

JOANNA KONIECZNY, MAŁGORZATA GRZESIAK

*Katedra Fizjologii i Endokrynologii Zwierząt  
Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt  
Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kollątaja w Krakowie  
Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków  
E-mail: m.grzesiak@ur.krakow.pl*

## JAJNIK KURY DOMOWEJ (*GALLUS DOMESTICUS*) W BADANIACH PROCESU NOWOTWORZENIA\*

### WSTĘP

Nowotwór jajnika jest jednym z najczęstszych nowotworów ginekologicznych będących przyczyną zgonu. Pod względem zapadalności kobiet zajmuje on siódme miejsce i osiemnaste wśród wszystkich występujących nowotworów na świecie (JACKSON 2014). Przeprowadzone statystyki wskazują na stały wzrost liczby zachorowań na nowotwór złośliwy jajnika. Mimo postępów w pogłębianiu wiedzy dotyczącej procesu powstawania nowotworu, a także badań prewencyjnych i terapii antynowotworowych, zachorowalność jest w dalszym ciągu wysoka. Niska wykrywalność tego nowotworu u kobiet wynika z położenia jajnika w miednicy, które uniemożliwia skuteczne monitorowanie rozwoju choroby przy braku jej charakterystycznych objawów (BAST i współaut. 2002). Badania nad etiologią i wczesną patogenezą nowotworu u ludzi są utrudnione, ponieważ do jego wykrycia dochodzi z reguły w późnych stadiach choroby. Aby skutecznie przeciwdziałać występowaniu nowotworu jajnika, należy dokładnie poznać mechanizm procesu nowotworzenia, a szczególnie jego wczesne etapy, a także dogłębnie zbadać już istniejące i nowe markery nowotworowe. Do zrealizowania tych celów niezbędne jest znalezienie jak najlepszego modelu zwierzęcego do badań laboratoryjnych. Wybór odpowiedniego organizmu modelowego odgrywa ważną rolę, gdyż umożliwia nie tylko badanie mechanizmów molekularnych i ich następstw, ale również wpływu czynników środowiskowych na rozwój nowotworu jajnika. Doniesienia ostatnich lat coraz czę-

ściej wskazują, że doskonałym modelem do badań nad ludzkim nowotworem jajnika jest kura domowa (*Gallus domesticus*) (JOHNSON i GILES 2013, JOHNSON i współaut. 2015). Celem niniejszej pracy jest przegląd aktualnej literatury dotyczącej badań prowadzonych z użyciem jajnika kury domowej, w celu określenia jej przydatności jako organizmu modelowego do badania procesu nowotworzenia u ludzi. Dodatkowo, przeprowadzone zostanie porównanie tego modelu badawczego z innymi organizmami wykorzystywanymi w badaniach naukowych.

### NOWOTWÓR JAJNIKA

Jajnik ssaków jest parzystym narządem położonym wewnątrztrzewnowo. Pokrywa go jednowarstwowy nabłonek powierzchniowy, spoczywający na blaszce podstawnej. Pod blaszką podstawną leży warstwa tkanki łącznej zbitej, tzw. błona biaława. W jajniku wyróżnia się położony centralnie rdzeń (łac. *medulla*) i otaczającą go korę (łac. *cortex*), zawierającą pęcherzyki jajnikowe w różnych stadiach rozwojowych. Jajnik, jako gonada żeńska, produkuje komórki jajowe, a jako gruczoł dokrewny jest głównym miejscem syntezy hormonów steroidowych (estradiolu i progesteronu) przed menopauzą (KUJAWA 1995). Wszystkie komórki budujące jajnik mogą wykazywać zdolność do nowotworzenia, jednak najczęściej są to komórki nabłonka powierzchniowego (85-95% przypadków), produkujące steroidy komórki zrębu i komórki rozrodcze. Zmiany nowotworowe i ich typy są w znacznym stopniu zależne

\*Praca finansowana ze środków przeznaczonych na działalność statutową DS-3243/KFiEZ/16.

**Słowa kluczowe:** jajnik, funkcje, markery nowotworowe

od wieku pacjentek: nowotwory pochodzenia nabłonkowego są najpowszechniejsze po 50. roku życia (WEISS i współaut. 1977).

Nabłonek powierzchniowy jajnika (ang. ovarian surface epithelium, OSE) wywodzi się z nabłonka pokrywającego pierwotną jamę ciała w czasie embriogenezy. Komórki te zachowują zdolność do różnicowania się, co jest przyczyną znacznej różnorodności histologicznej nowotworu jajnika. Obserwuje się zależność pomiędzy liczbą owulacji a ryzykiem wystąpienia nowotworu, określaną mianem tzw. „nieustannej owulacji” (ang. incessant ovulation). Zakłada ona, że każda owulacja skutkując rozerwaniem nabłonka pokrywającego jajnik w miejscu uwolnienia komórki jajowej, uruchamia szereg mechanizmów: wytworzenie lokalnego stanu zapalnego, proliferację komórek nabłonka pod wpływem wydzielanych cytokin i czynników wzrostu dążących do jego regeneracji, zaburzenia w cyklu komórkowym, nadmierną ekspresję genów onkogennych i dezaktywację genów supresorowych (KISIELEWSKI i współaut. 2013). Zatem, hamowanie owulacji w wyniku kolejno przebytych ciąż, okresów karmienia piersią, stosowania antykoncepcji hormonalnej, a także późne pokwitanie i wczesna menopauza, przyczyniają się do zapobiegania nowotworom jajnika. Ponadto, przypuszcza się, że rozwój nowotworu jajnika jest skutkiem uszkodzeń w DNA, wywołanych przez odpowiedź przeciwzapalną na cysty inkluzyjne formujące się w tkance łącznej wokół komórek złuszczonego nabłonka (KUJAWA i LISOWSKA 2015). Wpływ na patogenezę nowotworu jajnika mogą mieć także nieprawidłowości w przeciwnowotworowej odpowiedzi autoimmunologicznej. Istnieje hipoteza, według której transformacja komórek nabłonka powierzchniowego jest wynikiem długotrwałej ekspozycji na działanie gonadotropin FSH i LH, których poziomy rosną wraz z wiekiem. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania na nowotwór jajnika zalicza się także predyspozycje genetyczne, w tym mutacje w obrębie genów *BRCA1* i *BRCA2* (NOWAK-MARKOWITZ i SPACZYŃSKI 2012).

Pierwsza klasyfikacja histologiczna nowotworów jajnika została ustalona przez Światową Organizację Zdrowia w 1973 r. Według niej nowotwory jajnika dzieli się na: surowicze, śluzowe, endometrialne, jasnokomórkowe, płaskonabłonkowe, z komórek nabłonka przejściowego, mieszane, niezróżnicowane i niesklasyfikowane. Ze względu na częstość występowania największe znaczenie mają nowotwory nabłonkowe surowicze (60–80%), śluzowe (5–15%) i endometrialne (10–25%) (MANYŚ 2006). W 2004 r., na podstawie danych klinicznych, histologicz-

nych i molekularnych, zaproponowano nowy podział nowotworów jajnika na dwa typy. Nowotwory typu I-ego. wynikają z mutacji w genach *BRAS* i *KRAS*, są rozpoznawane we wcześniejszych stadiach i mają większą szansę na wyleczenie. Zalicza się tutaj raki surowicze i endometrioidalne. Nowotwory typu II-ego. powiązane są z nadekspresją genu *TRP53* i obejmują mięsakoraki, niskozróżnicowane guzy surowicze, endometrialne i nowotwory niezróżnicowane. Rozpoznawane są w 75% przypadków zachorowań i wykazują znacznie gorsze rokowania na wyleczenie (NOWAK-MARKOWITZ i SPACZYŃSKI 2012).

