Współczesna Onkologia (2009) vol. 13; 6 (287–291)

Polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (*Single Nucleotide Polymorphism* – SNP) w obrębie genów *LEP* oraz *LEPR* mogą być istotnym czynnikiem w patogenezie szeregu chorób, także nowotworowych. Efektem polimorfizmów jest m.in. zamiana aminokwasów w części zewnątrzkomórkowej receptora leptynowego, czego skutkiem jest modulowanie ekspresji genu *LEP*, a tym samym działania leptyny. W wyniku tych zmian dochodzi do zaburzenia łączenia się leptyny z receptorem, a w efekcie, z jednej strony, do oporności komórek na działanie leptyny, a z drugiej, do wzrostu ekspresji genu *LEP*. Sugeruje się zatem, że zaburzenia w funkcjonowaniu układu leptyna–receptor leptynowy, wynikające z obecności polimorfizmów w genach *LEP* oraz *LEPR*, mogą wywoływać efekt prokancerogenny, co jest związane ze zwiększeniem stężenia leptyny – czynnika ryzyka. Z drugiej jednak strony, w wyniku zmniejszenia efektywności wiązania leptyny z receptorem może zmniejszać się ryzyko wystąpienia raka. Wydaje się więc, że udział leptyny w patogenezie chorób wieloczynnikowych, takich jak nowotwory, jest bardzo istotny, jakkolwiek wymaga dalszych szczegółowych i wielokierunkowych badań.

Słowa kluczowe: LEPR, LEP, leptyna, rak piersi, polimorfizm.

Udział leptyny oraz polimorfizmów genów *LEP* i *LEPR* w patogenezie raka piersi

The roles of leptin and LEP and LEPR gene polymorphisms in pathogenesis of breast cancer

Hanna Knuła, Błażej Rubiś, Maria Rybczyńska

Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Do czynników ryzyka zachorowania na raka piersi zaliczane są: wiek, płeć, płodność, masa ciała, gospodarka hormonalna oraz czynniki genetyczne [1]. Mimo rosnącej wiedzy na temat tego nowotworu nadal nie udało się opracować skutecznego testu przesiewowego. Konieczna wydaje się zatem identyfikacja nowych czynników ryzyka w populacji kobiet, a analiza wariantów polimorficznych niektórych genów wydaje się mieć szczególne znaczenie w tej kwestii. Na podstawie znajomości profilu ekspresji genów *LEP* i *LEPR* oraz profilu aktywności kodowanych przez nie białek postuluje się, że mogą one brać istotny udział w procesie kancerogenezy [2].

Leptyna, kodowana przez *LEP*, jest hormonem (cytokiną) i jak wykazano, jej synteza w 95% zachodzi w białej tkance tłuszczowej. Hormon ten wpływa na ośrodek głodu znajdujący w podwzgórzu i w ten sposób może zwrotnie kontrolować metabolizm tkanki tłuszczowej [3]. Leptyna może być również syntetyzowana w łożysku, jelitach [4, 5], komórkach układu nerwowego [6], komórkach gruczołu piersiowego oraz w jajnikach [3], mięśniach [4] i komórkach tkanki łącznej [7]. Białko to wykazuje szerokie spektrum działania i, jak wykazano, może hamować podwzgórzowy ośrodek głodu oraz brać udział w regulacji metabolizmu, dzięki czemu wpływa na utrzymanie prawidłowej masy ciała [8]. Leptyna kontroluje funkcjonowanie układu rozrodczego [5], odporność wrodzoną oraz nabytą [7]. Hormon ten może również stymulować wzrost komórek i hamować apoptozę, wpływając na angiogenezę [9], hematopoezę, wzrost kości oraz tkanki chrzęstnej [10]. Sugeruje się także, że leptyna może odgrywać istotną rolę w procesie inicjacji oraz progresji raka piersi, przyspieszać rozwój guza i powstawanie przerzutów [9, 11]. Efekt biologiczny leptyna wykazuje jednak dopiero po połączeniu z receptorem leptynowym (LEPR), polipeptydem należącym do I klasy nadrodziny cytokin, będącym produktem ekspresji genu *LEPR*. Obecność receptora leptynowego wykazano w: podwzgórzu [12], łożysku, jelitach, gruczole piersiowym [14], komórkach układu hematopoetycznego [13], komórkach wątroby, ślinianek, tchawicy, nerek, śledziony, naczyń krwionośnych, płuc, trzustki, jąder i jajników, na powierzchni komórek skóry, ust, pęcherza moczowego, oka, serca i gardła [15]. Zidentyfikowano również obecność *LEPR* na powierzchni komórek raka piersi T47D i MCF7 [14, 16] oraz wykazano, że ekspresja *LEPR* w komórkach hormonozależnego raka sutka (MCF7, T47D) jest większa niż w komórkach linii niewykazujących ekspresji receptorów estrogenowych oraz progesteronowych (MDA-MB-231, MDA-MB-435) [17].

