

MAŁGORZATA CYRANKA¹, LUCYNA KAPKA^{1,2}, WOJCIECH RZESKI^{3,4}

Chemoprewencja nowotworów – perspektywy zastosowania w profilaktyce i terapii

Cancer chemoprevention – application perspectives in prophylactics and therapy

Streszczenie

Chemoprewencja to stosowanie farmakologicznych lub naturalnych czynników w celu zahamowania lub odwrócenia procesu kancerogenezy u osób o wysokim ryzyku rozwoju choroby nowotworowej. Do czynników chemoprewencyjnych należy dziś szereg różnych związków. Część z nich należy do grupy uznanych i stosowanych leków, jak np. tamoxifen, część stanowi jedynie zalecenia dietetyczne, np. spożywanie zielonej herbaty. Związki te hamują proces nowotworzenia na różnych etapach za pośrednictwem różnych mechanizmów.

W artykule przedstawiono przegląd stosowanych i potencjalnych czynników chemoprewencyjnych, w miarę możliwości wraz z mechanizmem ich działania. Uwzględniono również aktualny stan badań dotyczących poszczególnych czynników.

Słowa kluczowe: chemoprewencja, kancerogenezy.

Summary

Cancer chemoprevention is defined as the use of natural, synthetic, or biological and chemical agents to reverse, suppress, or prevent either the initial phase of carcinogenesis or the progression to invasive cancer in high-risk populations. Several chemopreventive agents (including tamoxifen) are proved to be effective in preventing the development of cancer, while several remain just as dietary restrictions. Chemopreventive agents have been reported to interfere with a specific stage of the carcinogenesis and different mechanisms involved in anticancer activity have been described.

This article summarises agents that have a chemopreventive potential against cancer, as well as these ones which are already in clinical use against cancer. This review will also highlight current clinical research in chemoprevention.

Key words: chemoprevention, carcinogenesis.

¹ Samodzielna Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

² Katedra Zdrowia Publicznego, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie

³ Zakład Wirusologii i Immunologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

⁴ Zakład Biologii Medycznej, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

WPROWADZENIE

Chemoprewencja – definicja

Choroby nazywane potocznie „rakiem” występują powszechnie i z punktu widzenia zdrowia publicznego stanowią problem wielkiej wagi, gdyż ponad połowa chorych umiera z ich powodu [1]. Przytaczając liczbowe statystyki: każdego roku na świecie u 11 milionów osób diagnozuje się różnego rodzaju nowotwory, zaś 6.7 milionów osób umiera z powodu tej choroby [2].

Nowotwory złośliwe stanowią drugą przyczynę zgonów w Polsce, powodując ponad 26% zgonów u mężczyzn i 23% zgonów u kobiet. Mimo ciągłego udoskonalania terapii nowotworów i rozwoju badań na kancerogenezę, prognozy dla pacjentów cierpiących z powodu raka płuc, jelita grubego, piersi czy prostaty – czterech najczęstszych i cechujących się największą śmiertelnością nowotworów złośliwych (zarówno w Polsce, jak i na świecie) – są nadal pesymistyczne [3-5]. Wskazuje to na konieczność nowego podejścia do prewencji i opracowania takiej koncepcji zwalczania chorób nowotworowych, która będzie efektywna na każdym etapie rozwoju nowotworów złośliwych i ograniczy związane z tymi chorobami cierpienie oraz liczbę zgonów. Jedną z tych koncepcji jest chemoprewencja [1, 4].

Chemoprewencja jest coraz częściej stosowaną metodą zapobiegania powstawaniu nowotworów, polegającą na przyjmowaniu nietoksycznych środków farmakologicznych lub obecnych w pożywieniu, które mogą zatrzymać lub spowolnić przebieg kancerogenezy, czy też nawet wpłynąć na regresję już powstałych zmian [6]. Koncepcja chemoprewencji pojawiła się pod koniec lat 60., a jej autorami byli równolegle Wattenberg i Sporn [7, 8].