#### MODELE ZWIERZĘCE W BADANIACH NAD NOWOTWOREM JAJNIKA

Badania dotyczące nowotworu jajnika prowadzone są najczęściej z wykorzystaniem ludzkich nowotworowych linii komórkowych. Taki model doświadczalny pozwala na efektywne badania dotyczące wrażliwości komórek nowotworowych na chemioterapeutyki i regulacji wzrostu guza. Poszukiwanie czynników inicjujących rozwój nowotworu wymaga wyboru modelu pozwalającego na obserwację procesu nowotworzenia zachodzącego spontanicznie. Ponadto, niezwykle istotne jest, aby dobry model doświadczalny pozwalał na monitorowanie wczesnych etapów rozwoju nowotworu jajnika, które do tej pory są najslabiej poznane. Wykorzystywanie zwierzęcych modeli doświadczalnych w badaniach nad nowotworem jajnika pozwala nie tylko na poznawanie wpływu czynników genetycznych i biologicznych wywołujących fenotypowe objawy choroby, ale również stanowi podstawę wczesnej prewencji, która jest najbardziej oczekiwanym efektem badań nad procesem nowotworzenia.

#### GRYZONIE

Jednym z najczęściej wykorzystywanych organizmów modelowych do badań nad nowotworem jajnika są myszy. Ich powszechne użycie jest możliwe dzięki małym rozmiarom, niskiej cenie hodowli i wysokiemu współczynnikowi reprodukcji, wynikającemu z krótkiego cyklu estralnego. Istnieją szczepy, u których zaobserwowano spontaniczne pojawianie się nowotworu jajnika. Częstość jego występowania jest jednak zbyt niska, a rozwój następuje zbyt wolno, aby dostarczać danych o odpowiedniej mocy statystycznej. Szczepy o zwiększonej zachorowalności na nowotwór jajnika to C3HeB/Fe i C3HeB/De (ziarniaki i gruczolaki) oraz HAN:NMRI (partenogenetyczny rozwój komórek jajowych prowadzący do rozwoju potworków) (CONNOLLY 2009). Wykorzystywane są również modele łączące metody *in vitro* oraz

*in vivo*, w których spontaniczna transformacja nowotworowa komórek nabłonka jajnika jest wywołana przez samo pasażowanie linii komórkowej, a następnie jej wszczęcie do organizmu, z którego pochodzi (FONG i KAKAR 2009). W czerwcu 2015 r. zespół profesora Magnusona otrzymał model myszy z mutacjami genów *ARID1A* i *PIK3CA*, w których antagonizmie wykryto genetyczną przyczynę powstawania bardzo agresywnego drobnokomórkowego raka jajnika typu hiperkalcemicznego (SCCOHT). Dało to nadzieję na zwiększenie wykrywalności tej rzadkiej, niezwykle śmiertelnej choroby. Kuracja lekiem hamującym działanie 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) wykazała na tym modelu zadowalające wyniki, umożliwiając tym samym rozpoczęcie prób klinicznych (CHANDLER i współaut. 2015). Genetyczne modyfikacje pozwalają również na badanie nowotworów ludzkich poprzez wszczęcie ich myszom linii nagich, u których brak jest limfocytów T, oraz myszom SCID, u których brak jest również limfocytów B (VANDERHYDEN i współaut. 2003). Przeszczepianie tkanek pomiędzy gatunkami zwierząt niesie jednak ze sobą duży margines błędu, ze względu na różnice w odpowiedzi immunologicznej. Stąd też wynikają częste niepowodzenia prób klinicznych, testujących terapie badane na tych modelach, co znacznie zmniejsza ich użyteczność.

Przypadki spontanicznego wystąpienia nowotworu jajnika odnotowano również u szczurów Wistar i Sprague-Dawley (GREGSON i współaut. 1984, WALSH i POTERACKI 1994). Nieustanna owulacja u człowieka ma znaczący wpływ na indukcję nowotworzenia. W modelu szczurzym *in vitro* odtworzono procesy intensywnych podziałów komórkowych i gojenia ran. Kilkudziesięciokrotne pasażowanie komórek nabłonkowych jajnika szczura prowadziło w 30% przypadków do spontanicznych transformacji nowotworowych, umożliwiając ich analizę i implantację *in vivo* (KING i BURDETTE 2011). Model ten, podobnie jak opisany powyżej model myszy, posiada ograniczenia wynikające z częstotliwości występowania nowotworu jajnika.

#### NACZELNE

Wykazanie zależności pomiędzy stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych a zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nowotworu jajnika, zapoczątkowało badania na małpach człekokształtnych. Głównym czynnikiem ograniczającym skuteczne wykorzystanie tych zwierząt jako modelu badawczego jest niska częstotliwość zachorowań na nowotwór jajnika, która wynosi około 0,4%. Limitujący jest również długi czas rozwoju nowotworu (kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt

lat) (CONNOLLY 2009). Wśród małp człekokształtnych, szczególnie wygodnym modelem do badań biomedycznych jest makak (*Macaca fascicularis*). Wynika to z podobieństwa budowy anatomicznej układu rozrodczego do człowieka, długości cyklu menstruacyjnego i występowania menopauzy (CONNOLLY 2009, KING i BURDETTE 2011). Przypadki nowotworów jajnika odnotowano również u pawianów, przy czym zachorowalność jest u nich silnie skorelowana z wiekiem (między 17-30. rokiem życia) (MOORE i współaut. 2003). Małpy Saimiri są natomiast proponowane jako model do badania patofizjologii ludzkich ziarniaków, ze względu na tworzące się u nich zgrupowania (klastry) komórek warstwy ziarnistej (WALKER i współaut. 2009). Biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność i względy etyczne, wykorzystanie tego modelu do badania procesu nowotworzenia w jajniku stwarza nadal wiele wątpliwości.

#### ZWIERZĘTA GOSPODARSKIE

Duże ssaki domowe (bydło, koń, świnia) również wykazują podobieństwo w anatomii i fizjologii układu rozrodczego do człowieka. Ponadto, odnotowywane są u nich przypadki spontanicznego rozwoju nowotworu jajnika, np. u klaczy (BOERBOOM i współaut. 2005). U owcy badano wpływ sygnałów pochodzących z komórek zrębu jajnika na proces nowotworzenia w komórkach nabłonkowych. Wykazano, że komórki stromy ograniczają wzrost komórek linii nowotworowych SKOV3 i OVCAR3, pozwalając jednocześnie na swobodny wzrost zdrowych komórek nabłonka (WANG-JOHANNING i współaut. 2007). Podobne badania przeprowadzono u krów, mierząc poziom ekspresji izoform transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) w nabłonku powierzchniowym jajnika i jego zrębie. Otrzymane wyniki porównano do tkanek nowotworowych człowieka oraz zdrowych krów i wykazano różnice w ekspresji tych izoform, co podkreśla ich znaczącą rolę w powstawaniu i progresji nowotworu jajnika (NILSSON i współaut. 2001). Najważniejszymi ograniczeniami w wykorzystaniu zwierząt gospodarskich jako modelu do badania nowotworu jajnika są występujące u tych zwierząt liczne ciąży i ich długość, a także okresy laktacji czy też okresy bezruchowe w ciągu roku. Wszystkie te czynniki ograniczają liczbę owulacji, a co za tym idzie częstotliwość wystąpienia nowotworu.

