

Leptyna, będąca hormonem i cytokiną o wybitnie plejotropowym działaniu, być może odgrywa również pewną rolę w transformacji nowotworowej komórek. Przypuszczenie to jest oparte na przesłance, że szlaki przekazywania sygnału w komórce, przez które działa leptyna, odgrywają krytyczną rolę w regulacji proliferacji, apoptozy i transformacji nowotworowej. Niniejsza praca przedstawi wstępne wyniki przesiewowego badania nad ekspresją mRNA leptyny i jej receptora w niektórych ludzkich nowotworach: w liniach komórkowych białaczek, raka jajnika, piersi, prostaty, nerki, pęcherza moczowego i jądra. Zaobserwowano, że ekspresja leptyny i jej receptora jest zróżnicowana w nowotworach o różnym pochodzeniu histologicznym, a nawet w obrębie nowotworów o tym samym pochodzeniu (np. w raku jajnika). W niektórych przypadkach raka jajnika, rakach nerki i jądra stwierdzono zarówno ekspresję leptyny, jak i jej receptora, co może sugerować autokrynne działanie. W innych przypadkach raka jajnika, raku piersi i raku pęcherza moczowego zaobserwowano ekspresję receptora leptyny przy braku ekspresji leptyny, co może sugerować ogólnoustrojowy lub parakryny wpływ tej cytokiny na komórki nowotworowe.

Słowa kluczowe: leptyna, receptor leptyny, ekspresja, nowotwory.

Ekspresja leptyny i jej receptora w wybranych ludzkich nowotworach

– wyniki wstępne

Expression of leptin and its receptor in selected human cancers – preliminary results

Jolanta Szenajch¹, Agnieszka Kozak¹, Wojciech Z. Pawlak^{1,2}, Jacek Anusik³, Jacek Doniec⁴, Andrzej Micuła⁴, Piotr Wiśniewski⁵, Gabriel Wciśło²

¹Laboratorium Onkologii Molekularnej, ²Klinika Onkologii, ³Klinika Urologii, ⁴Klinika Ginekologii, ⁵Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny, WAM, Warszawa

WSTĘP

Leptyna, kodowana przez gen *ob* [1] jest polipeptydem o wybitnie plejotropowym działaniu: hormonem, wytwarzanym głównie przez tkankę tłuszczową, biorącym udział w regulacji masy ciała [2] i stymulującym wytwarzanie estrogenu [3] oraz cytokiną, biorącą udział w hemopoezie [4, 5], angiogenezie [6], modulacji wytwarzania cytokin przez limfocyty T pomocnicze [7], regulacji cyklu komórkowego i być może onkogenezie.

Receptor leptyny, kodowany przez gen *db* [8] na skutek alternatywnego składowania pierwotnego transkryptu, występuje u człowieka w 4 izoformach [4, 5]. Receptor ten składa się z 3 części: zewnętrznej, wiążącej ligand; błonowej (wspólna sekwencja dla wszystkich izoform) oraz cytoplazmatycznej, przekazującej sygnał do wnętrza komórki (w każdej z izoform różna liczba i sekwencja aminokwasów). Część cytoplazmatyczna długiej izoformy (OBR_L) zawiera 3 motywy aminokwasowe

(kolejno, począwszy od N-końca): box 1 i box 2, wiążące JAK oraz box 3, wiążący STAT [9]. Przyłączenie leptyny do domeny cytoplazmatycznej izoformy OBR_L indukuje homodimeryzację części receptorów oraz związanie JAK2 z sekwencjami box 1 i box 2. W ten sposób zaktywowana JAK2 może następnie uruchamiać kilka dalszych szlaków przekazywania sygnału:

- 1) szlak STAT przez fosforylację box 3 [10–14],
- 2) szlak MAPK, poprzez który leptyna aktywuje ekspresję genów *c-fos*, *c-jun*, *junB* i *junD*, kodujących czynniki transkrypcyjne [15–17],
- 3) szlak PI3K [18, 19],
- 4) szlak IRS-1 i IRS-2 [15].