Gen *LEP*

W 1991 r. zidentyfikowano geny otyłości: mysi *ob* oraz ludzki *LEP* [18]. Gen *LEP* zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7 i w 84% wykazuje homologię względem mysiego genu otyłości *ob* [19, 20]. Ludzki gen otyło-

It is postulated that SNP (single nucleotide polymorphism) within LEP and LEPR genes could play a crucial role in the pathogenesis of numerous diseases including cancer. Due to the polymorphisms, the amino acid sequence is affected, which results in the receptor's extracellular domain modification and LEP expression modulation followed by whole metabolism alteration. Consequently, the leptin-receptor binding is disturbed, leading to cells' resistance to leptin, but on the other hand LEP gene expression can be induced. It is then suggested that any leptin-receptor interaction disorder resulting from LEP and LEPR polymorphisms can promote carcinogenesis due to increase of the risk factor, leptin. On the other hand, they can also contribute to lowered cancer risk since those polymorphisms can decrease the ligand-receptor binding efficiency and consequently diminish signal transduction. Thus, the influence of leptin on multifactorial disorders such as cancers is crucial. However, this contribution requires further, detailed and extensive studies.

Key words: LEPR, LEP, leptin, breast cancer, polymorphism.

ści zawiera 3 odcinki kodujące, przedzielone dwoma odcinkami niekodującymi (introny) [21]. Długość całego genu szacuje się na ok. 35 kpz, w tym region kodujący osiąga długość ~3,5 kpz [19, 21]. Poszczególne eksony zbudowane są odpowiednio: ekson pierwszy – 29 pz, ekson drugi – 172 pz, oraz ekson trzeci – 3225 pz. Translacja rozpoczyna się w rejonie eksonu drugiego, a kodon terminacyjny zlokalizowany jest w eksonie trzecim. Na końcach 5' i 3' genu znajdują się sekwencje niepodlegające translacji (*untranslated region* – UTR). Na końcu 3'UTR wykazano obecność powtarzalnych sekwencji Alu, od pozycji 30831 do 3370 [22].

Gen *LEPR*

Ludzki gen *LEPR* zlokalizowany został na krótkim ramieniu chromosomu pierwszego (1p31–p22) [13]. Podobnie jak *LEP*, ludzki gen *LEPR* wykazuje homologię względem mysiego genu dla receptora leptynowego, a homologia ta widoczna jest w obrębie kodujących części *LEPR*, który składa się z 20 eksonów i ma długość ok. 70 kpz. Dotychczas wykazano istnienie 6 izoform receptora leptynowego, które są efektem alternatywnego składania genu *LEPR*. Miejsce startu translacji pięciu izoform receptora leptynowego (1, 2, 3, 5 oraz 6) znajduje się w obrębie eksonu 3 i kończy w eksonie 20 [23, 24]. W przypadku izoformy 4, która nie ma domeny wewnątrzkomórkowej, kodon start znajduje się natomiast w eksonie 1, natomiast kodon stop w eksonie 18. Informacja kodująca część transbłonową receptora leptynowego znajduje się w eksonie 18. Fragmenty wewnątrzkomórkowe natomiast są kodowane przez najdłuższy ekson – 20, który koduje ostatnie 274 aminokwasy C-końca receptora leptynowego [23]. Różnice w budowie receptora będące wynikiem alternatywnego składania genu wpływają na jego lokalizację oraz funkcje w organizmie. Formy 1, 2, 3, 5 oraz 6 zakotwiczone są w błonie komórkowej i odpowiadają za przekazywanie informacji do wnętrza komórki. Izoforma 4 natomiast jest formą rozpuszczalną receptora leptynowego, łączy się z leptyną i stanowi jej rezerwuar, a także umożliwia transport białka przez barierę krew–mózg [25].

