

Liczne badania epidemiologiczne i doświadczalne na zwierzętach wskazują na istotną rolę niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (NNKT) w procesie nowotworzenia. Kwasy te nie są syntetyzowane w organizmie i muszą być dostarczane w pokarmie. Kwas linolowy (LA) należący do serii n-6 NNKT pobudza powstawanie raków sutka, jelita grubego i prostaty. Kwas ten w znacznych ilościach znajduje się w olejach pochodzenia roślinnego (olej słonecznikowy, sojowy, kukurydziany i wiesiołkowy). Natomiast kwas gamma-linolenowy (GLA, n-6 NNKT), który w większych ilościach znajduje się w oleju z nasion wiesiołka i ogórecznika działa przeciwnowotworowo. Właściwości przeciwnowotworowe wykazują także NNKT serii n-3, pochodzące głównie z olejów rybnych – kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Kwasy NNKT wpływają na różne etapy procesu nowotworzenia i działanie ich nie jest do końca wyjaśnione. Hamują m.in. powstawanie z kwasu arachidonowego prostanoidów, które regulują wzrost guzów nowotworowych i zjawisko przerzutów. W pracy opisano wpływ NNKT na powstawanie prostanoidów oraz na zjawisko angiogenezy.

**Słowa kluczowe:** nienasycone kwasy tłuszczowe, nowotworzenie, angiogeneza.

# Nienasycone kwasy tłuszczowe a nowotworzenie

## *Unsaturated fatty acids and cancer*

Ewa Sommer<sup>1</sup>, Sylwester Sommer<sup>2</sup>, Ewa Skopińska-Różewska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii w Warszawie

<sup>2</sup>Institut Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie

### WSTĘP

Liczne badania epidemiologiczne i doświadczalne na zwierzętach wskazują na istotną rolę tłuszczów w rozwoju procesu nowotworowego i w zjawisku przerzutów [1, 2, 3]. Znaczenie ma zarówno ilość tłuszczu, jak i jego skład [4]. Szczególnie ważną rolę odgrywają wielonienasycone kwasy tłuszczowe, zwane niezbędnymi (NNKT), które nie są wytwarzane w organizmie i muszą być dostarczane w pokarmie. Głównymi zadaniami NNKT są: determinowanie struktur błon komórkowych, modulowanie funkcji komórek, tworzenie ligandów dla receptorów znajdujących się na powierzchni błon, zakotwiczenie białek związanych z błonami, działanie jako drugi przekaznik, udział w przekazywaniu i ochronie genetycznej oraz funkcje immunologiczne. Brak NNKT w diecie u ludzi prowadzi do ciężkich schorzeń systemowych.

NNKT dzielimy na 2 serie: n-6 i n-3, określane także jako omega-6 i omega-3 (ryc.). Głównymi przedstawicielami serii n-6 są kwas linolowy LA (C18:2), jego metabolit kwas arachidonowy AA (C20:4) oraz kwas gamma-linolenowy GLA (C18:3). Kwas linolowy znajdujący się w olejach roślinnych (sojowym, słonecznikowym, kukurydzianym i wiesiołkowym). Znaczne ilości GLA znajdują się w olejach z nasion wiesiołka i ogórecznika. Do kwasów rodziny n-3 zaliczamy kwasy: eikozapentaenowy EPA (C20:5) i dokozaheksaenowy DHA (C22: 6). Kwasy EPA i DHA są głównymi składnikami olejów rybnych i stosowane są szeroko jako leki wspomagające w chorobie niedokrwiennej serca, arteriosklerozie, przy udarach mózgu, w chorobie reumatycznej, a także w chorobie nowotworowej i towarzyszącej jej kacheksji [5, 6, 7].