Izoformy krótkie OBRs (OBRs1, OBRs2 i OBRs3) posiadają krótkie domeny cytoplazmatyczne, pozbawione box 2 i box 3. Izoformy te mają zdolność wiązania JAK2 z box 1 i aktywacji (choć nie tak silnej jak OBR_L) ww. szlaków przekazywania sygnału z wyjątkiem

Leptin, a pleiotropic hormone and cytokine, may also play a role in neoplastic transformation. This hypothesis is based on the critical role of leptin signal transducing pathways in the cell proliferation, apoptosis and neoplastic transformation. This article presents the preliminary results of screening of leptin and its receptor mRNA expression in some human cancers: carcinoma cell lines of leukemia (Jurkat, K562) and ovary (OVCAR3, OVP10); ovary non-malignant tumors (3 cases), ovary malignant tumors (4 cases), breast (2 cases), prostate (1 case), kidney (1 case), urinary bladder (3 cases) and testes (1 case) cancers. Total RNA was isolated from cultured cells or from fragments of surgically removed tumors. Then reverse transcriptase and polymerase chain reaction were performed. PCR with primers for the house-keeping gene encoding for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase was performed to confirm the RNA integrity. PCR with primers for lipoprotein lipase encoding gene was performed to exclude the contamination of tumor fragments by adipose tissue, because lipoprotein lipase encoding gene is expressed in tissue-specific manner in adipose tissue. The primer pair for leptin receptor was designed in the manner which allows to detect the RNA fragment common for four its isoforms. As a positive control for PCR assays RNA from adipose tissue was used in which lipoprotein lipase, leptin and its receptor are expressed. The finding of expression of leptin receptor in Jurkat and K562 cell lines is in accordance with other authors data. The leptin expression was not found neither in OVCAR3 nor

szlaku STAT (ze względu na brak box 3) [15, 16, 20].

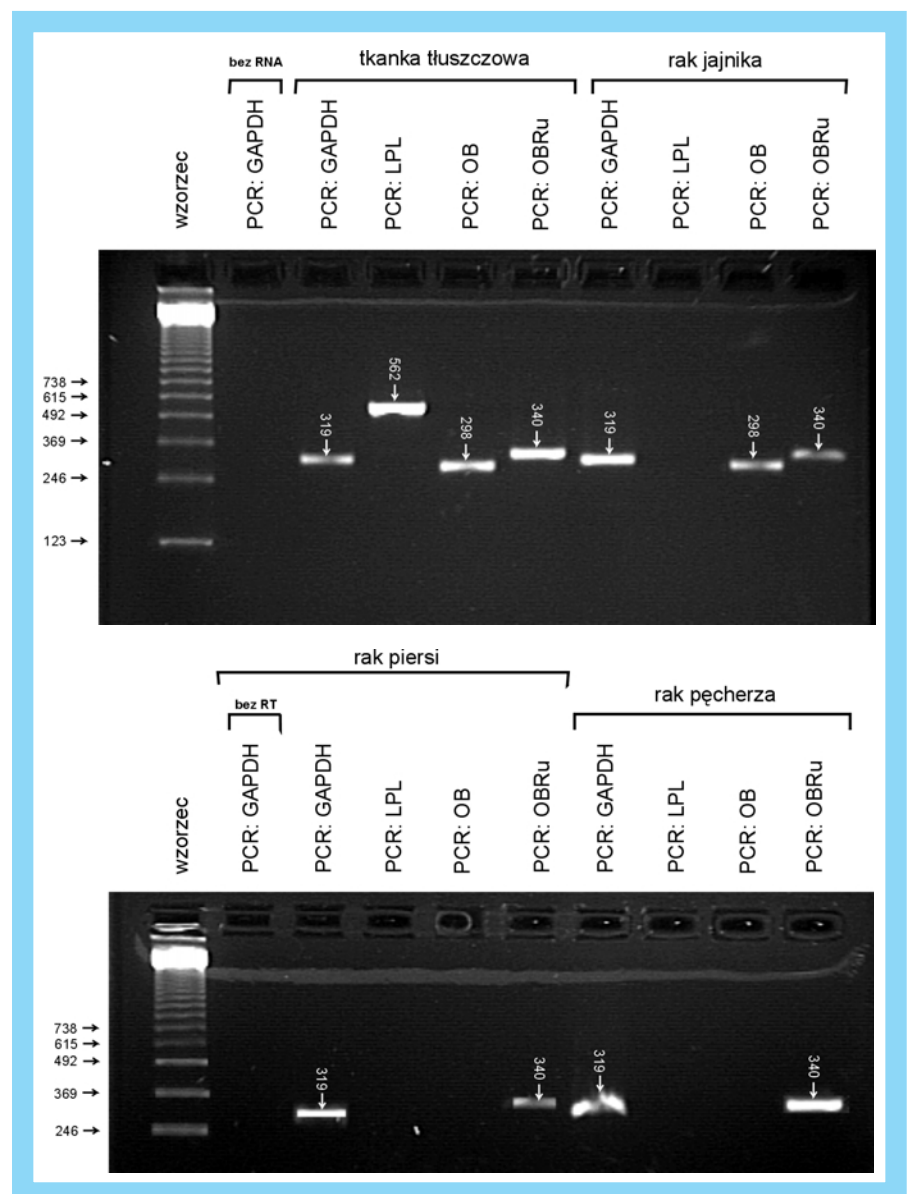
Otwarte pozostaje pytanie o udział leptyny w onkogenezie. Za postawieniem tego pytania przemawia krytyczna rola szlaków przekazywania sygnału w komórce, przez które działa leptyna, w regulacji proliferacji, apoptozy i transformacji nowotworowej. W nowotworach przysadki zaobserwowano supresyjne działanie leptyny [21–23], natomiast działanie stymulujące onkogenezę zaobserwowano w białaczkach [24]