Termin chemoprewencja został wprowadzony w 1976 roku przez Sporn i jego współpracowników. Opisywał on wówczas składniki diety i związki aktywne farmakologicznie jako czynniki, które posiadają potencjał antynowotworowy wpływając na proces kancerogenezy. Chemoprewencja nowotworów, wg definicji Sporna, to zastosowanie naturalnych bądź syntetycznych czynników, które odwrócić lub zahamują proces kancerogenezy, a jeśli do niego dojdzie – opóźnią jego złośliwą transformację [9, 10]. Wykorzystanie dobroczynnych właściwości naturalnie występujących związków znane i praktykowane jest od dawna. Już Hipokrates leczył swoich pacjentów za pomocą odpowiednio dobranej diety. Zalecał m.in. spożywanie dużej ilości jabłek, daktyli i kleiku jęczmiennego [11].

Wraz z rozwojem medycyny nastąpił rozwój teoretycznych podstaw zastosowania chemoprewencji, co umożliwiło ukierunkowane poszukiwanie czynników chemoprewencyjnych.

W oparciu o koncepcję, iż proces kancerogenezy jest wielostopniowy, wyróżniono trzy główne strategie chemoprewencyjne:

- chemoprewencja pierwotna (antyinicjacyjna) – stosowanie środków, które hamują nowotwór na etapie inicjacji. Ta strategia skierowana jest do osób zdrowych, ale należących do grup podwyższonego ryzyka, narażonych na działanie kancerogenu, posiadających genetyczne predyspozycje do rozwoju określonych typów nowotworów, występujących rodzinnie;
- chemoprewencja drugiego rzędu (ang. secondary) ma za zadanie hamować progresję nowotworu i służyć jako

terapia dla wcześniej wykrytych stanów przedrakowych (np. leczenie gruczolaków w jelicie grubym). Określana jest też mianem antypromocyjnej czy antyprogresyjnej; – chemoprewencję trzeciego rzędu (ang. tertiary) opracowano w celu zapobiegania nawrotom choroby i jako środek prewencyjny przeciwko drugim nowotworom pierwotnym (ang. second primary tumors) [2, 4, 12].

Czynniki chemoprewencyjne można podzielić na dwie zasadnicze grupy – *czynniki blokujące* (hamują inicjację, strategia antyinicjacyjna, chemoprewencja pierwotna) oraz *czynniki supresyjne* (strategia antypromocyjna/antyprogresyjna, chemoprewencja drugiego rzędu).

Czynniki blokujące/antyinicjacyjne mogą działać na różne sposoby: (i) hamować aktywację metaboliczną kancerogenu, (ii) blokować interakcje kancerogenu z tkanką poprzez zwiększenie dróg detoksykacji, (iii) unieczynn timer reaktywne metabolity i wolne rodniki zapobiegając ich reakcji z DNA, (iv) zwiększać skuteczność i wydajność systemów naprawczych DNA oraz (v) indukować apoptozę.

Czynniki supresyjne (strategia antypromocyjna/antyprogresyjna) mogą hamować proces kancerogenezy poprzez zmniejszanie reaktywnych form tlenu, modyfikację dróg transdukcji sygnału, zmianę ekspresji genów, hamowanie procesów zapalnych, supresję proliferacji, indukcję różnicowania i sprzyjanie apoptozie [4, 12, 13].

CZYNNIKI CHEMOPREWENCYJNE I MECHANIZMY DZIAŁANIA

a) inhibitory COX-2

Wysoce obiecującymi czynnikami chemoprewencyjnymi są inhibitory cyklooksigenazy drugiej (COX-2), szczególnie te działające selektywnie.