### WPŁYW NNKT NA ROZWÓJ NOWOTWORÓW

W ostatnich latach wykazano, że nadmierna podaż w diecie kwasu linolowego (n-6) jest związana ze zwiększeniem ryzy-

ka powstawania raka sutka, jelit i prostaty [8, 9], a kwasy serii n-3 wykazują działanie przeciwnowotworowe [10, 11]. Potwierdzają to obserwacje epidemiologiczne, świadczące o niższej zapadalności na nowotwory Eskimosów i Japończyków, u których ryby stanowią podstawę pożywienia oraz badania doświadczalne na zwierzętach [12, 13]. Stwierdzono, że dieta wysokotłuszczowa, o dużej zawartości kwasu linolowego stymulowała wzrost guzów sutka u myszy po wszczępieniu im komórek raka sutka i zwiększała liczbę przerzutów do płuc i regionalnych węzłów chłonnych. W następnych doświadczeniach, gdy podawano myszom kwasy n-3, wzrost guzów i przerzuty były mniejsze [9].

Różnice działania pomiędzy kwasami tłuszczowymi n-6 i n-3 tłumaczy się głównie wpływem tych kwasów na powstawanie prostanoidów, które seria n-3 hamuje, a n-6 pobudza. Prostanoidy są metabolitami kwasu arachidonowego, który powstaje z kwasu linolowego. W wielu nowotworach stwierdza się zwiększony ich poziom [14]. W procesie nowotworowym znaczenie mają metabolity kwasu arachidonowego, powstające zarówno drogą cyklooksygenazy COX (prostaglandyny, tromboksany, prostacykliny), jak i drogą lipooksygenazy LOX (leukotrieny, lipoksyny). Wykazano, że metabolit LA, powstający drogą lipooksygenazy kwas 12 HETE (kwas 12-hydroksyeikozatetraenowy) zwiększa inwazyjność komórek nowotworowych, co związane jest z indukcją kolagenazy typu IV [15]. Kwasy DHA i EPA redukowały poziom kwasu 12 HETE w tkance guza i zmniejszały inwazyjność komórek nowotworowych *in vitro* [16].

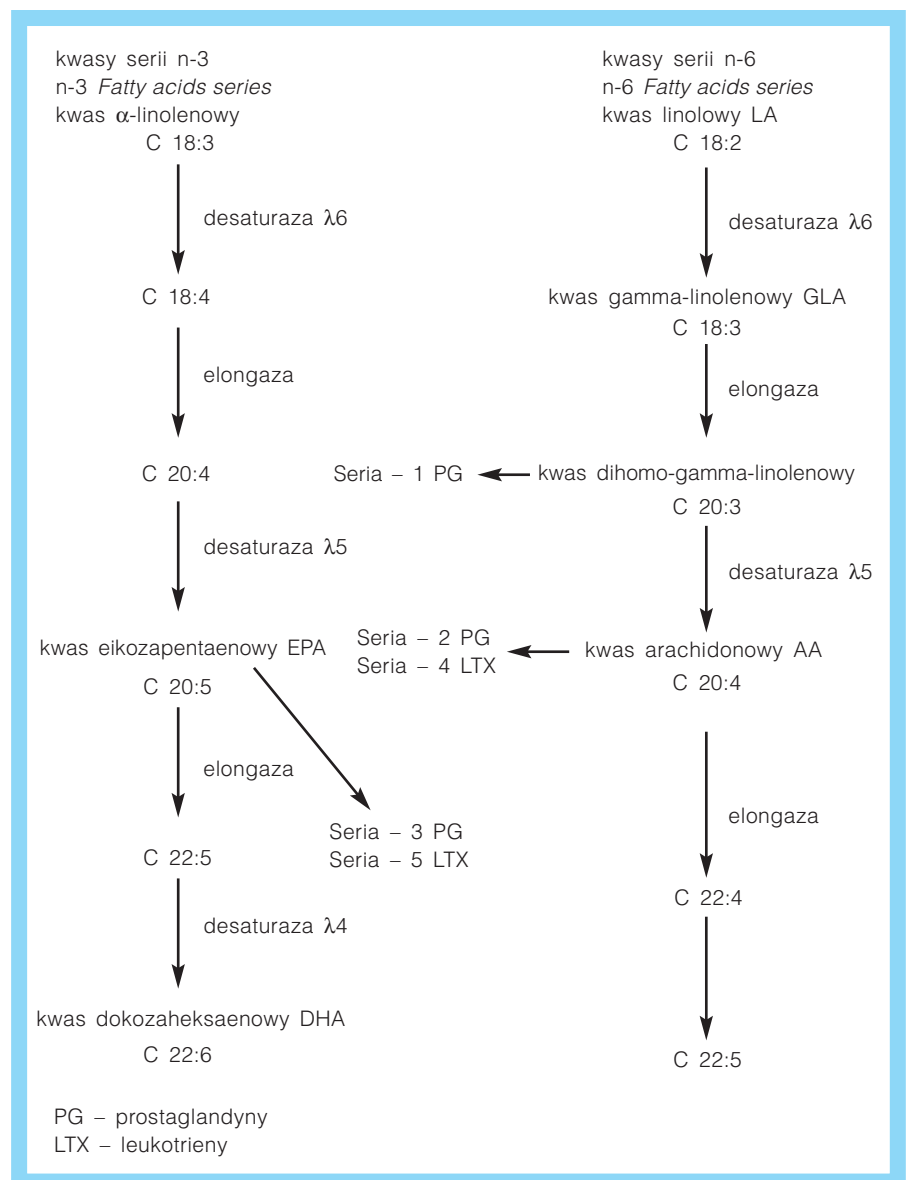
Nowsze badania wykazały, że kwasy tłuszczowe mogą wpływać na wzrost guzów, niezależnie od działania na metabolity kwasu arachidonowego. Dieta zawierająca n-3 NNKT hamowała wzrost guzów jelita grubego u myszy, którym wszczępieno komórki nowotworowe z nadmierną ekspresją cyklooksygenazy [17]