oraz nowotworach jelita grubego i nerek [19]. Niniejsza praca dotyczy wstępnych wyników badania przesiewowego, którego celem jest zbadanie ekspresji leptyny i jej receptora w różnych ludzkich nowotworach.

MATERIAŁ I METODY

Ludzkie nowotworowe linie komórkowe

Badano 2 linie komórkowe komórkowe białaczek: Jurkat, udostępnioną przez dr. E. Kontny z Instytutu Reumatologii w Warsza-



Ryc. Wybrane wyniki badania metodą RT/PCR ekspresji lipazy lipoproteinowej, leptyny i jej receptora w tkance tłuszczowej oraz rakach jajnika, piersi i pęcherza moczowego; *bez RNA* – kontrola negatywna, potwierdzająca czystość odczynników; *bez RT* (odwrotnej transkryptazy) – kontrola negatywna, potwierdzająca brak zanieczyszczenia preparatu RNA genomowym DNA

OVP10 line, but the leptin receptor expression was found only in OVCAR3 line. In non-malignant ovary tumors neither leptin nor its receptor expression were found. However, the differences of leptin and its receptor expression in malignant tumors of different histological origin and even in cancers of the same origin were found (i.e. in ovary cancer). In some cases of ovary cancer, in renal and testis cancers both leptin and its receptor were expressed, what could suggest the autocrine loop existing. In other cases of ovary cancer, breast and urinary bladder cancers only the leptin receptor was expressed, what could suggest the systemic or paracrine action of leptin.

Key words: leptin, leptin receptor, expression, cancers.

wie i K562, udostępnioną przez dr. Skórzaka z Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie oraz 2 linie komórkowe raka jajnika: OVCAR3, zakupioną w ATCC i OVP10, wprowadzoną z pierwotnego guza jajnika i scharakteryzowaną przez dr B. Szaniawską w Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie.

Komórki Jurkat i K562 hodowano w podłożu RPMI 1640 z 2 mM L-glutaminą i 10 proc. FCS. Komórki OVCAR3 hodowano w podłożu RPMI 1640 z 2 mM L-glutaminą, 20 proc. FCS i 10 µg/ml insuliny wołowej. Komórki OVP10 hodowano w podłożu RPMI 1640 z 2 mM L-glutaminą, 10 proc. FCS i 5 µg/ml insuliny wołowej. Do wszystkich podłoży dodawano 100 IU/ml penicyliny i 100 µg/ml streptomycyny. Wszystkie odczynniki do hodowli pochodziły z firmy Sigma.