Polimorfizmy LEP oraz LEPR w patogenezie raka

Jak wykazano, obecność polimorfizmów w genach *LEP* oraz *LEPR* może zwiększać prawdopodobieństwo powstania szeregu chorób, w tym chorób nowotworowych. W obrębie genu *LEP* zidentyfikowano liczne polimorfizmy, jednakże dotychczasowe badania skupiają się przede wszystkim na najistotniejszym z klinicznego punktu widzenia, tj. tranzycji guaniny na adeninę w pozycji –2548 genu *LEP* (–2548 G/A). Efektem tego polimorfizmu jest zwiększenie ekspresji genu, a tym samym zwiększone białka w surowicy. Wykazano, że polimorfizm ten bierze udział w patologii wielu chorób – otyłości, chorób metabolicznych [27, 29], chorób tkanki łącznej [3], cukrzycy [27], łuszczycy [30], a także chorób nowotworowych. Postuluje się, że tranzycja ta może sprzyjać inicjacji oraz progresji nowotworu okrężnicy [26], płuc [35], gruczołu krokowego [28], przełyku, jamy ustnej [9] i raka piersi [34]. Jednakże udział –2548 G/A oraz leptyny w procesie kancerogenezy nie został jeszcze dokładnie poznany, a wyniki badań dotyczące wpływu tego polimorfizmu na nowotworzenie są rozbieżne. Częstość występowania allelu –2548A zmienia się zależnie od populacji i rozkłada się w granicach: 27,3% w Tunezji, 36,4% w Hiszpanii 44,1% wśród białych Amerykanów, 47% w Grecji [31–34]. Podobne różnice zaobserwowano pomiędzy grupą chorych na raka piersi a grupą zdrowych kobiet. Snoussi i wsp. [34] oraz Riebeiro i wsp. [35] wykazali, że częstość występowania tego polimorfizmu w grupie kobiet z rakiem piersi była wyższa niż w grupie kontrolnej. Wśród homozygot AA częstość zapadania na nowotwór piersi była trzykrotnie wyższa niż wśród homozygot GG. Ponadto zaobserwowano, że obecność allelu AA dodatnio koreluje z większym rozmiarem guza oraz krótszym czasem przeżycia. Postuluje się także, że wystąpienie przerzutów do węzłów chłonnych oraz do narządów odległych może być związane ze wzmożoną ekspresją genu *LEP* [36]. Zjawisko to można tłu-