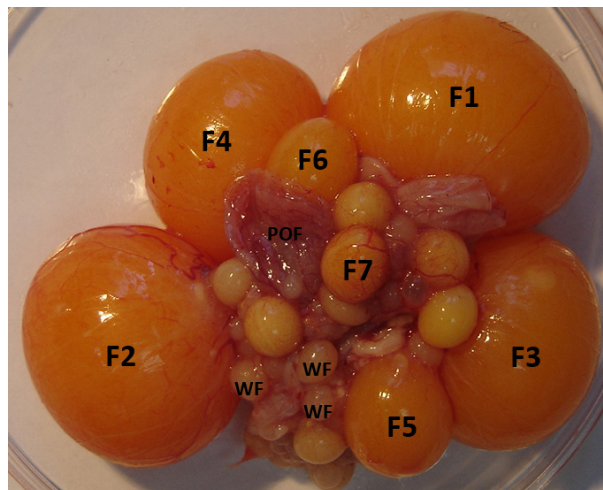
#### BUDOWA I FUNKCJA JAJNIKA KURY

Pod względem podobieństwa budowy i funkcjonowania układu rozrodczego do człowieka, kura domowa nie może konkurować ze ssakami. Jednakże czynniki takie jak



dostępność, łatwość i krótki czas hodowli, sprzyjają popularyzacji jej wykorzystania jako modelu do badania procesu nowotworzenia w jajniku. W kontekście tych badań najważniejszą analogią pomiędzy kurą i człowiekiem jest przede wszystkim nieustanna, spontaniczna owulacja. Dzięki temu, w odróżnieniu do ssaków, u kury istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu jajnika, powstającego samorzutnie aż u 35% osobników w wieku powyżej 3,5 roku. Uznaje się, iż częstotliwość owulacji u kur niosek odpowiada tej u człowieka (relatywnie rozłożonej w czasie), przez co podobne są również powiązane z nią uszkodzenia nabłonka prowadzące do mutacji i uszkodzeń w DNA (JOHNSON i GILES 2013).

U kury domowej w początkowej fazie embriogenezy wykształca się lewy jajnik. Jest on zbudowany z dwóch części: zewnętrznej kory i wewnętrznego rdzenia. W trakcie dojrzewania rdzeń wnika w warstwę korową, w której znajdują się przywieszane na szypule pęcherzyki jajnikowe. Ich rozrost wpływa na ostateczny kształt narządu (JOHNSON 2015, RZĄSA i SECHMAN 2015). W jajniku niedojrzałej kury znajdują się tysiące małych pęcherzyków. Tylko nieliczne (250–500) wchodzą w fazę przedowulacyjnego wzrostu i w okresie dojrzałości płciowej ulegają owulacji (pęknięcie pęcherzyka i uwolnienie komórki jajowej). W dojrzałym jajniku kury można wyróżnić pęcherzyki jajnikowe białe (1–8 mm), żółte (8–35 mm) i poowulacyjne. W zrębie jajnika (stroma) umiejscowione są najliczniejsze pęcherzyki pierwotne (średnica <1 mm), które rosną i przechodzą w pęcherzyki białe małe (wakuolarne i odkładające żółtko pierwotnie), a następnie białe duże (żółtawe). To w nich odkłada się żółtko właściwe, aż wypełnią się one całkowicie, tworząc małe i duże pęcherzyki żółte hierarchiczne (RZĄSA 2007). Przed osiągnięciem dojrzałości płciowej, jeden z grupy pęcherzyków białych ulega tzw. selekcji pęcherzykowej, przechodząc do grupy pęcherzyków żółtych. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej pęcherzyki w jajniku kury zostają uporządkowane hierarchicznie na podstawie wielkości (w przeciwieństwie do ssaków, u których występuje synchroniczny rozwój pęcherzyków). Pęcherzyki hierarchiczne klasyfikuje się kolejno, począwszy od największego (F1), który pierwszy ulegnie owulacji. Kolejne, mniejsze pęcherzyki żółte określa się jako F2, F3, F4, najczęściej do F7. Pęcherzyki poowulacyjne, które, w odróżnieniu do ssaków, nie przekształcają się w ciała żółte, są aktywne metabolicznie przez kilka dni po owulacji, a potem ulegają stopniowej regresji (Ryc. 1) (RZĄSA i współaut. 2007).



Ryc. 1. Budowa morfologiczna jajnika kury domowej. F1-F5, pęcherzyki żółte hierarchiczne; WF, pęcherzyk biały; POF, pęcherzyk poowulacyjny (fot. M. Grzesiak).

Niezależnie od wielkości, pęcherzyki posiadają te same cechy morfologiczne. Oocyt wraz z żółtkiem otoczony jest przez błonę okołożółtkową, następnie leżąca na błonie podstawnej warstwę komórek ziarnistych, osłonkę wewnętrzną i zewnętrzną. Warstwa osłonki jest unerwiona włóknami adrenergicznymi i cholinergicznymi, oraz silnie unaczyniona, dzięki czemu umożliwiony jest transport składników żółtka do światła pęcherzyków. Oprócz tego, występuje w niej również niewielki, nieunaczyniony obszar apikalny (stigma), w którym podczas owulacji dochodzi do pęknięcia ściany pęcherzyka pod wpływem miejscowego działania katepsyny, proteaz i kolagenaz. Pęknięcie ściany pęcherzyka jest również ułatwione dzięki równoległemu ułożeniu włókien kolagenowych (RZĄSA i współaut. 2007).

Podstawowymi funkcjami pęcherzyków jajnikowych jest produkcja żeńskich komórek rozrodczych i synteza hormonów steroidowych. U kury, warstwa ziarnista żółtych pęcherzyków hierarchicznych produkuje progesteron, który ulega konwersji do testosteronu i estradiolu w komórkach osłonki. Warstwa ziarnista pęcherzyków prehierarchicznych nie jest zdolna do syntezy progesteronu, ponieważ w komórkach tej warstwy nie zachodzi ekspresja mRNA białka StAR i enzymu odszczepiającego boczny łańcuch cholesterolu. Osłonka pęcherzyków białych i żółtych syntetyzuje przede wszystkim estradiol (RZĄSA 2007, JOHNSON 2015).

Funkcja jajnika kury regulowana jest przez oś podwzgórze-przysadka-jajnik. Zarówno warstwa ziarnista, jak i osłonka pęcherzyków jajnikowych, podlegają bezpośredniej regulacji przez gonadotropiny produkowane w przysadce mózgowej: FSH i LH.