Fragmenty ludzkich tkanek

Badaniem objęto nowotwory niezłośliwe jajnika (3 przypadki) oraz pierwotne raki: jajnika (4 przypadki), piersi (2 przypadki), prostaty (1 przypadek), nerek (1 przypadek) i pęcherza moczowego (3 przypadki), a także guz przerzutowy nowotworu jądra (1 przypadek). Fragment tkanki tłuszczowej uzyskano z torebki tłuszczowej, otaczającej nerkę usuniętą pacjentowi z powodu wodonercza połączonego z marskością nerki bez zmian nowotworowych. Tkanki natychmiast po usunięciu operacyjnym umieszczano w soli fizjologicznej o temp. 4°C. W ciągu kilkunastu minut fragmenty przeznaczone do izolacji RNA zamrażano w ciekłym azocie i tam przechowywano. Pozostałe fragmenty tkanek służyły do przeprowadzenia diagnostyki histopatologicznej.

Zgodę na prowadzenie badań wyraziła Komisja Etyczna CSK WAM. Wszyscy pacjenci, których

fragmenty tkanek były używane do badań, zostali pisemnie poinformowani o celu badań oraz podpisali protokół świadomej zgody.

Preparatyka RNA i RT/PCR

Całkowity RNA izolowano z komórek pochodzących z hodowli i fragmentów ludzkich tkanek metodą oczyszczania na kolumnach (Rneasy Mini Kit, Qiagen). Preparaty RNA trawiono Dnazą I (Rnase-Free Dnase Set, Qiagen) w celu pełnego oczyszczenia z resztek genomowego DNA. Reakcję odwrotnej transkrypcji wykonywano przy użyciu zestawu Omniscript RT Kit (Qiagen), używając jako starterów losowych sześci nukleotydów lub oligodT (Gibco-BRL). PCR wykonywano przy użyciu zestawu Taq PCR Master Mix Kit (Qiagen). Sekwencje używanych starterów, zakupionych w firmie TIB MOLBIOL (Poznań), przedstawiono w tab. 1. Warunki PCR były następujące: 95 (C 15 min; 94°C 30 s; 59°C 30 s; 72°C 1 min) – 30 cykli dla amplifikacji GAPDH i LPL lub 40 cykli dla amplifikacji OB i OBRu; 72°C 10 min. Wyniki analizowano za pomocą rozdziału elektroforetycznego produktów reakcji w 1,5-procentowym żelu agarozowym.

WYNIKI

W każdej serii oznaczeń za pomocą RT/PCR wykonano kontrolę negatywną z użyciem wody zamiast RNA, kontrolę bez użycia odwrotnej transkryptazy w celu wykluczenia zanieczyszczenia RNA genomowym DNA oraz kontrolę pozytywne z użyciem RNA, wyizolowanego z tkanki tłuszczowej, w której zachodzi ekspresja lipazy lipoproteinowej [27], leptyny i jej receptora [31]. Z każdym preparatem RNA z linii komórkowych lub guzów nowotworowych po przeprowadzeniu RT, wykonano następujące reakcje PCR:

1) ze starterami dla genu *gapdh*, który ulega konstytutywnej eks-

Tab. 1. Sekwencje starterów używanych do PCR

Nazwa startera	Sekwencja startera 5'→3'	Wielkość produktu	Źródło*
GAPDH-1(E2/E3)# GAPDH-2(E5/E6)	ggtcggagtcaacggatttg atgagccccagccttctccat	319 pz	[25], J04038; [26]
LPL-1(E5)# LPL-2(E7/E8)	cccgagtcgtctttctcct aggcagagtgaatgggatgt	561 pz	[27–28]
OB-1(E2/E3) OB-2(E3)	cacacacgcagtcagctccc accacctctgtggagtagcc	298 pz	[1], D63708, D63709, D63710
OBRu-1(E4/E5) OBRu-2(E7)	gtgaagcctgatccaccatt cattagacccacactgtcaga	340 pz	[4, 30], U66497

