlenu i ich pochodnych w komórkach [1, 2]. Podwyższona aktywność CuZnSOD w komórkach błony śluzowej jelita grubego wskazuje na większą potrzebę ochrony przed toksycznym działaniem WRT. Podwyższona aktywność MnSOD w raku jelita grubego zapewnia również ochronę jego komórek przed cytotoksycznym działaniem czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) [13].

Powstający w wyniku działania SOD H_2O_2 może indukować przyspieszone podziały komórek [7, 20, 21]. Umożliwia to zarówno w raku jelita grubego, jak i w guzie przerzutowym z raka jelita grubego do wątroby zwiększoną proliferację i namnażanie złośliwych klonów komórek nowotworowych. Podwyższona aktywność CuZnSOD w komórkach nowotworowych tworzących przerzuty zapewnia ochronę przed eliminacją z krwiobiegu, gdzie mogą być niszczone w wyniku działania wyspecjalizowanych komórek układu odpornościowego organizmu [14]. Stopniowy wzrost aktywności MnSOD, w miarę złośliwienia komórek nowotworowych guza (powstawanie przerzutów), świadczy o wspomaganie funkcji CuZnSOD w ich ochronie.

Niestety, duża aktywność MnSOD w guzach przerzutowych z raka jelita grubego do wątroby, poza funkcją ochronną przed WRT i ich pochodnymi, zapewnia odpowiednio duże stężenie H_2O_2 , które stymuluje dalszy wzrost i podziały komórek nowotworowych oraz powstawanie bardziej heterogennych i złośliwych klonów [7, 13, 14, 22].

Analiza rozkładu aktywności CuZnSOD i MnSOD w guzach pierwotnych jelita grubego, pochodzących z różnych jego odcinków: okrężnicy, kątnicy, esicy oraz odbytnicy w porównaniu ze zdrową tkanką wykazała, że aktywność CuZnSOD w guzie okrężnicy jest zdecydowanie mniejsza niż w tkance kontrolnej. Jej aktywność w guzie kątnicy pozostawała bez zmian, a w guzie esicy i odbytnicy była większa niż w zdrowym jelicie. Najwyższą aktywność CuZnSOD wykazano w guzie odbytnicy.

Przeciwstawne wyniki uzyskano dla MnSOD. W guzie okrężnicy, kątnicy oraz esicy aktywność MnSOD była wyższa niż w tkance zdrowej. Tylko w guzie odbytnicy zaobserwowano mniejszą aktywność MnSOD w porównaniu ze zdrowym jeliem (ryc. 4).

Uzyskane wyniki wskazują, że aktywność CuZnSOD w guzach jelita grubego, występujących w początkowym jego odcinku jest obniżona, podczas gdy aktywność MnSOD podwyższona. W guzach występujących w środkowym odcinku jelita aktywność CuZnSOD pozostaje bez zmian, aktywność natomiast MnSOD jest większa. W końcowym odcinku jelita grubego zaobserwowano wzrost aktywności CuZnSOD i obniżenie aktywności MnSOD w guzach pierwotnych. Może to świadczyć o większym narażeniu komórek jelita na stres oksydacyjny w dolnych odcinkach jelita grubego, a także o wzajemnym kompensacyjnym działaniu CuZnSOD i MnSOD.

Aktywność CuZnSOD w surowicy krwi chorych z guzami pierwotnymi żołądka, wątroby, jelita grubego oraz przerzutami z guza jelita grubego do wątroby, pobranej przed i po operacji była obniżona w stosunku do aktywności w surowicy

kontrolnej (ryc. 5). Stwierdzono, że różnice te były statystycznie istotne.

Świadczy to o ogólnoustrojowym zaburzeniu funkcjonowania enzymatycznej bariery antyoksydacyjnej organizmu w chorobie nowotworowej. Niewykluczone, że obniżona aktywność CuZnSOD w surowicy krwi chorych na raka żołądka, wątroby i jelita grubego wynika ze stosowania w ich leczeniu chemio- i radioterapii, które również mogą powodować obniżenie sprawności mechanizmów obronnych organizmu [6].

Nie stwierdzono aktywności MnSOD w surowicy krwi zarówno u chorych z guzami pierwotnymi żołądka, wątroby, jelita grubego oraz przerzutami z guza jelita grubego do wątroby, jak i u zdrowych dawców.

Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że nowotworom przewodu pokarmowego towarzyszą zmiany aktywności CuZnSOD i MnSOD. W guzach pierwotnych żołądka, wątroby i jelita grubego oraz w przerzutach z guza jelita grubego do wątroby izoenzymy te pełnią kompensacyjną rolę w unieczynnianiu anionorodnika ponadtlenkowego w komórce, MnSOD w mitochondrium a CuZnSOD w cytozolu.

Wraz z postępem choroby nowotworowej jelita grubego (guz – przerzut) zwiększa się aktywność CuZnSOD oraz MnSOD. We krwi obwodowej chorych na nowotwory przewodu pokarmowego dochodzi do zdecydowanego obniżenia aktywności CuZnSOD.