Wyrzut gonadotropin z przysadki jest stymulowany przez wydzielaną w podwzgórze gonadoliberynę GnRH-I, natomiast hamowany przez gonadostatynę GnIH. Ich wydzielanie jest z kolei warunkowane działaniem pęcherzykowego estradiolu i progesteronu (RZASA i SECHMAN 2015, SCANES 2015). LH odpowiada za dojrzewanie pęcherzyków prehierarchicznych, a w przedowulacyjnych pęcherzykach F3-F1 stymuluje namnażanie (proliferyację) komórek i produkcję progesteronu. W pęcherzyku F1 wytworzony zostaje progesteron w ilości przekraczającej wartość progową inicjującą owulację. FSH w początkowej fazie rozwoju odpowiada za wzrost jajnika, następnie oddziałuje na proces steroidogenezy w pęcherzykach białych i żółtawych prehierarchicznych oraz wpływa na ten proces w małych pęcherzykach hierarchicznych (F5-F3). Jednocześnie, pęcherzyki F4-F1 produkują znaczne ilości inhibiny, która odpowiada za obniżanie stężenia FSH we krwi (RZASA 2007, SCANES 2015). Oprócz podstawowej regulacji podwzgórzowo-przysadkowej, funkcja jajnika kury jest kontrolowana przez liczne czynniki endo- i egzogenne. Badania prowadzone przez SECHMANA i współaut. (2009) dowiodły, że trijodotyronina ( $T_3$ ) obniża produkcję estradiolu w pęcherzykach białych i osłonce pęcherzyków hierarchicznych, a podwyższa syntezę progesteronu w warstwie ziarnistej tych pęcherzyków. Natomiast 6-dniowe podawanie  $T_3$  zmniejsza poziom LH i obu steroidów we krwi, co prowadzi do degeneracji (atrezji) żółtych pęcherzyków przedowulacyjnych (SECHMAN 2013). W pęcherzykach przed- i poowulacyjnych wykryto prostaglandyny E i F, które, poza głównymi funkcjami w regulacji procesów fizjologicznych, są również inhibitorami śmierci komórkowej (apoptozy), odpowiadają za zwiększenie przylegania komórek i zwiększają ich namnażanie. W tkankach pęcherzyków hierarchicznych produkowane są wazotocyna i mezotocyna, których poziom ulega wahaniom w zależności od fazy cyklu. Na czynność jajnika kury niosącej wpływa również prolaktyna (HRABIA i współaut. 2004), hormon wzrostu (HRABIA 2015) oraz lokalnie produkowane czynniki wzrostu: transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF) i czynnik wzrostu naskórka (EGF) (JOHNSON 2015). W zakończeniach nerwów w osłonce pęcherzyków wykryto obecność wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP), który w pęcherzykach żółtawych pobudza różnicowanie i hamuje degenerację, a w pęcherzykach przedowulacyjnych pobudza ekspresję aktywatora plazminogenu i steroidogenezę. Na produkcję steroidów wpływ mają także obficie występujące w komórkach osłonki aminy biogen-

ne takie jak: histamina, serotonina i katecholaminy. Spośród licznych związków biologicznie aktywnych, będących czynnikami regulacyjnymi w jajniku kury, funkcja wielu z nich nie została jeszcze poznana (RZASA 2007, SCANES 2015).

## NOWOTWORY JAJNIKA U KURY

U kury, nowotwory jajnika rozwijają się spontanicznie i powyżej 2. roku życia występują z wysoką częstotliwością 30–35%. W komercyjnych stadach kur niosek obserwuje się je bardzo rzadko. Wynika to z faktu, że ze względu na opłacalność produkcji ptaki te są utrzymywane o wiele krócej (maksymalnie do 2. roku), do czasu kiedy wykazują wysoką nieśność. Cechą charakterystyczną nowotworu jajnika kury jest jego „kalafiorowaty” wygląd, z licznymi guzkami i cystami wypełnionymi płynem (Ryc. 2) (JOHNSON i GILES 2013, JOHNSON i współaut. 2015). Pierwsze badania występowania nowotworów jajnika u kury przeprowadzono w 1987 r. W doświadczeniu wykorzystano kury między drugim a siódmym rokiem życia. Podczas trzech lat prowadzenia badań kontrolowano produkcję jaj (nieśność ptaków), monitorowano stan jajników kur po uboju, bądź po padnięciu w przypadku naturalnej śmierci, oraz oznaczano stężenie hormonów steroidowych w osoczu krwi tych zwierząt. Wśród badanych kur u 19% wystąpił nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego. Był on niezwykle rzadki w najmłodszej grupie wiekowej, natomiast po przekroczeniu szóstego roku życia prawdopodobieństwo jego wystąpienia wynosiło aż 50%. Ponadto wykazano, że rozwój nowotworu z komórek warstwy ziarnistej jest w najwyższym stopniu skorelowany z podniesionym poziomem estradiolu we



Ryc. 2. Nowotworowy jajnik kury domowej o typowej „kalafiorowatej” morfologii z widocznymi guzkami i cystami wypełnionymi płynem (fot. M. Grzesiak).



krwi, natomiast obniżony poziom estradiolu i progesteronu (będące skutkiem starzenia się zwierząt) wpływał na rozwój gruczolakoraka. Badanie wykazało także podobieństwo nowotworu jajnika kury domowej i człowieka pod względem przerzutowania do podobnych tkanek (jelito, wątroba), z akumulacją płynu w jamie ciała (FREDRICKSON 1987).

Szczegółowa analiza histologiczna nowotworów jajnika kury wykazała, że prezentują one podobne typy jak te, które sklasyfikowano u człowieka. Po przeprowadzeniu oceny morfologicznej w grupie 155 kur w wieku 1–5 lat, odnotowano nowotwory typu surowiczego (n=7), endometrialnego (n=10), śluzowego (n=9) i jasnokosmówkowego (n=2). U 30 zwierząt wykazano obecność wszystkich czterech stadiów nowotworu wg. klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia dla ludzkiego nowotworu jajnika. Uwzględniano lokalizację nowotworu, obecność przerzutów do innych narządów i wewnątrztrzewnowe gromadzenie płynu. Przeprowadzone badania były pierwszymi, które wykazały znaczną analogię pomiędzy histologią nowotworów jajnika u kury domowej i człowieka. Doświadczenia te pozwoliły również na wprowadzenie nowej techniki monitorowania jajników kury *in vivo* poprzez ultrasonografię domaciczną w skali szarości i dopplerowską, których zastosowanie pozwala na wykrywanie wczesnych zmian, opierając się na dopplerowskich wahaniach w prędkości przepływu krwi (BARUA i współaut. 2009a).

Występowanie nowotworów w jajniku kury pozytywnie koreluje z częstymi owulacjami i wysoką nieśnością u tych zwierząt. GILES i współaut. (2010) porównali częstość występowania nowotworu jajnika u kury domowej i u kur z mutacją, ograniczającą nieśność niemal piętnastokrotnie (ang. restricted ovulator, RO). Wykazali oni bezpośredni wpływ liczby owulacji na rozwój nowotworu, ponieważ u kur z mutacją występował on bardzo rzadko. Zatem użycie kur mutantów RO może stanowić dobry model do badania etiologii nowotworu jajnika u kobiet.