Cyklooksigenazy (COX) katalizują syntezę prostaglandyn z kwasu arachidonowego (20-węglowy wielonienasycony kwas tłuszczowy). Zidentyfikowano dotychczas dwie cyklooksigenazy – COX-1 i COX-2. Ekspresja cyklooksigenazy pierwszej (COX-1) w większości tkanek zachodzi konstytutywnie, podczas gdy COX-2 jest enzymem indukowanym przez prozapalne cytokiny, kancerogeny (estry forbolu), czynniki wzrostu (GF) i onkogeny. Dlatego też wzrost aktywności COX-2 obserwuje się w stanach zapalnych, co, jak wykazano, ma związek z kancerogenezą – zwiększona produkcja enzymu powoduje podwyższenie poziomu prostaglandyn i innych metabolitów kwasu arachidonowego. Wzrost ekspresji COX-2 obserwuje się w wielu typach komórek nowotworowych. Syntetyzowane przez COX-2 prostaglandyny stymulują proliferację komórkową. Działając jednocześnie immunosupresyjnie, zmniejszają szansę rozpoznania i zniszczenia nieprawidłowych komórek przez układ odpornościowy. Zwiększona synteza PGE₂ (prostaglandyny E₂) związana jest ze zmniejszeniem częstości występowania apoptozy. Wzrost ekspresji COX-2 wiązany jest także ze zwiększonym ryzykiem angiogenezy i metastazy. Sprzyja to dalszym podziałom transformowanych komórek oraz nabywaniu i utrwalaniu nowych mutacji. Induktory zwiększające produkcję COX-2 pozostają bez wpływu na konstytutywną ekspresję izoformy cyklooksigenazy – COX-1.

Konwencjonalne niesteroidowe leki przeciwzapalne, tj. aspiryna (NSAIDs – Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) wykazują działanie przeciwnowotworowe, ale hamują

jednocześnie obydwie formy cyklooksygenazy. Działają przez to niekorzystnie przede wszystkim na przewód pokarmowy. Chociaż rola aspiryny w chemoprewencji pozostaje sporna, to korzyści ze stosowania innych NSAIDs (tj. sulindak) zostały określone pozytywnie dla grup wysokiego ryzyka.

NSAIDs wykazują istotnie korzystne działanie w terapii zmian neoplastycznych w raku jelita grubego, co wykazano w 90 ze 100 przeprowadzonych badań na modelu szczurzym. Szereg badań epidemiologicznych potwierdziło chemoprewencyjne działanie NSAIDs: ryzyko zachorowania na nowotwory jelita grubego jest o 50% niższe w przypadku osób regularnie zażywających aspirynę lub inny niesteroidowy lek przeciwzapalny. Pomimo obiecujących wyników istnieją rozbieżne dane co do wysokości skutecznej dawki, częstości jej zażywania i okresu, w którym powinna być podawana. Dodatkowo pojawiają się doniesienia o licznych powikłaniach po stosowaniu nawet kardiologicznej dawki aspiryny, związane z powstawaniem owrzodzeń i krwotoków w jelitach i żołądka, hepatotoksycznością i neurotoksycznością uzależnioną od wysokości dawki [2, 14].

Efekty uboczne związane z przewlekłym stosowaniem NSAIDs stały się przyczyną poszukiwania selektywnych inhibitorów COX-2, które powinny być lepiej tolerowane niż typowe NSAIDs, takie jak aspiryna [4, 15-17]. Pierwszym tego rodzaju związkiem był stosowany również obecnie celekoksyb, jeden z syntetycznych inhibitorów wybiórczych COX-2. Pozytywnie zaopiniowany przez FDA celekoksyb został dopuszczony do leczenia raka jelita grubego u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, cierpiących na rodzinną polipowatość jelita grubego (FAP) lub niepolipowate syndromy tego nowotworu [4, 15, 18]. Ostatnio wykazano, że nadekspresja COX-2 występuje również w innych postaciach raków. Dlatego też przypuszcza się, że selektywne inhibitory COX-2 mogą mieć zastosowanie do supresji kancerogenezy także w innych narządach [4]. Należy jednak z większą uwagą monitorować efekty uboczne stosowanych selektywnych inhibitorów COX-2. Część z nich bowiem, mimo obiecujących wyników, wycofano z obiegu farmaceutycznego z uwagi na wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, które mogą doprowadzić nawet do zgonu. Wycofane leki to rofekoksyb i waledekoksyb [18]. W najnowszych badaniach wykazano także, że zmiana dotychczas ustalonego dawkowania jedynego dopuszczonego leku celekoksybu z 2× na 1×400 mg/dobę znacznie zwiększa bezpieczeństwo jego stosowania [17].