maczyć wzrostem ekspresji genu u form polimorficznych –2548AA, najprawdopodobniej w wyniku zwiększonego powinowactwa czynników transkrypcyjnych do miejsc regulatorowych genu [37]. Hoffstedt i wsp. [38] wykazali, że stężenie leptyny w surowicy kobiet z homozygotyczną formą allelu AA jest wyższe względem kobiet, heterozygot GA lub homozygot GG (odpowiednio 14,5 ±2,1 *vs* 9,7 ±0,9 ng/ml). Ponadto, w tych samych badaniach wykazano, że sekrecja leptyny przez tkankę tłuszczową wzrasta w przypadku homozygot AA w stosunku do heterozygot GA oraz homozygot GG. Wykazano także, że zwiększenie stężenia leptyny w wyniku obecności polimorfizmu różni się w zależności od płci. U kobiet z polimorficzną formą allelu zarówno w kodonie 109, jak i 223 stężenie leptyny było większe niż u mężczyzn [39]. Zaobserwowano również, że leptyna zwiększa proliferację komórek raka piersi w hodowlach *in vitro*, co może sugerować, że obecności polimorfizmu oraz zwiększone stężenie białka może brać udział w procesie rozwoju raka *in vivo* [16]. Ponadto, wykazano korelację pomiędzy zwiększonym stężeniem leptyny a zwiększeniem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej, co może wskazywać na leptynę jako czynnik ryzyka wystąpienia raka piersi [40]. Zaobserwowano także, że leptyna stymuluje proces angiogenezy [41] oraz działa antyapoptotycznie [42], na skutek czego może przyspieszać rozwój choroby nowotworowej. Z jednej strony wykazano, że u kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi stężenie leptyny w surowicy było znacząco większe w grupie o wysokim stopniu zaawansowania choroby oraz w grupie chorych, u których średnica guza przekraczała 5 cm [43]. Z drugiej jednak strony, Mantzaros i wsp. [44] zaobserwowali, że leptyna nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Podobne wyniki uzyskali Petridou i wsp. [45], nie wykazując zależności pomiędzy leptyną a przyspieszeniem rozwoju raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Działanie biologiczne leptyna wykazuje po połączeniu się z receptorem leptynowym, który, jak się sugeruje, może również odgrywać istotną rolę w procesie kancerogenezy. W obrębie genu wykazano polimorfizmy, które, jak się wydaje, mogą mieć pewnie implikacje kliniczne. Polimorfizm w obrębie intronu 16 genu *LEPR* może sprzyjać otyłości oraz powodować zaburzenia w funkcjonowaniu przysadki mózgowej [46]. Obecność polimorfizmu w kodonie 109 (Lys109Arg) może natomiast wpływać na gospodarkę węglowodanową ustroju [47] oraz ciśnienie krwi [48]. Zidentyfikowano również wariant polimorficzny w kodonie 223 (Gln223Arg), który wpływa na formowanie układu kostnego [49] oraz na utrzymanie prawidłowej masy ciała. W kodonie 656 natomiast zidentyfikowano polimorfizm, którego skutkiem jest zamiana lizyny na kwas asparaginowy (Lys656Asn), co może wpływać na metabolizm glukozy oraz odpowiedź komórek na działanie insuliny [47, 50]. Wykazano także udział polimorfizmów genu *LEPR* w procesie rozwoju raka piersi, jednakże badania te nie są jednoznaczne. Sugeruje się, że obecność polimorfizmu w kodonie 109 (Lys109Arg) oraz 223 (Gln223Arg) może wpływać na powstawanie raka piersi. W wyniku zamiany adeniny na guaninę zarówno w kodonie 109 (A326G), jak i 223 (A668G) dochodzi do zmian łańcucha aminokwasowego w obrębie domeny zewnątrzkomórkowej receptora leptynowego. Efektem jest zmniejszona zdolność wiązania liganda, a tym samym oporność komórek na leptynę [9]. W badaniach klinicznych wykazano, że u homozygot polimorficznych GG średnie stężenie leptyny w surowicy było znacznie większe niż w grupie heterozygot AG zarówno dla Lys109Arg (12,41 ±7,94 *vs* 8,65 ±5,75 ng/ml), jak i dla Gln223Arg (21,98 ±19,84 *vs* 7,92 ±1,1 ng/ml) [51]. Może to sugerować, że w wyniku zaburzonego łączenia się liganda z receptorem, a w konsekwencji braku odpowiedzi komórki na działanie hormonu, na drodze sprzężenia zwrotnego dochodzi do wzmożonej ekspresji genu *LEP*. Z jednej strony, w rezultacie zwiększa się stężenie leptyny w surowicy, a tym samym ryzyko powstania raka piersi również rośnie [27]. Z drugiej jednak strony wykazano, że nadekspresja *LEPR* koreluje ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka piersi poprzez wzmożone przekazywanie sygnału do komórek [52]. Można zatem stwierdzić, że osłabione przekazywanie sygnału wynikające z obecności polimorfizmów genu *LEPR* działa ochronnie na proces kancerogenezy.