#### MARKERY NOWOTWOROWE W JAJNIKU KURY

Uzasadnienie wykorzystania kury jako modelu do badania ludzkiego nowotworu jajnika wymagało wykonania szeregu badań potwierdzających analogię pomiędzy procesami nowotworzenia zachodzącymi w jajniku kobiety i kury. Niezbędne było sprawdzenie, czy specyficzne ludzkie markery nowotworowe występują również w nowotworach kury. RODRIGUEZ-BURFORD i współaut. (2001), za pomocą ludzkich przeciwciał, wykazali w nowotworowym jajniku kury obecność cha-

rakterystycznych markerów, tj. cytokeratyny AE1/AE3 i pan, Lewis Y, receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), antygeny płodowe CEA i Tag72 oraz proonkogen erbB-2. Białkiem wykazującym wysoką ekspresję w nowotworze jajnika jest E-kadheryna, która odpowiada za przyleganie komórkowe (adhezję). Utrata zdolności adhezyjnych przez komórki nowotworowe jest podstawą postawiania przerzutów, dlatego w większości nowotworów wykazano obniżenie ekspresji E-kadheryny. Podobną zależność obserwowano także w nowotworze jajnika kury (ANSENBARGER i współaut. 2009). Uzyskane wyniki potwierdzają, że badany model zwierzęcy może być dobrym celem w testowaniu leków chemioterapeutycznych.

Selen jest ważnym mikroelementem, mającym duży wpływ na reakcję komórek nowotworowych na stres oksydacyjny, hamowanie ich namnażania, bądź inicjację śmierci komórkowej. W wielu tkankach nowotworowych wykazano obniżoną ekspresję białka wiążącego selen (SELENBP1). STAMMER i współaut. (2008) przedstawili wyraźne różnice w ekspresji mRNA i białka dla SELENBP1 w zdrowym i nowotworowym jajniku kury. W 80% badanych nowotworów ekspresja SELENBP1 była niska, a barwienie immunohistochemiczne wykazało spadek ekspresji białka nie tylko w guzach, ale też w nabłonku powierzchniowym w pobliżu potencjalnych zmian indukujących nowotwór. Otrzymane wyniki korelują z danymi uzyskanymi u ludzi i potwierdzają użyteczność modelu kurzego w badaniach nad rozwojem nowotworu jajnika człowieka.

Przeciwciała przeciwnowotworowe są naturalną odpowiedzią immunologiczną organizmu na rozwijający się nowotwór. W chorobach autoimmunologicznych są one doskonałym markerem diagnostycznym, pozwalającym na wczesne rozpoznanie choroby. Testy immunologiczne wykonane na surowicy krwi kur z nowotworem jajnika wykazały, podobnie jak u człowieka, podwyższony poziom przeciwciał przeciwnowotworowych i przeciwjajnikowych. Szczegółowa analiza z wykorzystaniem metod biologii molekularnej pozwoliła na ich identyfikację. Wykryto aneksynę II, chaperoninę GroEL, enolazę, UDP-glukozy-4-epimerazę, białko DJ-1, ludzki inhibitor dysocjacji Rho GDP 1, podjednostkę  $\beta$  syntazy ATP, wimentynę i kilka innych niescharakteryzowanych dotąd białek. Ze względu na duże znaczenie obecności przeciwciał przeciwnowotworowych we krwi, przeprowadzono liczne badania określające ich kliniczną użyteczność. Nie dały one jednak jednoznacznych i zadowalających wyników (BARUA i współaut. 2009b).

Poszczególne stadia rozwoju nowotworu jajnika charakteryzują się ekspresją specyficznych genów. Analiza molekularna nowotworu jajnika kury domowej wykazała ekspresję genów, które porównano z wynikami analiz przeprowadzonych na ludzkich nowotworach jajnika. Na podstawie przyporządkowania genów do stadiów rozwoju, możliwe było stworzenie modelu do przewidywania wystąpienia nowotworu. Wybrane geny uczestniczyły w procesach odpowiedzialnych za wzrost i ekspansję komórek nowotworu, ponieważ ich transkrypcja skutkowała produkcją białek strukturalnych i macierzy pozakomórkowej, tj. anilina, tubulina, białka stabilizujące mikrotubule czy białka aktywno-pokrewne, oraz regulatorów transkrypcji: mioneuryny, zarodkowego czynnika tyreotropowego, czynników regulacji interferonu i wzrostu transkrypcji sekwencji box MAD. W badanej grupie znajdowały się również geny kodujące białka będące bezpośrednimi regulatorami proliferacji i śmierci komórki, tj. cykliny K i D3, powiązane z Bcl2 białko X i czynnik anty-apoptyczny NR-13. Oparty na nich model diagnostyczny został przetestowany na próbach ludzkich i pozwolił na określenie z 78% dokładnością stadiów rozwoju nowotworu (GONZALEZ BOSQUET i współaut. 2011). Dane te mogą być punktem wyjścia do dalszych badań nad znaczeniem wykrytych białek w procesach powstawania nowotworu jajnika. Dają też szansę na opracowanie skutecznej metody wykrywania wczesnych stadiów nowotworu.

W celu zbadania wpływu reakcji immunologicznej organizmu na proces nowotworzenia, określano różnice pomiędzy zawartością limfocytów w zdrowym i nowotworowym jajniku kury. Podwyższony poziom limfocytów obserwowano w tkance nowotworowej. Przy użyciu przeciwciał anti-CD4, -CD8 i -Bul1a (specyficzne dla limfocytów B kury domowej, jednakże mogą ulegać ekspresji również na ptasich makrofagach) wykonano barwienia immunohistochemiczne w różnych typach i stadiach nowotworu. Umożliwiło to lokalizację poszczególnych limfocytów w różnych częściach jajnika i komórkach nowotworu. Nieliczne limfocyty T CD4+ obecne były w korze jajnika i w pęcherzykach jajnikowych, w pobliżu naczyń krwionośnych i w pęcherzykach atretycznych w zdrowym jajniku. Obecne były także w okolicy komórek nowotworowych we wszystkich stadiach rozwoju guza. Limfocyty T CD8+ w zdrowym jajniku wykazywały podobną lokalizację do limfocytów T CD4+. Jednakże w tkance nowotworowej było ich znacznie więcej i znajdowały się w części centralnej nowotworu. Podobną lokalizację wykazywały limfocyty B. W typie surowicznym nowotworu jajnika ob-

serwowano zwiększoną ilość limfocytów T w odniesieniu do pozostałych limfocytów. Wyniki tego badania ujawniły duże analogie pomiędzy nowotworem jajnika człowieka i kury, co pozwala założyć możliwość monitorowania pierwszych etapów zmian prowadzących do rozwoju guza u kury domowej (BRADARIC i współaut. 2013). Być może dalsze badania będą ukierunkowane na produkcję szczepionek przeciw nowotworowi jajnika.

Najnowsze badania wskazują negatywny wpływ stanu zapalnego w wielu rodzajach nowotworów. Jednym z mediatorów stanu zapalnego są prostaglandyny, których produkcja jest regulowana przez enzym cyklooksigenazę. Wykazano, że u kury domowej, podobnie jak u kobiet, wraz z wiekiem podwyższa się poziom syntetyzowanych prostaglandyn, na skutek zwiększonej ekspresji dwóch izoform cyklooksigenazy: COX-1 i COX-2. Pierwsza z nich występuje powszechnie w komórkach, a jej zwiększona ekspresja sprzyja powstawaniu i ułatwia unaczynienie nowotworu, przyczyniając się tym samym do jego rozwoju. Z kolei COX-2 powstaje tylko w wyniku stanu zapalnego w komórce. Ekspresja COX-2 wzrasta z wiekiem, ale nie zwiększa się w komórkach nowotworowych. Przypuszcza się, że sam wzrost aktywności tych enzymów jest wynikiem reakcji komórek na stres oksydacyjny. Powstająca w wyniku ich działania prostaglandyna E2 zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu poprzez hamowanie naturalnej odpowiedzi immunologicznej organizmu (EILATI i współaut. 2012). Biosynteza prostaglandyn może być kontrolowana przy pomocy odpowiednich składników diety, bądź leków działających jako inhibitory COX, co umożliwia zastosowanie kury do badania ich skuteczności.