Numerous epidemiological and animal experimental studies have shown the effect of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on tumorigenesis and metastasis. PUFAs are not synthesised in the body and have to be supplied in a diet. Linoleic acid (LA, C18:3, n-6 PUFA) that is metabolised in the body to arachidonic acid, the precursor of two families of prostanoids formed from cyclooxygenase and lipoxygenase mediated reactions enhances mammary, colon and prostate carcinogenesis. LA is present in large amounts in corn, sunflower, soy and evening primrose oils. Gamma-linolenic acid (GLA, C18:3, n-6 PUFA) which is found in the evening primrose and borage oils suppresses carcinogenesis. It has been also found that the diet rich in n-3 PUFAs suppresses carcinogenesis. N-3 PUFAs - eicosapentaenoic acid (EPA, C20:5) and docosahexaenoic acid (DHA, C22:6) are the components of fish oils. Although the exact mechanisms by which dietary fats induce or suppress carcinogenesis have not been identified, arachidonic acid derived - prostanoids are believed to play an important role in these processes. Some prostanoids regulate tumor growth and metastasis. In principle, the fatty acids provided in diets can be metabolized via two major routes: incorporation into membrane phospholipids of dividing tumor cells and formation of prostanoids and leukotrienes. Prostanoids originated from n-3 PUFAs can act as partial antagonists to the tumorigenic action of those derived from n-6 PUFAs and thus suppresses the proliferation of the tumor cells. Possible mechanism includes also a direct influence of dietary fats on hormone levels and host immune response which may in turn control tumor growth.

To date few studies have assessed the influence of dietary fat on one of the most important factors for successful tumor growth and metastasis, that is vascularisation. Angiogenesis is crucial for both primary tumor growth as well as for metastasis. 12-hydroxyeicosatetraenoic acid [12-HETE], product of lipoxygenase-mediated arachidonic acid has been identified as an angiogenic factor. It was found that LA enhanced angiogenesis but n-3 fatty acids present in fish oils may inhibit primary tumor growth through modulation of select determinants of angiogenesis.

The possible role in carcinogenesis of CLA (conjugated linoleic acid) which is closely related to LA, was discussed.

**Key words:** unsaturated fatty acids, tumorigenesis, angiogenesis.



**Ryc. Metabolizm nienasyconych kwasów tłuszczowych**

Kwasy serii-3 zwiększają także apoptozę, działają toksycznie i hamowały proliferację komórek nowotworowych [18].

Cytotoksyczne działanie kwasów grupy n-3 na komórki nowotworowe wynika z powstawania pod ich wpływem produktów utleniania lipidów, które uszkadzają DNA w komórkach, szczególnie w trakcie ich cyklu rozwojowego.