Dlatego też bardziej obiecujące wydają się być naturalne wybiórce inhibitory cyklooksygenazy drugiej, do których należą: resveratrol, kwasy tłuszczowe omega-3 czy kurkumina. Resveratrol należy do grupy fitoaleksyn, występuje w skórce winogron i znany jest najbardziej ze swych właściwości antyoksydacyjnych jako składnik czerwonego wina. Resveratrol odpowiada także za „francuski paradoks” – a więc obniżenie śmiertelności z powodu chorób układu krążenia i niektórych rodzajów raka u osób regularnie, w niewielkich ilościach, spożywających czerwone wino. Wykazano, iż resveratrol indukuje apoptozę, obniża poziom produkcji konstytutywnie aktywowanego w komórkach nowotworowych jądrowego czynnika transkrypcyjnego NFκB. W badaniach *in vitro* wykazano, że resveratrol obniża aktywność zarówno NFκB i COX-2, jak i metaloproteinazy-9 (MMP-9) oraz hamuje proliferację komórek raka piersi [19, 20]. Natomiast wszystkie wymienione związki hamują proliferację komórek raka jelita grubego, a ponadto pozbawione

są toksycznych dla układu sercowo-naczyniowego właściwości syntetycznych inhibitorów COX-2. Kwasy tłuszczowe omega-3 działają wręcz kardioprotekcyjnie [18]. Kurkumina jest jednym z elementów diety, który ma właściwości przeciwzapalne i aktywność antynowotworową dzięki zdolności do hamowania aktywności czynnika NFκB [21]. Kurkumina to popularny składnik przypraw otrzymywany z kłączy kurkumy (*Curcuma long L*) – obecnie stanowi najbardziej intensywnie badany fitozwiązek pod kątem właściwości chemoprewencyjnych. Na mysim modelu kancerogenezy nowotworu złośliwego skóry wykazano, że ma zdolność do inhibicji procesu nowotworzenia na etapie promocji. Ponadto, kurkumina w ludzkim nabłonku jelita grubego hamuje produkcję COX-2 indukowaną przez TNF-α, jak również produkcję NFκB. Potwierdzona skuteczność chemoprewencyjna kurkuminy na modelu zwierzęcym wprowadza ten fitozwiązek w obszar badań klinicznych, przewiduje się zastosowanie kurkuminy w terapii raka jelita grubego i raka piersi [19, 21].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, oprócz udokumentowanej skuteczności antynowotworowej przeciwko nowotworom jelita grubego, wykazują działanie chemoprewencyjne w stosunku do raka pęcherza moczowego, zmniejszając ryzyko zachorowania na ten nowotwór. Podobny efekt NSAIDs wywierają na czerniaka – obniżają ryzyko zachorowania, zmniejszają prawdopodobieństwo nawrotu choroby i częstość metastazji [2].

NSAIDs nadal pozostają wysoce obiecującymi czynnikami chemoprewencyjnymi i kluczowe jest kontynuowanie badań nad ich użyciem, ze szczególnym naciskiem na zminimalizowanie efektów ubocznych przy jednoczesnym zachowaniu ich potencjału przeciwnowotworowego [2].

b) witamina A

Badania nad możliwością zahamowania procesu kancerogenezy przez witaminę A (retinol) i jej syntetyczne analogi (retinoidy) skłoniły Michaela Sporna do sformułowania pojęcia chemoprewencji. Wykazał on, że te małe lipofilne ligandy modulują wzrost i różnicowanie komórek nowotworowych przez aktywację transkrypcji genów za pośrednictwem jądrowego receptora retinoidów. Receptory jądrowe należą do grupy czynników transkrypcyjnych, których aktywność jest regulowana poprzez wiązanie ligandu. Do receptorów należą receptory RAR i RXR, tworzące homodimery (RXR-RXR) lub heterodimery (RAR-RXR). Dimery wykazują duże powinowactwo do określonych rejonów DNA, których ekspresja regulowana jest retinoidami. Poza wiązaniem naturalnych kwasów retinowych, receptory RAR i RXR wiążą szereg syntetycznych retinoidów. Te syntetyczne retinoidy wykazują zwykle selektywność wobec określonych form RAR lub względem RAR lub RXR. Te ostatnie określane są jako rexinoidy. Nowe, selektywne wobec określonych receptorów retinoidy są pozbawione niekorzystnych właściwości, charakterystycznych dla naturalnych retinoidów i na ogół bardziej skuteczne. Chemoprewencyjne właściwości kwasu 3-*cis*-retinowego potwierdzono klinicznie wobec drugich nowotworów pierwotnych głowy i szyi. Retinol i retinoidy okazały się być również skuteczne przeciwko nowotworom pęcherza moczowego, rakom skóry (ang. non-melanoma skin cancer) i nowotworom jajnika, co potwierdzają badania kliniczne – które w przypadku