We krwi kur z nowotworem jajnika wykryto białka będące markerami nowotworowymi typowymi dla człowieka, tj. transtyretyna,  $\beta$ -2 mikroglobulina, apolipoproteina A1, ciężkie łańcuchy inhibitora intertrypsyny- $\alpha$  G1 i G4, insulinopodobne białka 3 i 6 wiążące czynnik wzrostu, acylotransferaza fosfatydylocholinosterolu oraz klasteryna, której podwyższony poziom jest powiązany z gorszymi rokowaniami w rozwoju choroby. Wśród białek występujących w małych stężeniach w surowicy krwi kur wykryto również możliwe markery nowotworowe, takie jak kinaza keratyny B, której aktywność enzymatyczna wzrasta w osoczu pacjentek z nowotworem jajnika. Równocześnie w komórkach nowotworowych obserwowano zwiększoną ekspresję białek tj. orozomukoid, tetranektyna, kalpaina i periostyna. Dla tych białek nie ma jednak dostępnych komercyjnie przeciwciał specyficznych dla

kury, co ogranicza dalsze badania. We krwi chorych kur wykryto również podwyższony poziom ciężkiego łańcucha inhibitora inter- $\alpha$  proteazy seryny (ITIH2), odpowiadającego ITIH4 człowieka, oraz trombiny F2, będącej homologiem protrombiny F2, której zwiększoną ekspresję stwierdzono u pacjentek z nowotworem jajnika (MA i współaut. 2014). Dostępna jest więc kompleksowa baza białek występujących we krwi kury domowej, stanowiąca swoisty rezerwuuar do poszukiwań markerów nowotworu jajnika człowieka.

#### BADANIA PROWADZONE Z WYKORZYSTANIEM JAJNIKA KURY JAKO MODELU DOŚWIADCZALNEGO

Kura domowa jako organizm modelowy została do tej pory wykorzystana w badaniach określających skuteczność środków farmaceutycznych i wpływ diety na rozwój nowotworu jajnika. Po stwierdzeniu niższej zapadalności na nowotwór jajnika u pacjentek stosujących doustne środki antykoncepcyjne, przeprowadzono liczne doświadczenia na kurach. Kilkakrotne podanie zastrzyków z pochodnej progesteronu (medroksyprogesteronu) zmniejszyło ryzyko zachorowania o 15%. Jednak ich stosowanie ograniczało owulację na 4 tygodnie, a po upływie tego czasu zwiększało ich częstotliwość, co może być związane ze zwiększeniem prawdopodobieństwa powstawania nowotworu. W celu uniknięcia tego rozdzwisku w efektach działania leków, przeprowadzony został również eksperyment z użyciem implantów antykoncepcyjnych, zarówno progesteronu, jak i jego połączenia z estradiolem, które ograniczały nieśność i skutkowały odpowiednio 91% i 81% zmniejszeniem występowania nowotworu u kur (TREVIÑO i współaut. 2012). Rezultaty tych badań są bardzo obiecujące, należy jednak podkreślić, że badane leki niosą ze sobą duże prawdopodobieństwo występowania poważnych efektów ubocznych.

Drugim, znaczącym celem terapeutycznym jest działanie na przekaźniki stanu zapalnego, odpowiedzialne za nowotworzenie w jajniku. URICK i współaut. (2009) zastosowali dodatek aspiryny do codziennej diety kur. Skutkowało to ograniczoną produkcją prostaglandyny E, ale nie zmniejszyło ryzyka wystąpienia nowotworu. Aspiryna jednak znacząco zahamowała dalszy rozwój i przerzutowanie nowotworu jajnika. Podobne działanie wykazują kwasy tłuszczowe omega-3, których zwiększone spożycie zapobiega występowaniu wielu typów nowotworów. Wykazano, iż ograniczają one ekspresję cyklooksygenazy i mogą wpływać hamująco na proliferację komórek nowotworowych, bądź zwiększać ich apoptozę (EILATI i współaut.

2012). Kompleksowe badania przeprowadzono w celu określenia prewencyjnego działania siemienia lnianego, które jest bogate w kwasy omega-3. Utrzymywana przez cztery lata dieta zawierająca w 10% siemię lniane w znaczącym stopniu obniżała zarówno zapadalność na nowotwór jajnika, jak i poprawiała przebieg choroby (DIKSHIT i współaut. 2015). Jako potencjalne środki profilaktyczne badane są również popularne przeciwutleniacze, mające zapobiegać uszkodzeniom DNA w wyniku stresu oksydacyjnego, jakiemu ulegają komórki jajnika. Udowodniono, że witamina E, często działając synergicznie z selenem, może ograniczać powstawanie różnych typów nowotworów. Jak dotąd, określono jej wpływ jedynie na kultury komórkowe nabłonka powierzchniowego jajnika, w których ograniczyła ona odkładanie się genotoksycznych oksoguanin i ekspresję czynnika CA-125 (MURDOCH i MARTINCHICK 2004). Konieczne zatem wydaje się przeprowadzenie dalszych eksperymentów *in vivo*.

#### PODSUMOWANIE

Omawiane w niniejszej pracy doniesienia literaturowe wykorzystujące kurę domową jako model w badaniach procesu nowotworzenia w jajniku wskazują wiele jego zalet. Główną, która daje przewagę nad innymi modelami zwierzęcymi, jest spontaniczna owulacja i wysoka częstotliwość występowania nowotworów (ok. 35%). Ponadto, na przestrzeni ostatnich lat dokonano szczegółowej charakterystyki histologicznej i molekularnej wszystkich stadiów nowotworu, zbadano markery nowotworowe, czynniki immunologiczne, genetyczne i dokonano analizy proteomicznej białek osocza kury, co daje solidną podwalinę do dalszych badań z wykorzystaniem kury domowej jako modelu badawczego. Niewątpliwie stopień poznania procesów zachodzących w nowotworowym jajniku kury nie jest zadowalający, zwłaszcza w porównaniu do gryzoni. W odniesieniu do kury nie można zastosować wielu technik inżynierii genetycznej, co w znacznym stopniu umożliwiłoby poznanie czynników genetycznych wpływających na rozwój nowotworu. Jednak nie ulega wątpliwości, że ze względu na powiązanie ryzyka wystąpienia nowotworu z wiekiem i częstotliwością owulacji skutkującą wysokim procentem zachorowań, kura domowa wydaje się być dogodnym modelem do badania wspomnianych zależności.