Badano także wpływ nienasyconych kwasów tłuszczowych na powstawanie przerzutów nowotworowych. W większości prac kwasy n-6 nasilały, a kwasy n-3 hamowały powstawanie przerzutów u gryzoni z chemicznie indukowanymi lub przeszczepionymi nowotworami [10, 14, 19].

Badano wpływ poszczególnych kwasów n-3 na powstawanie przerzutów u myszy ze wszczepionymi komórkami raka jelita [20]. Liczba przerzutów pod wpływem DHA zmniejszała się, jednak działanie to było niwelowane po podaniu EPA. Kwasy DHA i EPA w pewnych warunkach działają an-

tagonistycznie [21]. Zmniejszenie liczby przerzutów po wpływie DHA tłumaczy się zmniejszeniem adhezji komórek nowotworowych do komórek śródbłonka [22]. Pod wpływem kwasów n-3 zmniejsza się poziom kwasu arachidonowego i poziom metaloproteaz, co może także tłumaczyć zmniejszenie liczby przerzutów, bowiem komórki nowotworowe muszą posiadać enzymy degradujące zewnątrzkomórkową macierz, by mogło dochodzić do rozsiewania i przerzutów [20].

#### WPLYW NNKT NA PROCESY ANGIOGENEZY NOWOTWOROWEJ

Jak wynika z powyższych danych, kwasy tłuszczowe mogą modulować proces carcinogenezy, wpływając na różne jej stadia i mechanizmy. Jednym z ważniejszych mechanizmów warunkujących rozwój guzów nowotworowych jest proces angiogenezy, czyli powstawanie nowych naczyń krwionośnych [23].

Guzy nowotworowe nie mają możliwości wzrostu powyżej 1–2 mm średnicy bez powstania nowych naczyń krwionośnych. Angiogeneza jest procesem niezbędnym do wzrostu guzów nowotworowych i zjawiska przerzutów. Szereg badań wykazało ścisły związek pomiędzy wysokim ukrwieniem guza, a krótkim czasem przeżycia pacjenta.

Rozwój unaczynienia guza jest procesem, który ściśle zależy od zachowania równowagi pomiędzy wydzielaniem i aktywnością czynników angiogennych i antyangiogennych w jego środowisku. Do angiogennych czynników należą wielopeptydowe czynniki wzrostowe, takie jak bFGF i VEGF, które pobudzają angiogenezę bezpośrednio zwiększając migrację i proliferację komórek endotelialnych i także prostanoidy, metabolity lipidów gospodarza. Prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) stymulowały angiogenezę bezpośrednio lub pośrednio, co m.in. mogło się wiązać z ich zdolnością do hamowania produkcji Interleukiny 12, inhibitora angiogenezy [24, 25].

Nasze poprzednie badania i badania innych autorów [26, 27] wykazały pobudzające działanie kwasu linolowego na proces angiogenezy.

Na podstawie szeregu obserwacji [28, 29] spodziewano się, że kwasy grupy n-3 mogą hamować powstawanie nowych naczyń krwionośnych i rzeczywiście ostatnio wykazano, że u myszy karmionych olejem rybnym indukowane guzy nowotworowe wykazują mniejsze unaczynienie, któremu towarzyszyła mniejsza zawartość VEGF [30].

## WPŁYW GLA NA PROCESY NOWOTWOROWE

Działanie przeciwnowotworowe wykazuje także kwas gamma-linolenowy (n-6). Nie należy on do ściśle niezbędnych NNKT, gdyż w organizmie może być syntetyzowany z kwasu linolowego pod wpływem enzymu delta 6 desaturazy. GLA przechodzi w kwas dihomo-gamma-linolenowy, który jest prekursorem zarówno kwasu arachidonowego, jak i monoenoowych prostaglandyn (PGEi), posiadających właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące. Podawanie GLA w pożywieniu powodowało wzrost syntezy kwasu 15-HETE z kwasu dihomo-gamma-linolenowego. Kwas 15-HETE jest silnym inhibitorem powstawania leukotrienu LB4 o właściwościach prozapalnych.