– lokalizacja startera względem rozmieszczenia egzonów (np. E7 – starter jest komplementarny do sekwencji wewnątrz egzonu
7; E4/E5 – starter jest komplementarny do sekwencji złącza egzonów 4 i 5)
* – źródło literaturowe sekwencji genu i nr sekwencji zdeponowanej w banku genów. Startery projektowano przy pomocy programu komputerowego Primer 3 (<http://www-genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3>). Jeżeli korzystano z opublikowanych sekwencji starterów w nawiasach okrągłych podano źródło literaturowe

presji w każdej żywej komórce – w celu potwierdzenia integralności otrzymanego cDNA. Do dalszych badań używano tylko tych preparatów RNA, w których stwierdzono wyraźną ekspresję genu *gapdh*;
2) ze starterami dla genu *lpl*, ulegającego specyficznej ekspresji w adipocytach – w celu wykluczenia zanieczyszczenia badanych fragmentów guzów nowotworowych tkanką tłuszczową. Do dalszych badań używano tylko tych preparatów RNA, w których nie wykryto ekspresji genu *lpl*;
3) ze starterami dla genu *ob*;
4) ze starterami dla genu *obr* – parę starterów OBRu-1 i OBRu-2 tak dobrano, że amplifikacji ulegał fragment cDNA wspólny dla wszystkich izoform receptora.

Wyniki przykładowych reakcji pokazano na ryc. Wszystkie otrzymane wyniki przedstawiono w tab. 2.

OMÓWIENIE WNIOSKÓW

Wykrycie ekspresji receptora leptyny w liniach komórkowych białaczek: Jurkat i K562 jest zgodne z danymi literaturowymi [24]. Spośród wszystkich badanych no-

Tab. 2. Wyniki badania metodą RT/PCR ekspresji leptyny i jej receptora w nowotworowych liniach komórkowych i guzach nowotworowych

Materiał	Ekspresja	
	OB	OBRu
1. Linie komórkowe białaczek: Jurkat K562	nie nie	tak tak
2. Linie komórkowe raka jajnika: OVCAR3 OVP10	nie nie	tak nie
3. Nowotwory niezłośliwe jajników (torbiele i włókniaki)	0/3*	0/2
4. Rak jajnika	2/4	4/4
5. Rak przewodowy piersi	0/2	2/2
6. Rak prostaty	1/1	–
7. Rak jasnokomórkowy nerki	1/1	1/1
8. Rak pęcherza moczowego	0/3	1/1
9. Guz germinalny jądra o mieszanym utkaniu, przerzut do węzłów chłonnych	1/1	1/1
* liczba nowotworów, w których wykryto ekspresję/liczba wszystkich zbadanych nowotworów		

wotworów właśnie w powstawaniu białaczek najlepiej jest udokumentowany udział leptyny. Leptyna, wytwarzana przez adipocyty i komórki podścieliska jest jednym z regulatorów multipotencjalnych komórek macierzystych. Podczas normalnej hemopoezy OBR_L i OBRu ulegają ekspresji w komórkach CD34+, a potem ekspresja ta zanika w promielocytach, natomiast komórki białaczkowe zachowują

ekspresję tych dwóch izoform [24, 32]. Niniejsza praca wykazała brak ekspresji leptyny w liniach Jurkat i K562, co wyklucza autokrynne działanie leptyny na te komórki.

Dane literaturowe mówią jedynie o wykryciu ekspresji receptora leptyny w zdrowych jajnikach [5, 33]. W niniejszej pracy w obu badanych liniach komórkowych raka jajnika: OVCAR3 i OVP10 nie stwier-

dzono ekspresji leptyny i tylko w linii OVCAR3 stwierdzono ekspresję jej receptora. W nowotworach niezłośliwych jajnika nie stwierdzono ekspresji leptyny ani jej receptora; natomiast we wszystkich trzech badanych rakach jajnika stwierdzono ekspresję receptora leptyny, a w jednym z nich ekspresję leptyny. Obserwacje te mogą sugerować związek między ekspresją receptora leptyny a złośliwością nowotworu.