Podstawę do rozważań w niniejszej pracy stanowiło nabłonkowe pochodzenie nowotworów jajnika u kobiety i kury. W świetle najnowszej hipotezy, większość niezróżnicowanych surowicznych raków jajnika nie wywodzi



się z nabłonka powierzchniowego, lecz ma charakter przerzutowy. Sugeruje się, że źródłem komórek nowotworowych są komórki strzępków jajowodu, które uległy złuszczeniu, dostały się do cyst inkluzyjnych i tam uległy transformacji nowotworowej (KUJAWA i LISOWSKA 2015). Te najnowsze doniesienia wymagają jednak potwierdzenia w badaniach naukowych. Nie umniejsza to wykazanej powyżej przydatności modelu kury domowej, ponieważ również u niej obserwowano obecność zmian nowotworowych pochodzenia jajowodowego. Co więcej, w świetle najnowszych doniesień możliwe jest wykorzystanie modelu kury do bardziej szczegółowych badań dotyczących etiologii nowotworu jajnika, dając szansę na wyjaśnienie mechanizmu jego powstawania. Wnikliwe poznanie jak największej liczby procesów zachodzących w jajniku kury może dać szansę na odkrycie specyficznych markerów, które pozwolą uniknąć rozwoju bardziej agresywnych form nowotworu jajnika u człowieka. Użycie kury domowej jako modelu do badania nowotworu jajnika zostało zatem potwierdzone jako skuteczne i słuszne, dając nadzieję na wykrycie nowych środków prewencyjnych i skutecznej terapii antynowotworowej.

#### Streszczenie

Nowotwór jajnika jest najgroźniejszym spośród nowotworów ginekologicznych, skutkującym wysoką śmiertelnością u kobiet. Zapadalność na niego zwiększa się z wiekiem i jest związana z częstotliwością owulacji. Zależność ta wskazuje na pochodzenie nowotworu z komórek nabłonka powierzchniowego jajnika, które ulegają ciągłym uszkodzeniom i regeneracji. Etiologia nowotworu jajnika jest jednak wciąż niejasna, dlatego jej szczegółowe poznanie jest niezbędne dla rozwoju strategii prewencyjnych, metod wczesnego wykrywania i leczenia. W ostatnich latach coraz częściej wykorzystuje się model kury domowej do badania procesu nowotworzenia w jajniku, ponieważ u ssaków nowotwór nie rozwija się spontanicznie z dużą częstotliwością. Ocena histopatologiczna różnych stadiów nowotworu jajnika kury potwierdziła jego wysokie podobieństwo do nowotworu ludzkiego, a szczegółowa charakterystyka molekularna wykazała ekspresję podobnych markerów nowotworowych, czynników immunologicznych oraz genetycznych. Kura domowa jako model doświadczalny daje nadzieję na poznanie procesów odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój nowotworu jajnika u kobiet.

#### LITERATURA

- ANSENBERGER K., ZHUGE Y., LAGMAN J., RICHARDS C., BARUA A., BAHR J. M., HALES D. B., 2009. *E-cadherin expression in ovarian cancer in the laying hen, Gallus domesticus, compared to human ovarian cancer*. Gynecol. Oncol. 113, 362-369.
- BARUA A., BITTERMAN P., ABRAMOWICZ J. S., DIRKS A. L., BAHR J. M., HALES D. B., BRADARIC M. J., EDASSERY S. L., ROTMENSCH J., LUBORSKY J. L., 2009a. *Histopathology of ovarian tumors in laying hens: a preclinical model of human ovarian cancer*. Int. J. Gynecol. Cancer 19, 531-539.
- BARUA A., EDASSERY S. L., BITTERMAN P., ABRAMOWICZ J. S., DIRKS A. L., BAHR J. M., HALES D. B., BRADARIC M. J., LUBORSKY J. L., 2009b. *Prevalence of antitumor antibodies in laying hen model of human ovarian cancer*. Int. J. Gynecol. Cancer 19, 500-507.
- BAST R. C. JR, URBAN N., SHRIDHAR V., SMITH D., ZHANG Z., SKATES S., LU K., LIU J., FISHMAN D., MILLS G., 2002. *Early detection of ovarian cancer: promise and reality*. Cancer Treat. Res. 107, 61-97.
- BOERBOOM D., PAQUET M., HSIEH M., LIU J., JAMIN S. P., BEHRINGER R. R., SIROIS J., TAKEITO M. M., RICHARDS J. S., 2005. *Misregulated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling leads to ovarian granulosa cell tumor development*. Cancer Res. 65, 9206-9215.
- BRADARIC M. J., PENUMATSA K., BARUA A., EDASSERY S. L., YU Y., ABRAMOWICZ J. S., BAHR J. M., LUBORSKY J. L., 2013. *Immune cells in the normal ovary and spontaneous ovarian tumors in the laying hen (Gallus domesticus) model of human ovarian cancer*. PLoS One 8, e74147.
- CHANDLER R. L., DAMRAUER J. S., RAAB J. R., SCHISLER J. C., WILKERSON M. D., DIDION J. P., STARMER J., SERBER D., YEE D., XIONG J., DARR D. B., PARDO-MANUEL DE VILLENA F., KIM W. Y., MAGNUSON T., 2015. *Coexistent ARID1A-PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling*. Nat. Comm. 27, 6118.
- CONNOLLY D., 2009. *Animal models of ovarian cancer*. [W:] *Ovarian cancer*. STACK M. S., FISHMAN D. A. (red.). Wyd. Springer, 353-391.
- DIKSHIT A., GOMES FILHO M. A., EILATI E., MCGEE S., SMALL C., GAO C., KLUG T., HALES D. B., 2015. *Flaxseed reduces the pro-carcinogenic micro-environment in the ovaries of normal hens by altering the PG and oestrogen pathways in a dose-dependent manner*. Br. J. Nutr. 113, 1384-1395.
- EILATI E., PAN L., BAHR J. M., HALES D. B., 2012. *Age dependent increase in prostaglandin pathway coincides with onset of ovarian cancer in laying hens*. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 87, 177-84.
- FONG M. Y., KAKAR S. S., 2009. *Ovarian cancer mouse models: a summary of current models and their limitations*. J. Ovarian Res. 2, 12.
- FREDRICKSON T., 1987. *Ovarian tumors of the hen*. Environ. Health Perspect. 73, 35-51.
- GILES J., ELKIN R., TREVINO L., URICK M., RAMACHANDRAN R., JOHNSON P., 2010. *The restricted ovulator chicken: a unique animal model for investigating the etiology of ovarian cancer*. Int. J. Gynecol. Cancer 20, 738-744.
- GONZALEZ BOSQUET J., PEEDICAYIL A., MAGUIRE J., CHIEN J., RODRIGUEZ G. C., WHITAKER R., PETITTE J. N., ANDERSON K. E., BARNES H. J., SHRIDHAR V., CLIBY W. A., 2011. *Comparison of gene expression patterns between avian and human ovarian cancers*. Gynecol. Oncol. 120, 256-264.
- GREGSON R. L., LEWIS D. J., ABBOTT D. P., 1984. *Spontaneous ovarian neoplasms of the laboratory rat*. Vet. Pathol. 21, 292-299.
- HRABIA A., 2015. *Growth hormone production and role in the reproductive system of female chicken*. Gen. Comp. Endocrinol. 220, 112-118.
- HRABIA A., PACZOSKA-ELIASIEWICZ H., RZASA J., 2004. *Effect of prolactin on estradiol and pro-*