W badaniach *in vitro* wykazano selektywną cytotoksyczność GLA w stosunku do komórek nowotworowych [31]. W badaniach tych także stwierdzono, że kwas ten zwiększał wrażliwość komórek nowotworowych na napromienianie. Cytotoksyczne działanie GLA na komórki nowotworowe tłumaczy się wzmożoną pod jego wpływem peroksydacją i produkcją wolnych rodników [32]. Stwierdzono także, że GLA podwyższał ekspresję genu supresorowego nm-23 w komórkach nowotworowych, co obniżało ich inwazyjność [33].

W badaniach klinicznych u ludzi i zwierząt otrzymano bardzo obiecujące wyniki w leczeniu raka sutka po podaniu GLA. U pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki obserwowano wzrost czasu przeżycia po doustnym podaniu GLA [34] i po zastosowaniu miejscowym w przypadkach raka mózgu [35].

## PRZECIWNOWOTWOROWE DZIAŁANIE CLA

Ostatnio często spotyka się doniesienia o przeciwnowotworowym działaniu sprzężonych dienów kwasu linolowego (ang. – *conjugated linoleic acid* – CLA) [36]. Kwas ten w warunkach naturalnych znajdowany jest w wielu produktach zwierzęcych, szczególnie pochodzących od zwierząt przeżuwających, u których jest syntetyzowany w żwacu. W Finlandii w badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że mniejsza zapadalność na raka sutka była stwierdzana u kobiet, które piły pełne mleko zawierające duże ilości CLA. W badaniach na zwierzętach podawanie CLA w ilości już 0,5 proc. karmy hamowało powstawanie raka sutka oraz proliferację komórek nowotworowych *in vitro* [37]. Wykazano także hamujące działanie CLA na powstawanie przerzutów raka sutka u myszy [38].

Mechanizm antynowotworowego działania CLA nie jest wyjaśniony. Wydaje się, że CLA hamuje wzrost komórek nowotworowych działając na metabolity kwasu arachidonowego powstające zarówno drogą cyklooksigenazy, jak i lipooksigenazy. Pod wpływem CLA następował spadek zawartości kwasu arachidonowego w tkankach [39].

Wykazano także lecznicze działanie CLA w chorobach serca, w zaburzeniach immunologicznych i otyłości [40].

## PIŚMIENNICTWO

- Bartsch H, Nair J, Owen R. *Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers*. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2209-18.
- Doli R, Peto R. *The causes of cancer quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United State today*. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-208.
- Fay M, Freedman L, Clifford C, Midthune P. *Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumours in rodents: a review*. *Cancer Res* 1997; 57: 3979-88.
- Cohen L. *Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumor promotion*. *Lipids* 1993; 28: 440-56.
- Connor W. *Importance of n-3 fatty acids in health and disease*. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: (Suppl), 171S-175S.
- Calder P. *Immunoregulatory and antiinflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids*. *Braz J Med. Biol Res* 1998; 31: 467-90.
- Sauer L, Dauchy R, Blask D. *Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n-3 fatty acids*. *Cancer Res* 2000; 60: 5289-95.