Przedstawione wyniki potwierdzają udział zarówno CuZnSOD, jak i MnSOD w chorobie nowotworowej przewodu pokarmowego, ale problem ten wymaga dalszych badań, szczególnie na poziomie molekularnym.

Piśmiennictwo

- [1] Gate L, Paul J, Nguyen-Ba G, Tew KD, Tapiero H: Oxidative stress induced in pathologies: the role of anti-oxidants. *Biomed & Pharmacother* 1999, 53, 169–180.
- [2] Sieroń A, Krawczyk-Krupka A, Gadowska-Cicha A: Rola wolnych rodników w stanach zapalnych, owrzodzeniu i w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. *Pol Merk Lek* 2001, 56, 113–116.
- [3] Skrzydlewska E, Kozusko B, Sułkowska M, Bogdan Z, Kozłowski M, Snarska J, Puchalski Z, Sułkowski S, Skrzydlewski Z: Antioxidant potential in esophageal, stomach and colorectal cancers. *Hepatogastroenterology* 2003, 50 (49), 126–131.
- [4] Oberley LW, Buettner GR: Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res* 1979, 39, 1141–1149.
- [5] Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ: Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the Cu,ZnSOD (sod1), Mn-SOD (sod2), and EC-SOD (sod3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med* 2002, 33, 337–349.
- [6] Casado A, delaTorre R, Lopez-Fernandez EM, Carrascosa D, Casado CM, Ramirez VM: Superoxide dismutase and catalase blood levels in patients with malignant diseases. *Cancer Lett* 1995, 93, 187–192.
- [7] Szatrowski TP, Nathan CF: Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Res* 1991, 51 (3), 794–798.
- [8] Eapen CE, Madesh M, Balasubramanian KA, Pulimood A, Mathan M, Ramakrishna BS: Mucosal mitochondrial function and antioxidant defences in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33 (9), 975–981.
- [9] Casaril M: Decreased activity of scavenger enzymes in human hepatocellular carcinoma, but not in liver metastases. *Int J Clin Lab Res* 1994, 24 (2), 94–97.

- [10] **Liaw KY, Lee PH, Wu FC, Tsai JS, Lin-Shiau SY:** Zinc, copper, and superoxide dismutase in hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1997, 92 (12), 2260–2263.
- [11] **Janssen AML, Bosman CB, Kruidenier L, Griffioen G, Lamers CBHW, Van Krieken JHJM, Van De Velde CJH, Verspaget HW:** Superoxide dismutases in the human colorectal cancer sequence. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999, 125, 327–335.
- [12] **Janssen AM, Bosman CB, Van Duijn W, Oostendorp-Van De Ruit MM, Kubben FJ, Griffioen G, Lamers CB, Van Krieken JH, Van De Velde CJ, Verspaget HW:** Superoxide dismutases in gastric and esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6 (8), 3183–3192.
- [13] **Manna SK, Zhang HJ, Yan T, Oberley LW, Aggarwal BB:** Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activated protein-1. *J Biol Chem* 1998, 273 (21), 13245–13254.
- [14] **Satomi A, Murakami S, Hashimoto T, Ishida K, Matsuki M, Sonoda M:** Significance of superoxide dismutase (SOD) in human colorectal cancer tissue: correlation with malignant intensity. *J Gastroenterol* 1995, 30 (2), 177–182.
- [15] **Yingsong L, Shogo K, Yuki O, Kiyoko Y:** Serum Copper/zinc superoxide dismutase (CuZnSOD) and gastric cancer risk: a case-control study. *Jpn J Cancer Res* 2002, 93, 1071–1075.
- [16] **Suttle NF, McMurray CH:** Use of erythrocyte copper:zinc superoxide dismutase activity and hair or fleece copper concentrations in the diagnosis of hypocuprosis in ruminants. *Res Vet Sci* 1983, 35 (1), 47–52.
- [17] **Beauchamp C, Fridovich I:** Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Anal Biochem* 1971, 44 (1), 276–287.
- [18] **Bradford MM:** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976, 72, 248–254.
- [19] **Krawczyk M (red):** Nowotwory przewodu pokarmowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2001.
- [20] **Bernard D, Quatannens B, Begue A, Vandenbunder B, Abbadie C:** Antiproliferative and antiapoptotic effects of c-rel may occur within the same cells via the up-regulation of manganese superoxide dismutase. *Cancer Res* 2001, 61 (15), 2656–2664.
- [21] **Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I:** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999, 32 (8), 595–603.
- [22] **Skrzycki M, Czeczot H:** Ekspresja genów dysmutazy ponadtlenkowej w stanie stresu oksydacyjnego. *Post Biol Kom* 2004, 31 (1), 81–92.

Adres do korespondencji:

Hanna Czeczot
Katedra i Zakład Biochemii AM
ul. Banacha 1
02-097 Warszawa

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.10.2004 r.
Po recenzji: 18.11.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 13.12.2004 r.

Received: 26.10.2004
Revised: 18.11.2004
Accepted: 13.12.2004