- gesterone secretion by isolated chicken ovarian follicles. *Folia Biol.* 52, 197-203.
- JACKSON E., 2014. *World Cancer Research Fund*. <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Ovarian-Cancer-2014-Report.pdf>.
- JOHNSON A. L., 2015. *Reproduction in the female*. [W:] *Sturkie's avian physiology*. SCANES C.G. (red.). Academic Press, San Diego, 635-665.
- JOHNSON P., GILES J., 2013. *The hen as a model of ovarian cancer*. *Nature Rev.* 13, 432-436.
- JOHNSON P., STEPHENS C. S., GILES J., 2015. *The domestic chicken: causes and consequences of an egg a day*. *Poult. Sci.* 94, 816-820.
- KING S., BURDETTE J., 2011. *Evaluating the progenitor cells of ovarian cancer: analysis of current animal models*. *BMB Rep.* 44, 435-445.
- KISIELEWSKI R., TOŁWIŃSKA A., MAZUREK A., LAUDAŃSKI P., 2013. *Inflammation and ovarian cancer – current views*. *Ginekol. Pol.* 84, 293-297.
- KUJAWA M., 1995. *Układ płciowy żeński*. [W:] *Historia*. OSTROWSKI K. (red.). PZWL, Warszawa, 591-607.
- KUJAWA K., LISOWSKA K., 2015. *Rak jajnika – od biologii do kliniki*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 69, 1275-1290.
- MA Y., SUN Z., DE MATOS R., ZHANG J., ODUNSI K., LIN B., 2014. *Towards an animal model of ovarian cancer: cataloging chicken blood proteins using combinatorial peptide ligand libraries coupled with shotgun proteomic analysis for translational research*. *OMICS* 18, 280-297.
- MANYŚ G., 2006. *Czynniki prognostyczne w raku jajnika*. [W:] *Ginekologia onkologiczna*. MARKOWSKA J. (red.). Wyd. Urban & Partner, Wrocław, 847-855.
- MOORE C., HUBBARD G., LELAND M., DUNN B., BEST R., 2003. *Spontaneous ovarian tumors in twelve baboons: a review of ovarian neoplasms in non-human primates*. *J. Med. Primatol.* 32, 48-56.
- MURDOCH W. J., MARTINCHICK J. F., 2004. *Oxidative damage to DNA of ovarian surface epithelial cells affected by ovulation: carcinogenic implication and chemoprevention*. *Exp. Biol. Med.* 229, 546-552.
- NILSSON E., DORAISWAMY V., PARROTT J., SKINNER M., 2001. *Expression and action of transforming growth factor beta (TGFbeta1, TGFbeta2, TGFbeta3) in normal bovine ovarian surface epithelium and implications for human ovarian cancer*. *Mol. Cell Endocrinol.* 182, 145-155.
- NOWAK-MARKWITZ E., SPACZYŃSKI M., 2012. *Rak jajnika - nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę*. *Ginekol. Pol.* 83, 454-457.
- RODRIGUEZ-BURFORD C., BARNES M., BERRY W., PARTRIDGE E., GRIZZLE W., 2001. *Immunohistochemical expression of molecular markers in an avian model: a potential model for preclinical evaluation of agents for ovarian cancer chemoprevention*. *Gynecol. Oncol.* 81, 373-379.
- RZĄSA J., 2007. *Regulacja rozrodu ptaków*. [W:] *Biologia rozrodu zwierząt. Fizjologiczna regulacja procesów rozrodczych samicy*. KRZYMOWSKI T. (red.). Wyd. Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Olsztyn, 555-578.
- RZĄSA J., SECHMAN A., 2015. *Fizjologia ptaków – wybrane zagadnienia*. [W:] *Fizjologia zwierząt*. KRZYMOWSKI T., PRZĄŁA J. (red.). Wyd. Powszechne Wydawnictwo Rolnicze i Leśne. Warszawa, 427-450.
- RZĄSA J., SECHMAN A., PACZOSKA-ELIASIEWICZ H. E., HRABIA A., 2007. *Biologia rozrodu ptaków – osiągnięcia i perspektywy*. [W:] *Postępy nauk rolniczych*. GRZYWACZ A., i współaut. (red.). Wyd. PAN, Wydział Nauk Rolniczych, Leśnych i Weterynaryjnych. Warszawa, 95-112.
- SCANES C. G., 2015. *Pituitary gland*. [W:] *Sturkie's avian physiology*. SCANES C. G. (red.), Academic Press, San Diego, 497-533.
- SECHMAN A., 2013. *The role of thyroid hormones in regulation of chicken ovarian steroidogenesis*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 190, 68-75.
- SECHMAN A., PAWŁOWSKA K., RZĄSA J., 2009. *Influence of triiodothyronine (T3) on secretion of steroids and thyroid hormone receptor expression in chicken ovarian follicles*. *Domest. Anim. Endocrinol.* 37, 61-73.
- STAMMER K., EDASSERY S. L., BARUA A., BITTERMAN P., BAHR J. M., HALES D. B., LUBORSKY J. L., 2008. *Selenium-Binding Protein 1 expression in ovaries and ovarian tumors in the laying hen, a spontaneous model of human ovarian cancer*. *Gynecol. Oncol.* 109, 115-121.
- TREVIÑO L., BUCKLES E., JOHNSON P., 2012. *Oral contraceptives decrease the prevalence of ovarian cancer in the hen*. *Cancer Prev. Res.* 5, 343-349.
- URICK M., GILES J., JOHNSON P., 2009. *Dietary aspirin decreases the stage of ovarian cancer in the hen*. *Gynecol. Oncol.* 112, 166-170.
- VANDERHYDEN B., SHAW T., ETHIER J., 2003. *Animal models of ovarian cancer*. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 1, 67.
- WALKER M., ANDERSON D., HERNDON J., WALKER L., 2009. *Ovarian aging in squirrel monkeys (Saimiri sciureus)*. *Reproduction* 138, 793-799.
- WALSH K., POTERACKI J., 1994. *Spontaneous neoplasms in control Wistar rats*. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22, 65-72.
- WANG-JOHANNING F., HUANG M., LIU J., RYCAJ K., PLUMMER J. B., BARNHART K. F., SATTERFIELD W. C., JOHANNING G. L., 2007. *Sheep stromal-epithelial cell interactions and ovarian tumor progression*. *Int. J. Cancer* 121, 2346-2354.
- WEISS N., HOMONCHUK T., YOUNG J., 1977. *Incidence of the histologic types of ovarian cancer: the US Third National Cancer Survey, 1969-1971*. *Gynecol. Oncol.* 5, 161-167.

**KOSMOS Vol. 66, 2, 273–283, 2017**

JOANNA KONIECZNY, MAŁGORZATA GRZESIAK

*Department of Animal Physiology and Endocrinology, Faculty of Animal Sciences, University of Agriculture in Krakow, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków, E-mail: m.grzesiak@ur.krakow.pl*

THE HEN'S (*GALLUS DOMESTICUS*) OVARY IN STUDIES ON CARCINOGENESIS

Summary

Ovarian cancer is one of the most lethal of gynecologic cancers in women. Its incidence is strongly correlated with the age and ovulation rate of patients. There are still various theories about the origin of ovarian cancer, so understanding of its etiology is vital for the development of prevention, early diagnosis and therapeutic strategies. Therefore, finding of a suitable animal model for further studies is a necessity. There is growing evidence that laying hen can be treated as the appropriate animal model, because among mammals ovarian cancer does not develop spontaneously with a sufficiently high frequency. Histopathological examinations of the chicken ovarian cancer have shown its remarkable resemblance to that of women's, while detailed molecular characterization have demonstrated expression of similar specific markers, immunological and genetic factors. The utility of laying hen as the experimental model may hopefully allow to deeper understand the processes underlying development of ovarian cancer in women.

Key words: cancer markers, functions, ovary