- Welsch C. *Enhancement of mammary tumorigenesis by dietary fat: review of potential mechanisms*. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 92-102.
- Rose D, Hatala M, Connolly J, Rayburn J. *Effect of diets containing different levels of linoleic acid on human breast cancer growth and lung metastasis in nude mice*. *Cancer Res* 1993, 53: 4686-90.
- Hubbard N, Lim D, Erickson K. *Alterations of murine mammary tumorigenesis by dietary enrichment with n-3 fatty acids in fish oil*. *Cancer Lett* 1998; 124: 1-7.
- Rose D, Connolly J, Rayburn J, et al. *Influence of diets containing Eicosapentaenoic or Docosahexaenoic Acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice*. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87: 587-92.
- Blot W, Lancer A, Fraumeni J, Bender T. *Cancer mortality among Alaskan natives. 1960-69*. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55: 546-54.
- Nomura A, Le Marchand L, Kolonel L, Hankin J. *The effect of dietary fat on breast cancer survival among Caucasian and Japanese women in Hawaii*. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: S135-S141.
- Karmali R. *Eicosanoids in neoplasia*. *Prev Med* 1987; 16: 493-502.
- Liu X, Connolly J, Rose D. *Eicosanoid as mediators of linoleic-acid stimulated invasion and type-IV-collagenase production by a metastatic human breast-cancer cell line*. *Clin Exp Metastasis* 1996; 14: 145-52.
- Chen YQ, Duniec Z, Liu, et al. B.: *Endogenous 12 (S) -HETE production by tumor cells and its role in metastasis*. *Cancer Res* 1994; 54: 1574-9.
- Boudreau M, Sohn K, Rhee S, Lee S, Hunt J, Hwan D. *Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acids: mediation through cyclooxygenase-independent pathways*. *Cancer Res* 2001; 61: 1386-91.
- Reddy, Avula C, Zaman A, Lawrence R, Fernandes G. *Induction of apoptosis and apoptotic mediators in Balb/c splenic lymphocytes by dietary n-3 and n-6 fatty acids*. *Lipids* 1999; 34: 921-7.
- Griffini P, Fehres O, Klieverik L, et al. *Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids promote colon carcinoma metastasis in rat liver*. *Cancer Res* 1998; 58: 3312-9.
- Suzuki I, Jigo M, Ishikawa Ch. *Inhibitory effect of oleic and docosahexaenoic acids on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 and 9 activities*. *Int J Cancer* 1997; 73: 607-12.
- Brown ER, Subbajah P. *Differential effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on human skin fibroblasts*. *Lipids* 1994; 29: 825-9.
- Kbalfoun B, Thibault G, Bardos P, Lebranchu Y. *Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human lymphocyte-endothelial-cell adhesion*. *Transplantation* 1996; 62: 1649-57.
- Folkman J. *What is evidence that tumors are angiogenesis dependent?* *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
- Form D, Auerbach R. *PGE2 and angiogenesis*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172: 214-8.
- Tineke C, Kraan P, Boeje L. *Prostaglandin-E2 is a potent inhibitor of human Interleukin 12 production*. *J Exp Med* 1995; 181: 775-9.
- Sommer E, Skopińska-Różewska, Filewska M. *Wpływ nienasyconych kwasów tłuszczowych n-6 zawartych w oleju z wiesiołka na reakcję skórnej angiogenezy indukowanej u myszy komórkami*



- nowotworowymi i limfatycznymi. Zbiór prac 3 Sympozjum nt. *Olej z nasion wiesiołka i inne oleje zawierające kwasy n-6 lub n-3 w profilaktyce i terapii*. 1998; 225-9.
27. Connolly J, Rose D. *Enhanced angiogenesis and growth of 12-lipoxygenase gene-transfected MCF-7 human breast cancer cells in athymic nude mice*. *Cancer Lett* 1998; 132: 107-12.
  28. Calder P. *Immunoregulatory and antiinflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids*. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 467-90.
  29. McCarty M. *Fish oil may impede tumor angiogenesis and invasiveness by down-regulating protein kinase C and modulating eicosanoid production*. *Hypotheses* 1996; 46: 107-15.
  30. Mukutmoni-Norris M, Hubbard N, Erickson KL. *Modulation of murine mammary tumor vasculature by dietary n-3 fatty acids in fish oil*. *Cancer Lett* 2000; 150: 101-9.
  31. Vartak S, McCaw R, Davis C. *Linolenic acid (GLA) is cytotoxic to 36B10 malignant rat astrocytoma cells but not to „normal” rat astrocytes*. *Br J Cancer* 1998; 77: 1612-20.
  32. Horrobin DV. *Essential fatty acids, lipid peroxidation, and cancer*. In: *Omega-6 Essential Fatty Acids*. Horrobin DF (ed.). pp 351-378, Wiley-Liss, New York 1990.
  33. Jiang WG, Hiscox S, Bryce RP, Horrobin D, Mansel R. *The effect of n-6 polyunsaturated fatty acids, on the expression of nm-23 in human cancer cells*. *Br J Cancer* 1998; 77: 731-8.
  34. Fearon K, Falconer J, Ross J, Carter D, Hunter J, Reynolds P, Tuffnell Q. *An open-label phase i/ii dose escalation study of the treatment of pancreatic cancer using lithium gammalinolenate*. *Anticancer Res* 1996; 16: 867-4.
  35. Das UN, Prasad VSK, Reddy DJ. *Local application of gamma-linolenic acid in the treatment of human gliomas*. *Cancer Lett* 1995; 94: 147-55.
  36. Ip C, Singh M, Thompson HJ, Scimeca J. *Conjugated linoleic acid suppresses mammary gland in the rat*. *Cancer Res* 1994; 54: 1212-5.
  37. Whigham LD, Cook ME, Atkinson RL. *Conjugated linoleic acid: implication for human health*. *Pharmacol Res* 2000; 42: 503-10.
  38. Banni S, Angioni E, Casu V, Melis M, Carta G, Corongiu F, Thompson H, Ip C. *Decrease in linoleic acid metabolites as a potential mechanism in cancer risk reduction by Conjugated linoleic acid*. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1019-24.
  39. Hubbard NE, Lim D, Summers L, Erickson K. *Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid*. *Cancer Lett* 2000; 150: 93-100.
  40. Whigham L, Cook M, Atkinson R. *Conjugated linoleic acid: implication for human health*. *Pharmacol Res* 2000; 42: 503-10.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