Snoussi i wsp. [34] wykazali, że kobiety z polimorficzną formą genu *LEPR* (Arg223Arg) miały gorsze rokowanie i krótszy całkowity czas przeżycia od momentu wykrycia choroby niż chore z homozygotyczną formą genu – Gln223Gln. Okobia i wsp. [14] nie wykazali natomiast zależności pomiędzy obecnością polimorfizmu w kodonie 223 *LEPR* a zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Wykazali natomiast nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej u kobiet w okresie przedmenopauzalnym z heterozygotycznym wariantem allelu oraz homozygotycznym (*LEPR* Gln223Arg + *LEPR* Arg223Arg). Badania te potwierdzają wcześniejsze wyniki Woo i wsp. [51], którzy również nie wykazali zależności pomiędzy polimorfizmem genu *LEPR* Arg223Arg a zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Jednakże, Yapijakis i wsp. [9] zaobserwowali, że obecność polimorfizmu *LEPR* Gln223Arg może wykazywać prokancerogenne działanie. Wykazali, że u homozygot polimorficznych (*LEPR* Arg223Arg) zwiększa się ryzyko powstania raka jamy ustnej. Wykazano również zależność pomiędzy obecnością heterozygotycznej formy genu *LEP* –2548 G/A i homozygotyczną formą *LEPR* Gln223Gln a rakiem jamy ustnej. Wykazano, że współwystępowanie tych form genu *LEP* oraz *LEPR* jest o ponad 17% częstsze w grupie kontrolnej niż w grupie osób z nowotworem, co może sugerować, że kombinacja tych dwóch polimorfizmów może działać ochronnie na rozwój raka jamy ustnej.

Obecność polimorfizmu w kodonie 109 genu *LEPR* (Lys109Arg) nie wpływa istotnie na proces rozwoju raka piersi [43]. Wykazano jednak korelację pomiędzy rozmiarem guza a obecnością homozygotycznej formy genu Arg109Arg. Zaobserwowano, że częstość występowania homozygot polimorficznych jest większa u chorych guzem o wielkości powyżej 2 cm [43]. Wykazano także, że obecność polimorfizmu dodatnio koreluje z otyłością [53] oraz ze zwiększonym stężeniem leptyny [9]. Można zatem stwierdzić, że obecność polimorfizmu wpływa na progresję choroby nowotworowej oraz pośrednio zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi, wpływając na czynniki ryzyka raka,

jakimi są otyłość oraz zwiększone stężenie leptyny. Wykazano także zależność pomiędzy obecnością polimorfizmu a nowotworem piersi u chorych w okresie przedmenopauzalnym, jednakże nie wykazano tej zależności u kobiet w wieku pomenopauzalnym [43]. White i wsp. [39] nie wykazali jednak zależności pomiędzy obecnością polimorfizmu w kodonie 109 i 223 oraz stężeniem leptyny a nowotworem okrężnicy. Może to zatem sugerować, że również w raku piersi obecność polimorfizmu w kodonie 109 oraz 223 nie wpływa istotnie na rozwój choroby. Leptyna jest białkiem o szerokim spektrum działania, jej sekrecja zależna jest od wielu czynników, a obecność polimorfizmów dodatkowo modyfikuje jej działanie oraz poziom ekspresji genów odpowiedzialnych za jej biosyntezę. Wydaje się więc, że jakkolwiek stężenie leptyny, jak i polimorfizm genu *LEP* oraz *LEPR*, wykazują pewną korelację zarówno z otyłością, jak i wystąpieniem raka piersi, to procesy te mogą głównie warunkować zmienną i indywidualnie specyficzną odpowiedź organizmu na warunki środowiska. Do poznania pełnego obrazu tych zależności konieczne jest jednak przeprowadzenie bardziej szczegółowych badań współwystępowania lub sprzężenia polimorfizmów w obu genach z uwzględnieniem stężenia leptyny we krwi.