Ekspresję leptyny stwierdzono w normalnych komórkach nabłonkowych piersi [34], a także w normalnej linii komórkowej oraz w rakach przewodowych piersi, przy czym w guzach przerzutowych obserwowano silniejszą ekspresję leptyny niż w guzach pierwotnych [35]. W niniejszej pracy natomiast nie stwierdzono ekspresji leptyny w dwóch zbadanych pierwotnych rakach przewodowych piersi, natomiast w obu stwierdzono ekspresję receptora leptyny.

Dane literaturowe mówią o ekspresji receptora leptyny w zdrowej prostatie, jądrach i nerce [5]. W niniejszej pracy w raku prostaty nie stwierdzono ekspresji leptyny, natomiast w raku jasnokomórkowym nerki i guzie przerzutowym raka jądra do węzłów chłonnych stwierdzono ekspresję obu tych białek.

Brak danych literaturowych, dotyczących ekspresji leptyny i jej receptora w zdrowym pęcherzu i raku tego narządu. W niniejszej pracy nie stwierdzono ekspresji leptyny w 3 zbadanych rakach pęcherza, natomiast w 1 z nich stwierdzono ekspresję receptora leptyny.

Opisane w niniejszej pracy wyniki dotyczą tylko 4 komórkowych linii nowotworowych i 15 guzów nowotworowych. Tak mały i rozproszony materiał nie upoważnia

autorów do wyciągania ostatecznych wniosków, jednakże jego analiza nasuwa pewne przypuszczenia:

- 1) ekspresja leptyny i jej receptora jest bardzo zróżnicowana w nowotworach wywodzących się z różnych narządów, a nawet w obrębie tych samych pod względem histopatologicznym nowotworach;
- 2) jednoczesna ekspresja leptyny i jej receptora przez niektóre nowotwory może sugerować autokryny wpływ tej cytokiny na podziały komórek nowotworowych;
- 3) ekspresja receptora leptyny przy braku ekspresji leptyny może sugerować systemowy (przez leptynę obecną w surowicy) lub parakryny (przez leptynę wytwarzaną przez komórki mikrośrodowiska) wpływ tej cytokiny na podziały komórek nowotworowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, et al. *J Biol Chem* 1995; 270: 27728-33.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. *Nature* 1994; 372: 425-32.
3. Kitawaki J, Kusuki I., Koshihara H, Tsukamoto K, Hanjo H. *Mol Hum Repr* 1999; 5: 708-3.
4. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Matthias J, Thomas GR, Matthews W. *Cur Biol* 1996; 6: 1170-80.
5. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, Snodgrass HR. *Nature Med* 1996; 2: 585-9.
6. Sierra-Honigsmann M, Nath A. K, Murakami Ch, et al. *Science* 1998; 281: 1683-6.
7. Lord GM, Materese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. *Nature* 1998; 394: 897-901.
8. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. *Cell* 1995; 83: 1263-71.
9. Chen H, Charlat O, Tartaglia L, et al. *Cell* 1996; 84: 491-5.
10. Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6231-5.
11. Stahl N, Farruggella TJ, Bolton TG, Zhong Z, Darnell JE, Yancopoulos GD. *Science* 1995; 267: 1349-53.
12. Takahashi Y, Okimura Y, Mizuno I, Takahashi T, Kaji H, Uchiyama T, Abe H, Chihara K. *Bioch Bioph Res Comm* 1996; 228: 859-64.
13. Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, Lai CF, Tartaglia LA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8374-8.
14. White DW, Kuropatwinski KK, Devos R, Baumann H, Tartaglia LA. *J Biol Chem* 1997; 272: 4065-71.
15. Bjorbaek Ch, Uotani Sh, da Sliva B, Fliers JS. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-95.
16. Murakami T, Yamashita T, Iida M, Kuwajima M, Shima K. *Biol Bioph Res Comm.* 1997; 231: 26-9.
17. Morton NM, Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA. *J Biol Chem* 1998; 273: 26194-201.
18. Wang Y, Kuropatwinski KK, White DW, Hawley TS, Hawley RG, Tartaglia LA, Baumann H. *J Biol Chem* 1997; 272: 16216-23.
19. Attoub S, Noe V, Pirola L, Bruyneel E, Chastre E, Mareel M, Wymann MP, Gespach Ch. *FASEB J* 2000; 14: 2329-38.
20. Yamashita T, Murakami T, Otani S, Kuwajima M, Shima K. *Bioch Bioph Res Comm* 1998; 246: 752-9.
21. Shimon I, Yan X, Magoffin DA, Friedman TC, Melmed S. *J Clin Endocrinol Met* 1998; 83: 4059-64.
22. Jin L, Burguera BG, Couce ME, Scheithauer BW, Lamsan J, Eberhardt NL, Kulig E, Lloyd RV. *J Clin Endocrinol Met* 1999; 84: 2903-11.
23. Vidal S, Cohen SM, Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW, Burguera BG, Lloyd RV. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 1147-52.
24. Konopleva M, Mikhail A, Estrov Z, et al. *Blood* 1999; 93: 1668-76.
25. Ercolani L, Florence B, Denaro M, Alexander M. *J Biol Chem* 1988; 263: 15335-41.
26. Brossart P, Keilholz U, Scheibenbogen C, Mohler T, Willhauck M, Hunstein W. *J Immunol*, 1994; 15: 38-41.
27. Wion KL, Kirchgessner TG, Lusic AJ, Lusic AJ, Schotz MC, Lawn RM. *Science* 1987; 235: 1638-41.
28. Deeb SS, Peng R. *Biochemistry* 1989; 28: 4131-5.

