

Kolorektal Karsinomlarda Musin Gen Ekspresiyonu

MUCIN GENE EXPRESSION IN COLORECTAL CARCINOMA

Dr. Belma KOÇER, Dr. Atilla SORAN, Dr. Ömer CENGİZ
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Cerrahi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Musin, aşırı glikolize edilmiş yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Dokuya spesifik değişik genler tarafından kodlanırlar. 9 değişik MUC geni mevcuttur (MUC 1, MUC 2, MUC 3, MUC 4, MUC 5AC, MUC 5B, MUC 6, MUC 7, MUC 8). Dokuya spesifik musin genlerin ve musin karbonhidrat antijenlerinin kolorektal karsinomda değişiklik gösterdiği ve kanser hücrelerinin malignite davranışlarından sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu genlerden MUC 1 geninin normal kolon dokusunda belirgin bir şekilde eksprese olmamasına rağmen, kolorektal karsinomda ekspresiyonunda artış gözlenmektedir ve metastatik tümörlerde ekspresiyon daha fazladır. MUC 2 gen ekspresiyonu iyi-orta adenokarsinomlarda azalırken, musinöz karsinomlarda artmaktadır. MUC 3 ve MUC 4 genleri normal kolonda da belirgin bir şekilde eksprese olur, karsinomda ise ekspresiyonlarında artış görülür. MUC 5AC geni normal kolonda ekspresiyonu bulunmaz iken, kolon karsinomda aberant ekspresiyon gösterirler. Karsinomda oluşan antijenik oluşumların yapılarının belirlenmesi ile, teşhis ve tedavide kullanılabilen antikolar ve aşılarda geliştirilmiştir.

Musin, birçok epitel hücrelerin yüzeyinde bulunan yüksek oranda glikolize edilmiş, yüksek moleküler ağırlığa sahip (400-1000 kDa) glikoproteindir. Musinlerin sekrete edilen formu ve membranda bulunan formu mevcuttur. Sekresyon formu, "mukus" adı verilen mukozal sekresyonun bir parçasıdır ve visko elastik özelliği ile, mukozal savunmada mekanik destek sağlar. Membranda bulunan formu; glikokaliks yapılarında olan küçük yapılardır, ekstraselüler yapı oluşturmazlar. Yüzeysel tip glikoproteinler ise hücrel sinyal mekanizmasında ve hücre-hücre karşılaşmasında önemli rol oynarlar (1).

Musin glikoproteinler, protein bel kemiğine (kor protein moiety) bağlanan değişik uzunlukta kompozisyon ve sıradan oluşan karbonhidrat yan bağlarından oluşur. O-glikolize edilen bu karbonhidrat yan bağlar total moleküler ağırlığın %50-85'ini oluştururlar ve yüksek miktarda serin, threonin ve prolin içeren protein "backbone" yapısına bağlanırlar. Bu yan bağlar kore bölgesi, "backbone" yapısı ve periferal yapıları oluştururlar (2).

Glikoproteinlerin ve glikolipidlerin karbonhidrat kısımları, değişik türde şeker, glikosidik

ve aromatik bağlar ve aşırı dallanmalar gösterdiklerinden dolayı çeşitli tanıma sinyalleri oluştururlar. Bu yapısal farklılıktan dolayı karbonhidrat içeren bu moleküler hücrelerin birçok önemli biyolojik fonksiyonlarında görev alırlar. Bunlar; büyüme faktörleri, hormonlar, toksinler, bakteriler ve virüs lektinleri için reseptör fonksiyonu, hücrel farklılaşma, hücre-hücre karşılaşması, hücre-bazal membran karşılaşması ve çeşitli immünolojik fonksiyonlar gibi (2).

Protein "backbone" (apomusin, central domain) çeşitli sayılarda tekrarlanan aminoasit sıralanışından oluşmuştur (Variable Number of Tandem Repeat). KH yan zincirleri özellikle, bu tekrar eden aminoasit gruplarıdaki serin ve threonine O-glikolizasyonu ile bağlanırlar. 2 çeşit protein domain bulunur. Birincisinde; aminoasitlerin çoğu serin ve threonindir, alanin, glisin, prolin ve düşük miktarda aromatik ve sülfür ihtiva eden aminoasitler de içerirler. İkincisi ise karbonhidrattan fakir ama sistein ihtiva eden glikoprotein yapısıdır. Bunlar inter ve intramoleküler disülfid köprüleri oluştururlar. MUC 1, membrane musin bu yapıdadır (1).