prof. dr hab. med. **Ewa Skopińska-Różewska**  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii  
ul. Płocka 26  
01-138 Warszawa  
e-mail: ewaskop@hotmail.com  
tel. (022) 431 21 58  
fax (022) 431 23 58

**W S K A Z Ó W K I D L A A U T O R Ó W**

*Współczesna Onkologia* publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków), artykuły przeglądowe, streszczenia ze zjazdów i konferencji oraz listy do redakcji. Oryginalny manuskrypt, dwie kopie oraz 3,5 in. dyskietka zawierająca tekst pracy powinny być przesłane pod adresem redakcji lub pod adresem:

**prof. Andrzej Mackiewicz**  
**Zakład Immunologii Nowotworów**  
**Wielkopolskie Centrum Onkologii**  
**ul. Garbary 15, 61-866 Poznań**  
**tel. (0-61) 854 06 65; fax (0-61) 852 85 02**  
**e-mail: amac@amu.edu.pl**

Artykuły powinny być napisane w języku polskim i być zorganizowane w następujący sposób:

- 1) tytuł (w języku polskim i angielskim);
- 2) imiona, nazwiska i tytuły naukowe autorów;
- 3) instytucja, w której praca została wykonana;
- 4) streszczenia w języku polskim (**150 słów**) i angielskim (**350 słów**);
- 5) słowa kluczowe (polskie i angielskie);
- 6) wstęp;
- 7) materiał i metody;
- 8) wyniki;
- 9) omówienie wniosków;
- 10) podziękowania;
- 11) piśmiennictwo;
- 12) pełny adres głównego autora (również numer telefonu, faksu i e-mail).

Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 6 stron maszynopisu. Listy do redakcji nawiązujące lub nie do zamieszczonego artykułu nie powinny przekraczać 1 strony maszynopisu. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę.

Bibliografia w tekście powinna być numerowana według kolejności cytowania. Numery przypisane odpo-

wiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadratowych. Pozycje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów (w wypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp.”), skrót nazwy pisma (wg Index Medicus), rok wydania, wolumen oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografii powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału, tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

**Przykłady:**

artykuł: Paskewitz S, Riehle MA. *Dev Comp Immunol* 1994; 18: 369–75.

książki: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Wiedza i Życie, Warszawa 1993.

Rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity Isotachoforesis on porous membranes*. W: *Affinity electrophoresis: principles and application*, J. Bręborowicz, A. Mackiewicz (red.) CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61–70.

Ryciny mogą być przygotowane w formie czarno-białej lub w kolorze. W wypadku przygotowania w formie elektronicznej ryciny powinny być zapisane w jednym z wymienionych formatów: cdr, tiff, jpg, ai lub eps. Natomiast fotografie przesyłane do nas w formie elektronicznej powinny posiadać rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia tiff lub jpg. Tabele powinny być dostarczone w formie maszynopisu i zawierać tytuł w języku polskim i angielskim (również na dyskietce). Opisy do rycin i tabel (w języku polskim i angielskim) powinny być załączone na oddzielnych stronach.

Redakcja