raka jajnika weszły właśnie w III fazę. Najnowsze badania donoszą także o wyjątkowej skuteczności syntetycznego retinoidu – *fenretinidu* – w terapii raka piersi. Fenretinid u kobiet w wieku premenopauzalnym redukuje o połowę ryzyko powtórznego wystąpienia raka gruczołu piersiowego. Obserwuje się również zmniejszenie liczby przypadków raka jajnika u kobiet zażywających fenretinid. Fenretinid jest jedyną pochodną witaminy A o wąskim profilu działań niepożądanych, zastosowanie pozostałych pochodnych jest ograniczone z uwagi na toksyczne efekty uboczne. Mechanizm działania fenretinidu nie jest do końca wyjaśniony, wydaje się, że jest on selektywnym modulatorem receptora retinoidowego, indukuje apoptozę komórek guza oraz zmniejsza stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-I.

Retinoidy mogą także znaleźć zastosowanie w zapobieganiu formowania czerniaka złośliwego poprzez indukcję różnicowania się komórek, zahamowanie wzrostu komórek i procesu angiogenezy, a także poprzez indukcję apoptozy. Jednak długotrwałe stosowanie retinoidów i ocena pełnego oddziaływania opracowanych dotychczas analogów jest utrudniona z powodu ich niekorzystnych objawów ubocznych, w tym działania teratogennego. Z tego powodu intensywnie poszukuje się nowych retinoidów, pozbawionych tych niekorzystnych właściwości [2, 4, 16]. Badania nad efektywnością retinolu oraz jego kombinacji z β -karotenem jako potencjalnych czynników chemoprewencyjnych wobec raka płuc pokazały, że stosowany w niskiej dawce kwas 13-*cis*-retinowy nie przynosi żadnych korzyści zdrowotnych, a wręcz podwyższa ryzyko śmierci i nawrotu choroby u nałogowych palaczy tytoniu. Udowodniono także, że sam β -karoten również przyczynia się do podwyższenia ryzyka zachorowania na raka płuc [10, 22].

c) antyoksydanty

Antyoksydantami są głównie witaminy, w tym – witamina C, E, a także β -karoten. Właściwości chemoprewencyjne antyoksydantów wspiera dodatkowo niska toksyczność i brak efektów ubocznych. Mimo iż badania określające wzajemną zależność pomiędzy ryzykiem wystąpienia nowotworu jelita grubego a poziomem antyoksydantów we krwi zdają się wskazywać na udział tych ostatnich w zapobieganiu wystąpieniu tej choroby, badania kliniczne nie potwierdzają tych obserwacji.

Antyoksydanty nie wykazały również mierzalnej skuteczności przeciwko innym nowotworom. Stosowano różne kombinacje witaminy E, β -karotenu, witaminy C i selenu i żadna z nich nie okazała się skuteczna w stosunku do badanych nowotworów [2]. Stwierdzono natomiast, że przy rosnącej podaży potasu, karotenoidów, kwasu foliowego, witaminy C, E, B6 w codziennej diecie, zmniejsza się ryzyko wystąpienia raka piersi [16]. Zakrojone na szeroką skalę trzy projekty badań klinicznych, które miały za zadanie ocenić prewencyjny wpływ β -karotenu oraz retinolu w kombinacji z β -karotenem lub α -tokoferolem w stosunku do raka płuc, nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Żaden z badanych czynników chemoprewencyjnych nie wykazał właściwości ochronnych wobec raka płuc. Ponadto okazało się, że długoterminowa suplementacja diety β -karotenem wspólnie z retinolem podwyższa ryzyko zachorowania na raka płuc u osób będących nałogowymi palaczami. Jak wykazano, skuteczność β -karotenu jako czynnika chemoprewencyjnego

warunkowana jest rzuceniem palenia tytoniu – u osób, które zarzuciły nałóg, regularne zażywanie β -karotenu odniosło zamierzony efekt prewencyjny [10].