Son zamanlarda, moleküler klonlama tekniği

ile birlikte 9 değişik insan polipeptid "backbone" yapısı bulunmuştur. Bu peptid yapılar değişik genlerde kodlanırlar ve *MUC genleri* adı verilirler. (MUC 1, MUC 2, MUC 3, MUC 4, MUC 5AC ve MUC 5B, MUC 6, MUC 7, MUC 8) (2) . Bu musin genleri ileri derecede hücre ve dokuya spesifiktir. MUC 1 yüksek oranda normal meme ve pankreatik duktal hücrelerde bulunurken, MUC 2 özellikle kalın bağırsakta, MUC 3 özellikle ince bağırsakta olmak üzere GIS 'de, MUC 4 solunum, sindirim ve genitoüriner sisteminde, MUC 5AC ve MUC 6 yüksek oranda normal midede bulunurken, normal bağırsaklarda ve kolonda bulunmazlar. MUC 7 ise tükrük bezlerinde bulunurlar.

KOLON KANSERİNDE MÜSİNİN YAPISININ DEĞİŞİMİ

Gastrointestinal kanserlerde, musin glikoproteinlerin değişimi 2 tipte olmaktadır (Tablo 1);

- Yanlış glikolizasyon
 - Musin polipeptide epitoplara değişik yapımı
- Aberant Glikolizasyon; Kor bölgesindeki karbonhidratların ekspresyonundaki değişiklik tamamlanmamış sentezden dolayı olurken, "backbone" bölgesi ve periferel bölgelerdeki karbonhidratların ekspresyonundaki değişiklik ise var olan yapının uzaması veya değişiminden dolayı oluşurlar. Böylece, kolon kanser hücrelerinde musin glikoproteininin KH yan zincirleri; ya kor

bölgede ya da periferel ve "backbone" yapısında kanserlerde izlenen antijenik epitop yapısını kazanırlar. Kor bölgesindeki KH'ların aberant glikolizasyonu sonucu, T, Tn, Sialyl Tn ve Sialyl T gibi daha kısa zincirli antijenik yapıda KH'lar ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda bu antijenlerin adenomatöz poliplerde ekspresyonlarının arttığı, kolon Ca 'da ise ekspresyonlarının yüksek olduğu bulunmuştur.

Periferel veya "backbone" yapısındaki KH'ların değişimi sonrasında Le^a, Le^b, Sialyl Le^a, Sialyl Le^b gibi antijenik yapıda KH zincirleri ortaya çıkar. Bu antijenler normal kolon mukozasında bulunmazken, adenomatöz polip ve kolon kanserlerinde ekspresyonları artmıştır. Çeşitli çalışmalarda Sialyl Le^a antijeninin metastatik kolon kanserlerinde aşırı ekspresyon gösterdikleri ve prognostik marker olarak kullanılabilir oldukları gösterilmiştir. Kanserli hücrelerde O-asetilizasyonun azalması metastatik potansiyeli arttırmaktadır (4,5). Sialyl Le^a ekspresyonunun yüksek olması rekürrens oluşabileceğini gösterebilecek bir faktör olduğu belirtilmiştir (5). İlaveten, hem sialyl Tn ve extended sialyl Le^a antijenleri prognostik belirleyici olarak kullanılabilirler. Bu antijenleri eksprese eden primer tümörler kötü prognoza sahiptirler.

Özet olarak; normal musin glikoproteininde, santral tandem repeat bölgesindeki tekrarlanan dizilişler yoğun bir şekilde glikolizasyona uğrarlar, birçok KH yan zincirleri mevcuttur ve her zinciri

TABLO 1: KOLON KANSERİNDE MÜSİN GLİKOPROTEİNLERİNİN DEĞİŞİMİ

I. Aberant Glikolizasyonu

Kor bölgesi KH değişiklikleri; Tn, T, Sialyl Tn, Sialyl T

- Tamamlanmamış glikolizasyon
- Kore tip sentezde değişim (kore 3—kore 1)
- O-asetil sialik asidin De-O-asetilizasyonu

Periferel ve "backbone" bölgesindeki KH değişiklikleri

A, B, H, Le^a, Le^b

Sialyl Le^a (CA 19-9), Sialyl-tip 1 zinciri (CA 50), S-Pan-1

Sialyl Le^b, Extended Le^b, Polimerik Le^b, Extended Le^b

Polyactosamine (tip 2 zincir)

- "backbone" un uzaması
- Var olan yapının modifikasyonu
- O-asetil sialik asidin De-O-asetilizasyonu

II. Musin polipeptid epitoplara değişik yapımı

MUC 1, MUC 2, MUC 3, MUC 5, MUC 6

- Seyrek ve/veya yetersiz glikolizasyon
- Transkripsiyonun değişmesi
- Musin geninin disregülasyonu (uygunsuz veya ektopik ekspresyonu)