Piśmiennictwo

1. Połać I, Wilamowska A, Stetkiewicz T, Pertyński T. Gęsty sutek – czynnik ryzyka raka piersi. Prz Menopauz 2008; 5: 273-77.
2. Han CZ, Shi J, Du LL, Jing JX, et al. Association among lipids, leptin and leptin receptor polymorphisms with risk of breast cancer. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2007; 28: 136-40.
3. Maciejewska-Stelmach J, Śliwińska-Stańczyk P, Łącki JK. Znaczenie leptyny w układowych zapalnych chorobach tkanki łącznej. Reumatologia 2007; 45: 219-24.
4. Geisler J, Haynes B, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE. Total body aromatization in postmenopausal breast cancer patients is strongly correlated to plasma leptin levels. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 104: 27-34.
5. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversical, adiponectin – the promising, and more to come. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 525-46.
6. Eikelis N, Wiesner G, Lambert G, Esler M. Brain leptin resistance in human obesity revisited. Regul Pept 2007; 139: 45-51.
7. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin a pivotal regulator of humane energy homeostasis. Am J Clin Nutr 2009; 89: 980S-4S.
8. Alexe DM, Syridou G, Petridou ET. Determinants of early life leptin levels and later degenerative Outcomes. Clin Med Res 2006; 4: 326-35.
9. Yapijakis C, Kechagiadakis M, Nkenke E, et al. Association of leptin 2548G/A and leptin receptor Q223R polymorphisms with increased risk for oral cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 4: 603-12.
10. Fietta P. Focus on leptin, a pleiotropic hormone. Minerva Med 2005; 96: 65-75.
11. Housa D, Housova J, Vernerova Z, Haluzik M. Adipocytokines and cancer. Physiol Res 2006; 55: 233-44.
12. Harvey J. Leptin: a diverse regulator of neuronal function. J Neurochem 2007; 2: 307-13.
13. Popko K, Gorska E, Wąsik M, et al. Frequency of distribution of leptin receptor gene polymorphism in obstructive sleep apnea patients. J Physiol Pharmacol 2007; 5: 551-61.
14. Okobia MN, Bunker CH, Garte SJ, et al. Leptin receptor Gln223Arg polymorphism and breast cancer risk in Nigerian women: a case control study. BMC Cancer 2008; 8: 338.
15. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 1995; 83: 1263-71.
16. Hu X, Juneja SC, Maihle N, Cleary MP. Leptin – a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. J Natl Cancer Inst 2003; 22: 1704-11.
17. Garofalo C, Sisci D, Surmacz E. Leptin interferes with the effects of the antiestrogen ICI 182,780 in MCF7 breast cancer cells. Clin Cancer Res 2004; 10: 6466-75.
18. Friedman, JM, Leibel, RL, Siegel DS, Walsh J, Bahary N. Molecular mapping of the mouse ob mutation. Genomics 1991; 11: 1054-62.
19. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-32.
20. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, et al. Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. Diabetes 1995; 44: 855-8.
21. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, et al. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. J Biol Chem 1995; 270: 27728-33.
22. Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene J Biol Chem 1996; 271: 3971-4.
23. Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. Hum Mol Genet 1997; 6: 675-9.
24. ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=vega;t=OTTHUMT00000025275
25. Myers MG, Cowley MA, Münzberg HM. Mechanism of leptin actions and leptin resistance. Annu Rev Physiol 2008; 70: 537-56.
26. Slattery ML, Wolff RK, Herrick J, Caan BJ, Potter JD. Leptin and leptin receptor genotypes and colon cancer: gene-gene and gene-lifestyle interactions. Int J Cancer 2008; 122: 1611-7.
27. Han C, Du LL, Jing JX, et al. Associations among lipid, leptin, and leptin receptor gene Gin223Arg polymorphism and breast cancer in China. Biol Trace Elem Res 2008; 126: 38-48.
28. Riebeiro R, Vasconcelos A, Costa S, et al. Overexpressing leptin genetic polymorphism (–2548 G/A) is associated with susceptibility to prostate cancer risk of advanced disease. Prostate 2004; 59: 268-74.
29. Hinuy HM, Hirata MH, Forti N, Diament J, Sampio MF, Armaganijan D, Salazar LA, Hirata RD. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. Arq Bras Endocrinol Metabol 2008; 52: 611-6.
30. Senturk N, Aydin F, Birinci A, et al. Investigation for the leptin 1 and LEP G2548A gene polymorphism in psoriasis. Eur J Dermatol 2008; 18: 343-4.
31. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantrozos CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4434-9.
32. Riebeiro R, Lopes C, Medeiros R. Leptin and prostate: implications for cancer prevention-overview of genetics and molecular interactions. Eur J Cancer Prev 2004; 13: 359-68.
33. Skibola CF, Holly EA, Forrest MS, Hubbard A, Bracci PM, Skibola DR, Hegedus C, Smith MT. Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-hodgkin lymphoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13: 779-86.
34. Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ahmed SB, Helal AN, Chouchane L. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. BMC Cancer 2006; 6: 38.
35. Ribeiro R, Araújo AP, Coelho A, et al. A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene increases susceptibility for non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2006; 42: 1188-93.
36. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10: 4325-31.
37. Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Giraud V, Tuzet S, Petiet A, Colas-Linhart N, Fumeron F. Novel polymorphisms in the 59 region of the *LEP* gene association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. Diabetes 1998; 47: 487-9.
38. Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (–2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. Horm Metab Res 2002; 34: 355-9.