d) inne czynniki chemoprewencyjne

Poza wymienionymi głównymi czynnikami chemoprewencyjnymi istnieje szereg innych związków, które posiadają potencjał przeciwnowotworowy. Doskonałym źródłem substancji chroniących przed rakiem są przede wszystkim warzywa i owoce. Do tej grupy zakwalifikowano ponad 35 gatunków roślin, w tym: czosnek, soję, imbir, wspomnianą już kurkumę, pomidory i część gatunków z rodziny krzyżowych – m.in. brokuły, brukselkę, kalafior i kapustę. Wyodrębnienie z tych roślin substancji aktywnych oraz określenie mechanizmu ich działania jest obecnie przedmiotem licznych badań, prowadzonych na modelach komórkowych i zwierzęcych.

Potencjalnym czynnikiem chemoprewencyjnym zawartym w soi jest genisteina. Badania z wykorzystaniem linii komórkowej raka szyi i głowy wykazały, że powoduje ona zahamowanie wzrostu komórek i indukuje ich apoptotyczną śmierć. Występujący w liściach zielonej herbaty gallusan epigallokatechiny odpowiada za mniejszą zapadalność na niektóre typy nowotworów litych w populacjach azjatyckich. Wyniki badań sugerują, że gallusan epigallokatechiny, podobnie jak zawarty w pomidorach likopen, czy w drożdżach selen to potencjalne czynniki w chemoprewencji czerniaka złośliwego. Funkcjonują one jako przeciwutleniacze, które posiadają zdolność do efektywnego zmiatania wolnych rodników i dzięki temu zapobiegają uszkodzeniom DNA. Wykazano, że wymienione antyoksydanty zmniejszają także ryzyko zachorowania na pozostałe typy raka skóry, a także na raka pęcherza moczowego i prostaty [2, 4, 19].

PODSUMOWANIE

Mimo iż aktualnie chemoprewencja nie weszła jeszcze do praktyki klinicznej, intensywne badania w tej dziedzinie nadal trwają. Część czynników chemoprewencyjnych została zakwalifikowana jako 'zalecane' dla wybranych grup pacjentów o podwyższonym ryzyku zachorowania na niektóre nowotwory. Obecnie stosowane czynniki chemoprewencyjne o potwierdzonej skuteczności to tamoxifen i raloxifen (terapia raka piersi), celekoksyb (w prewencji polipów jelita grubego) oraz finasteryd (terapia raka prostaty) [1, 2, 4, 10, 23]. W związku z przedstawionymi faktami, nasuwa się pytanie – dlaczego spośród tak licznej grupy substancji i związków o potencjale chemoprewencyjnym, zaledwie kilka stosuje się w terapii nowotworów? Przede wszystkim dlatego, że tylko nieliczne z przeprowadzonych dotychczas badań dały zadowalające wyniki, potwierdzające ich aktywność. Przyczyną tego jest m.in. brak precyzyjnych biomarkerów, pozwalających monitorować efekty działania czynników chemoprewencyjnych. Długi okres rozwoju nowotworu, szereg etapów od momentu inicjacji do stadium metastazy i wielostopniowa kancerogeneza wyznaczają naukowcom ramy i możliwości zastosowania chemoprewencji, stanowią równocześnie ekonomiczną przeszkodę w monitorowaniu klinicznych postępów regresji choroby. Nie zmienia to faktu, że mimo istniejących trudności, czynniki chemoprewencyjne można określić jako leki XXI wieku [4, 22].