29. Oka K, Tkalcovic GT, Nakano T, Tucker H, Ishimura-Oka K, Brown WV. *Bioch Biophys Acta* 1990; 1049: 21-6.
30. Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, Lee R, Leibel RL. *Genome Res* 1996; 12: 1192-9.
31. Kielar D, Clark JSC, Ciechanowicz A, Kurzawski G, Sulikowski T, Narusiewicz M. *Metabolism* 1998; 47: 844-7.
32. Nakao T, Hino M, Yamane T, Nishizawa Y, Morii H. *Br J Hematol* 1998; 102: 740-5.
33. Karlsson C, Lindell K, Svesson E, et al. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82: 4144-8.
34. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Johnston J, Lancey ED, Hassink SG, Funanage VL. *J Clin Endocrinol Met* 1998, 83: 1810-3.
35. O'Brien SN, Welter BH, Price TM. *Bioch Bioph Res Comm* 1999; 259: 695-8.

Wykaz skrótów używanych w artykule:

ATCC (*American Type Culture Collection*) – Amerykański Bank Linii Komórkowych; FCS (*fetal calf serum*) – płodowa surowica cielęca; GAPDH (*glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*) – dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego; IRS-1, IRS-2 (*insulin-like receptor substrate -1, -2*); JAK (*Janus kinase*) – kinazy Janus; LPL (*lipoprotein lipase*) – lipaza lipoproteinowa; MAPK (*mitogen activated protein kinase*) – kinaza białkowa aktywowana mitogenem; PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) – kinaza fosfatydyloinozytolu; PCR (*polymerase chain reaction*); RT (*reverse transcription or reverse transcriptase*) – odwrotna transkrypcja (*reakcja*) lub odwrotna transkryptaza (*enzym*); STAT (*signal transduction and activation of transcription*) – białka przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Jolanta Szenajch**
Laboratorium Onkologii Molekularnej
Klinika Onkologii
Centralny Szpital Kliniczny
Wojskowa Akademia Medyczna
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel. (022) 681 70 92, 681 70 95
fax (022) 610 30 98
e-mail: jolaszen@cskwam.mil.pl