39. White E, Mandelson MT, McTiernan A, Potter JD. Leptin concentrations, leptin receptor polymorphisms, and colorectal adenoma risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16; 2697-703.
40. Wu MH, Chou YC, Chou WY, Hsu GC, Chu CH, Yu CP, Yu JC, Sun CA. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. Br J Cancer 2009; 100: 578-82.
41. Anagnostoulis S, Karayiannalics AJ, Lambropoulou M, Efthimidaou A, Polychronidis A, Simopoulos C. Human leptin induces angiogenesis in vivo. Cytokine 2008; 42: 353-7.
42. Ogunwobi OO, Beales ILP. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells invoves activation of JNK mitogen acticated protein kinase, JAK2 and PI3 kinase/Akt. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 401-9.
43. Liu C, Chang Y, Cheng S, Chern S, Yang T, Lee J, Guo I, Chen C. The roles of serum leptin concentration and polymorphism in leptin receptor gene at codon 109 in breast cancer. Oncology 2007; 72: 75-81.
44. Manteroz CS. Leptin in renal failure. J Ren Nutr 1999; 9: 122-5.
45. Petridou E, Papadiamentis Y, Markopoulos C, Spanos E, Dessypris N, Trichopoulos D. Leptin and insulin growth factor I in relation to breast cancer (Greece). Cancer Causes Control 2000; 11: 383-8.
46. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998; 392: 398-401.
47. Wauters M, Mertens I, Rankinen T, Changnon M, Bouchard C, Van Gaal L. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3227-32.
48. Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, et al. Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3126-31.
49. Richert L, Chevalley T, Manen D, Bonjour JP, Rizzoli R, Ferrari S. Bone mass in prepubertal boys is associated with a Gln223Arg amino acid substitution in the leptin receptor. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4380-6.
50. De Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of the leptin receptor gene on insulin resistance in nondiabetic obese patients. J Diabetes Complications 2008; 22: 199-204.
51. Woo HY, Park H, Ki CS, Park YL, Bae WG. Relationships among serum leptin, leptin receptor gene polymorphisms, and breast cancer in Korea. Cancer Lett 2006; 237: 137-42.
52. Soma D, Kitayama J, Yamashita H, Miyato H, Ishikawa M, Nagawa H. Leptin augments proliferation of breast cancer cells via transactivation, of HER 2. J Surg Res 2008; 149: 9-14.
53. Mammès O, Aubert R, Betoulle D, Péan F, Herbeth B, Visvikis S, Siest G, Fumeron F. LEPR gene polymorphism: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. Eur J Clin Invest 2001; 31: 398-404.

Adres do korespondencji

mgr **Hanna Knuła**
Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań
tel./faks +48 61 869 14 27
e-mail: hannak@ump.edu.pl