PIŚMIENICTWO

1. Zatoński W. Kodeks walki z rakiem 2003. Kraków: Centrum Onkologii w Warszawie; 2007.
2. Bonovas S, Tsantes A, Drosos T, Sitaras NM. Cancer Chemoprevention: A summary of the current evidence. *Anticancer Res.* 2008;28(3B):1857-66.
3. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science.* 1997;278(5340):1073-7.
4. Baer-Dubowska W. Chemoprewencja – profilaktyka i terapia wspomaganie raków głowy i szyi. *Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi.* 2003;2:3-14.
5. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Raport Centrum Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie. Warszawa; 2008.
6. Szumiło J. Chemoprewencja raka płaskonabłonkowego przełyku – badania kliniczne. *Pol Merk Lek.* 2008;XXV:147,280.
7. Wattenberg LW. Chemoprophylaxis of carcinogenesis: A review. *Cancer Res.* 1966;26:1520-6.
8. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). *Fed Proc.* 1976;35:1332-38.
9. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res.* 1976;36:2699-702.
10. Keith RL. Chemoprevention of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(2):187-93.
11. Kim SE, Hong WK. An apple a day..., does it really keep the doctor away? The current state of cancer chemoprevention. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):468-70.
12. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res.* 1985;45:1-8.
13. Hursting SD, Slaga TJ, Fischer SM, DiGiovanni J, Phang JM. Mechanism-based Cancer Prevention Approaches: Targets, Examples, and the Use of Transgenic Mice. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:215-25.
14. Degowska M, Rydzewska G. Chemoprewencja raka jelita grubego. *Przewod Lek.* 2005;10:46-51.
15. Tsao AS, Kim ES, Hong WK. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(3):150-80.
16. Zbucka M, Leśniewska M, Knapp P, Wołczyński S. Czy można wpłynąć na ryzyko wystąpienia raka piersi? *Przeg Menopauz.* 2005;6:70-5.
17. Starzyńska T, Wasilewicz MP. Chemoprewencja raka jelita grubego. *Pol Merk Lek.* 2007;XXIII:133,170.
18. Das D, Arber N, Jankowski JA. Chemoprevention of colorectal cancer. *Digestion.* 2007;76:51-67.
19. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(10):768-80.
20. Ignatowicz E, Baer-Dubowska W. Resveratrol, a natural chemopreventive agent against degenerative diseases. *Pol J Pharmacol.* 2001;53:557-69.
21. Sporn MB, Suh N. Chemoprevention: an essential approach to controlling cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(7):537-43.
22. Kelloff GK, Lippman SM, Dannenberg AJ, Sigman CC, Pearce HL, Reid BJ, Szabo E, Jordan C, Spitz MR, Mills GB, Papadimitrakopoulou VA, Lotan R, Aggarwal BB, Bresalier RS, Kim J, Arun B, Lu KH, Thomas ME, Rhodes HE, Brewer MA, Follen M, Shin DM, Parnes HL, Siegfried JM, Evans AA, Blot WJ, Chow WH, Blount PL, Maley CC, Wang KK, Lam S, Lee JJ, Dubinett SM, Engstrom PF, Meyskens FL Jr., O'Shaughnessy J, Hawk ET, Levin B, Nelson WG, Hong WK. Progress in Chemoprevention Drug Development: The Promise of Molecular Biomarkers for Prevention of Intraepithelial Neoplasia and Cancer – A Plan to Move Forward. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12(12):3661-97.
23. Fotiadis CI, Stoidis CN, Spyropoulos BG, Zografos ED. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2008;14(42):6453-7.

Informacja o Autorach

Dr hab. n. med. WOJCIECH RZESKI, prof. nadzw. UMCS – kierownik, Zakład Biologii Medycznej, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie; profesor nadzwyczajny UMCS, Zakład Wirusologii i Immunologii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie; dr n. med. LUCYNA KAPKA – kierownik, Samodzielna Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie; – adiunkt, Katedra Zdrowia Publicznego, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania w Rzeszowie; mgr MALGORZATA CYRANKA – Samodzielna Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie.

Adres do korespondencji

Samodzielna Pracownia Biologii Molekularnej
Instytut Medycyny Wsi
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin