

# 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 antikorlar 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<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, Sialyl Le<sup>a</sup>, Sialyl Le<sup>b</sup> gibi antijenik yapıda KH zincirleri ortaya çıkar. Bu antijenler normal kolon mukozasında bulunmazken, adenomatöz polip ve kolon kanserlerinde ekspresyonları artmıştır. Çeşitli çalışmalarda Sialyl Le<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> ekspresyonunun yüksek olması rekürrens oluşabileceğini gösterebilecek bir faktör olduğu belirtilmiştir (5). İlaveten, hem sialyl Tn ve extended sialyl Le<sup>a</sup> 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<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>

Sialyl Le<sup>a</sup> ( CA 19-9 ), Sialyl-tip 1 zinciri (CA 50), S-Pan-1

Sialyl Le<sup>b</sup>, Extended Le<sup>b</sup>, Polimerik Le<sup>b</sup>, Extended Le<sup>b</sup>

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)

uzundur. Malign transformasyonla birlikte, tandem repeat bölgeleri daha nadir glikolize olur ve KH zincirleri daha kısa ve/veya dış bölgede de yer alırlar. Bu değişiklikler KH metabolizmasının değişmesi veya glikoziltransferazda değişiklik veya sialik asidin O-asetilizasyonundaki değişiklikten dolayı oluşur. Böylece, değişime uğramış şeker yapısı veya iç kısımdaki şeker yapısı veya protein kor epitoplara ortaya çıkar ve görünür hale gelirler. Antijenik özellik kazanan bu epitoplara sitotoksik T lenfositler tarafından tanınırlar ve kendilerine karşı antikor üretilirler. Ortaya çıkan bu protein epitopdaki VNTR'lere karşı monoklonal antikor üretilmiştir.

### Musin polipeptide "backbone"daki değişiklikler

Günümüze kadar 9 değişik insan musin geni bulunmuştur. MUC 1'den MUC 8'e kadar (2 tane MUC 5 AC ve B) bulunan musinlerin belirgin yapısal özelliği, santral bölgeleridir. Santral bölge tekrarlanan peptid sıralarından oluşur ve bunlar aşırı glikolize edilmişlerdir. Her musin geninin tandem tekrarlanan kısımları farklı aminoasit sıralarından oluşur, fakat hepsinde yüksek miktarda threonin ve/veya serin ve potansiyel O-glikolizasyon kısımları mevcuttur. Musinler spesifik dokularda ve hücrelerde bulunurlar. Örneğin; MUC 2 ve MUC 3 büyük oranda bağırsakta bulunurken, MUC 5 normal bağırsak ve kolonda bulunmaz.

Musin polipeptid antijenlerindeki değişiklikler ve kolon kanserindeki musin genlerin regülasyonu şu şekilde özetlenebilir;

1) Musin peptid antijenlerin ekspresyonunda artma (MUC 1 ve Musinöz Ca'da MUC 2 ekspresyonunun artması)

- glikolizasyonun azalması ile birlikte peptid epitoplara ortaya çıkması
- tamamlanmamış glikolizasyonla, peptid epitoplara ortaya çıkması,
- musin genlerin transkripsiyonunun artması,

2) Musin genlerin transkripsiyonunun azalması sonucunda musin polipeptid antijenlerinin ekspresyonunun azalması (MUC 2, MUC 3)

3) Musin peptidlerinin aberant ekspresyonu veya uygunsuz veya ektopik ekspresyonu (Örn; MUC5AC, MUC 6), bu genlerin disregülasyonu sonucu oluşur.

Kolon kanserinde, MUC genlerinin immünohistokimyasal ekspresyonları ve "Northern Blotting" tekniği ile çalışılan mRNA düzeyleri göz önüne alındığında, MUC 1, 2 ve 3 musin poli-

peptid ekspresyonundaki artışın glikolizasyonun azalmasından dolayı olduğu, musinöz kanserlerde ise MUC 2 musin epitoplarda gözlenen artışın MUC 2 musin geninin upregülasyonundan dolayı olduğu gözlenmiştir. Midede ekspresyonu olan MUC 5 ve MUC 6 musin polipeptid epitoplara kolon adenokarsinomlarında araştırıldığında, her iki musin geninin normal kolon mukozasında bulunmadığı halde, çoğu kolon kanser hastalarında denova ekspresyon gösterdikleri bulunmuştur (2).

### NORMAL VE TÜMÖR HÜCRELERİNDE MÜSİNİN GÖREVLERİ

Kesin olarak musinin bütün görevleri bilinmemekte ise de, bilinen görevleri aşağıdaki gibidir (3).

#### Normal hücrelerde;

a) Hücre yüzeyindeki musinler, hücre membranı ile dış çevre arasında bariyer görevi oynarlar ve hücreyi mikroorganizmalar, toksinler ve proteolitik olaylardan korurlar.

b) Hücre yüzeyinden uzanan glikan zincirleri mikroorganizmalar tarafından tanıma sinyali olarak işlev görürler. Böylelikle akciğer, oral kavite veya GIS'de olduğu gibi bu patojenlerin elimine edilmesi sağlanır.

c) Asidik musin tabakası yağ asit alımını kolaylaştırır.

#### Tümör hücrelerinde görevi;

a) hücrelerindeki yüksek glikolitik aktiviteden dolayı, yüksek miktarda laktat oluşturur. Bu da ortam pH'ini düşürür. Musin oluşumunun artması; hücreleri bu düşük pH'dan, hücre-hücre karşılaşmasından ve agregasyonundan korur.

b) T ve Tn yapıları tümör hücrelerinin normal hücrelere bağlanmasını sağlar. Lökosit reseptörü (CD62) ve endotelial hücre membran adhezyon reseptörü (ELAM-1) tümör hücrelerindeki Sialyl Lewis<sup>x</sup> ve Sialyl Lewis<sup>y</sup> yapılarını tanıır. Hücreye adhezyonu azaldığından, metastatik potansiyeli artar.

c) Sialomusinler hücre yüzeyini kapatarak ya da immün tanımda rol oynayan hücre yüzey antijenlerini saklayarak, hücreleri immün sistemden korur.

d) Sialyl Tn antijeni ve TF ihtiva eden epiglikasin "naturel killer" aktivitesini inhibe eder. Musin eksprese eden hücreler naturel killer ve sitotoksik T hücre öldürmesine dirençlidirler. Böylelikle kolayca metastaz yaparlar.

TABLO 2: MUSİN GEN VE ÜRÜNLERİNİN BELİRGİN ÖZELLİKLERİ (31)

Musin gen	Kromozomdaki yeri	Tekrarlanan ünite uzunluğu	Musin tipi
MUC 1	1q21	20	membrana bağlı
MUC 2	11p15	23	sekretuar jel oluşturan form
MUC 3	7q22	17	sekretuar jel oluşturan form
MUC 4	3q29	16	sekretuar?
MUC 5AC	11p15	8	sekretuar jel oluşturan form
MUC 5B	11p15	değişken	sekretuar jel oluşturan form
MUC 6	11p15	169	sekretuar jel oluşturmeyen form
MUC 7	4	27	sekretuar jel oluşturmeyen form

### DEĞİŞİK MÜSİN TİPLERİNİN YAPILARI; FONKSİYONLARI VE GEN EKSPRESİYONLARI (Tablo 2)

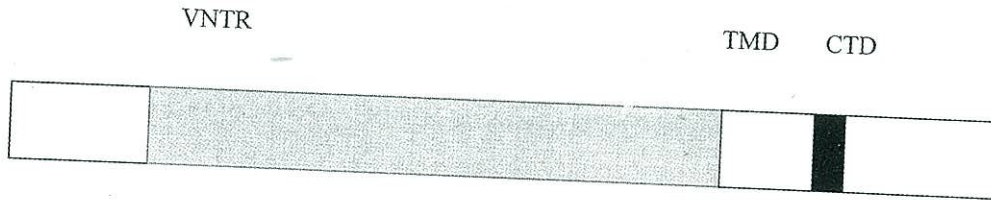
MUC 1: Membrana bağlı musindir (polimorfik epitelyal musin, episialin de denilir). MUC 1 geni klonlanmış ve sıralanmıştır. 21 kromozomun 1q'da yer alır. Santral domaininde (variable number of tandem repeat-VNTR) tekrarlanan 20 aminoasit vardır. Ve 5 aminoasit (3 threonin ve 2

serin) O-glikosilasyonun yapıldığı bölgelerdir. Bu tekrarlanan bölgelerin sayıca değişim göstermesi (20-125 tekrar) toplumdaki heterojeniteyi gösterir (Tablo 3).

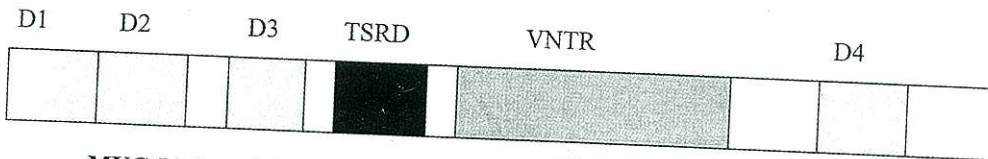
MUC 2: Sekretuar jel oluşturan musindir. MUC 2'nin VNTR domaini serin, threonin ve prolinden zengin aminoasitlerden oluşup her ünitesi 23 a.a. ihtiva eder. Santral tandem repeat domainin yanında, irregüler tekrarlardan oluşan yüksek miktarda serin, threonin ve prolin ihtiva

TABLO 3: MUC 1-2-3'ÜN ŞEMATİK GÖRÜNÜMÜ

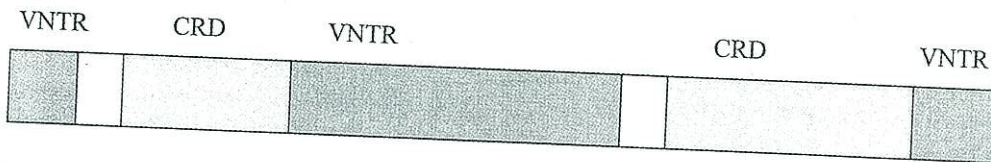
#### MUC 1 geninin şematik görünümü



#### MUC 2 geninin şematik görünümü



#### MUC 5AC geninin şematik görünümü



VNTR: Variable number tandem repeat; TMD: Transmembrane domain; TSRD: Threonine/cysteine rich domain; CRD: Cysteine rich domain, TMD: Transmembrane domain; CTD: Cytoplasmic domain.

eden 347 a.a.'lik başka domainde mevcuttur. MUC 2'nin en karakteristik özelliği yüksek miktarda sistein içeren 4 domaine sahip olmasıdır. Bu domainlerin (3'ü aminoterminal bölgesinde, 1'i karboksiterminal bölgesinde) tekrarlanan kısımları pre-pro von willebrand faktörün domaini ile büyük bir benzerlik gösterir. MUC 2 geni kromozom 11p15'de lokalizedir ve MUC 5AC, MUC 5B, MUC 6 ile benzerlik gösterir.

MUC 3: İntestinal musindir. MUC 3 apomusun büyüktür ve 7q22 kromozomunda yer alırlar. Her tandem repeat ünitesi 51 nükleotit içerir ve 17 a.a. tekrarlanan peptidi kodlarlar. Bu apomusinde goblet hücrelerinde absorptif intestinal hücrelerde sentezlenirler. MUC 2'nin tersine, MUC 3 granüllerde saklanmazlar ve mikroveziküllere içeriklerini glikokaliksin içine veya barsak lümenine bırakırlar.

MUC 4: MUC 4 geni cDNA bronşial dokulardan izole edilmişlerdir. Bu gen 3q29 kromozomunda lokalizedir. VNTR bölgesinde her ünite 24 aminoasitten oluşur. MUC 4 sekretuar musin; respiratuar, digestif ve genitoüriner traktusun epitelyal ve glandüler hücrelerinde sentez edilirler.

MUC 5- MUC 5A, MUC 5B, MUC 5C genleri insan trakeobronşial mukozasından elde edilmiştir, son yapılan çalışmalar MUC 5A ve MUC 5C'nin aynı olduğu göstermiştir.

MUC 5AC geni özellikle respiratuar traktus, gastrik mukozada (antrum ve fundus) ve reproduktif mukozada ekprese olurken, MUC 5B sadece bronşial glandlarda yüksek oranda salgılanırlar.

MUC 5AC'nin VNTR domaini 8 aminoasit sıralanmasından oluşmaktadır. (TTSTTSAP) VNTR den başka, birçok sistemden zengin bölümler ihtiva eder.

MUC 5B geni, VNTR domaininde değişik sayıda tekrarlanan aminoasit ünitelerinden oluşur. Peptid organizasyonu halen tam olarak ortaya çıkarılmamıştır.

MUC 6: MUC 6 insan cDNA library'da izole edilmiştir. MUC 2, MUC 5AC ve MUC 5B'ye ilaveten, MUC 6'da 11p15. kromozomunda yer alan 4'üncü gendir. VNTR domainindeki her ünite, 507 nükleotidden (169 aminoasitten) oluşmaktadır. Bu ünitenin uzunluğu, diğer üniteden 5 kattan daha uzundur. MUC 6'nin protein bel kemiği 600 kDa'dan daha fazladır. Sistein içermezler. MUC 6 ve MUC 5AC, midede bulunan 2 majör musindir.

MUC 7: Kromozom 4'de yer alır ve 23 aminoasitten oluşan üniteden oluşmaktadır. Düşük moleküller ağırlığa sahiptir, 1131 nükleotidin kodladığı 377 aminoasitten oluşur, ilk 20

kısmı öncü peptidi oluştururken, geride kalan kısmı sekrete edilen proteini oluşturur (31).

### Musinlerin eksprese olduğu benign ve malign dokular

MUC 1	Respiratuar, digestif ve meme dokusu dahil genitoüriner sistemin çoğu polarize epitelyal hücre yüzeylerinde Meme, pankreas, over ve kolon kanserlerinde
MUC 2	İnce ve kalın bağırsakta (goblet hücresi), Bronkusta (goblet hücresi)
MUC 3	Mide, kolon ve pankreas Ca İnce bağırsakta (absorptif hücrelerde)
MUC 4	Kolon, mide ve trakeobronşial tümörlerde Respiratuar, dijestif ve genitoüriner traktusun, epitelyal ve glanduler hücrelerinde
MUC 5AC	Mide (yüzeyel mukozal hücrelerinde), safra kesesi yüzeyel epitelyal hücrelerinde, respiratuar ve genitoüriner traktusta
MUC 5B	Kolon Ca, pankreas Ca Bronkus, pankreas (duktuslarda), endoservikte, Kolon Ca
MUC 6	Mide (mukus boyun ve glandüler hücrelerde, Pilorik brunner glandlarda), SK, pankreatik duktuslarda, seminal vesikalde
MUC 7	Tükrük bezlerinde (Mukus hücrelerinde)
MUC 8	Trakeobronşial dokularda, testis, placenta, endometrium, servikte

### KOLON DOKUSUNDA VE KANSERİNDE EKSPRESE OLAN MÜSİN GENLERİ

#### MUC 1 Gen Ekspresyonu

MUC 1 antikoruna mide yüzeyel epiteli ve boyun epitelyal mukus oluşturan hücrelerde çok kuvvetli bir şekilde ekspresyon gösterirken, duodenum, jejunum veya ileumda kript hücrelerinde ve submuköz glandlarda da perinükleer ekspresyon gösterirler. Safra kesesinde, ösefagus, bronşial, normal meme dokusunda, prostat, endometrium ve endoserviks gibi duktal ve glandüler dokuların

apikal membranlarında MUC 1 ekspresiyonu bulunur. Pankreatik duktus ve lobüllerin apikal membranlarında bulunurlar. Normal kolon dokusunda MUC 1 çok az seviyede bulunabilir, kolon kanser dokusu yanındaki normal dokuda MUC 1 ekspresiyonu, normal kolondaki ekspresiyonu ile aynıdır. MUC 1 normal kolonik kriplerde punktuatite sitoplazmik, apikal membranda ve/veya diffüz sitoplazmik boyanır (10,12).

Kanserli dokularda; Akciğer Ca ve meme Ca'da, normal bronşial doku ve meme dokusuna göre MUC 1 ekspresiyonu artmıştır. Mide karsinomlarında MUC 1 ilgili epitoplari vakaların %80-90'ında gösterilmiştir. Pankreas, prostat Ca ve ösefagus Ca'da da, meme ve AC gibi kuvvetli MUC 1 ekspresiyonu gösterilmiştir (10).

Normal kolonda MUC 1 çok düşük seviyede eksprese olurken, kolon kanserinde %70-85 oranında eksprese olmuşlar. İmmünoreaktivite sitoplazma, hücre membranı ve malign bezlerin luminal içeriklerine lokalizedir. Kolon kanserinde MUC 1 ile ilgili epitoplari görülmesi ve artışına rağmen, MUC 1 mRNA düzeyleri normal kolonla aynı veya daha düşüktür. Bu da MUC 1 immünoreaktivitesinin posttranskripsiyonel düzeyde oluşan değişiklik sonrasında olduğunu düşündürmektedir (10,20).

MUC 1 ekspresiyonun ağır displastik adenomalarda ve tubüler diferansiye tümörlerde belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Metastatik KC dokusunda da MUC 1 ekspresiyonu fazla bulunmuştur (33). Nakamori ve ark. 1994 yılında yaptığı bir çalışmada, Dukes C ve D evresindeki primer kolon tümörü ve metastatik tümörlerdeki MUC 1 ekspresiyonunun, metastazı olmayan tümörlere göre daha fazla ekspresiyon gösterdikleri bulunmuştur. Primer tümördeki ekspresiyonda normal dokuya göre anlamlı bir farklılık göstermektedir (34).

Normal kolon dokusunda bulunmaması göz önüne alındığında MUC 1 ekspresiyonunun malign transformasyonu gösteren bir marker olarak kullanılabileceği belirtilebilir.

MUC 1 epitoplariına karşı vucutta tümör spesifik sitotoksik T lenfositlerin aktive oldukları gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, Dukes B ve D tümürlü hastalarda MUC 1 ekspresiyonu ile tümörün Dukes evresi, tümör lokalizasyonu ve diferansiyasyonu arasında korelasyon bulunmazken, MUC 1 eksprese eden tümör hücrelerin yüzdesi ile sitotoksik T lenfosit sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (31). Bu çalışmaların ışığı altında, MUC 1 karşı T-lenfosit-mediated immüno-terapi ve aşı geliştirilmiştir (32).

## MUC 2 Gen Ekspresiyonu

*MUC 2 Geninin Normal Dokularda Ekspresyonu*; MUC 2 dağılımı barsak epiteline sınırlı kalmıştır. Hem immünohistokimyasal çalışmalar, hem de insitu hybridizasyon çalışmaları, MUC 2 apomusunin; ince barsak, normal kolon ve kolon kanserli dokularda, goblet hücrelerinde supranükleer ve perinükleer yerleşimli bulunduğunu göstermiştir (9,10,11,12,13). Villus ve kriplerin tüm bölgelerindeki goblet hücrelerinde bulunabilirler. MUC 2, goblet hücreleri içerisinde granüller içerisinde saklanırlar. Uyarı mekanizmaları sonrasında salınarak, lübrikasyon ve koruma görevi yaparlar.

Gastrointestinal sistem içerisindeki diğer dokular; mide, ösefagus ve safra kesesi olmak üzere, belirgin bir miktarda MUC 2 üretebilecek düzeyde değildirler (9). Trakeobronşiyal epitelde nadiren bulunurken, Akciğer, meme, pankreas, prostat, seminal vesikal ve endoservikste MUC 2 mRNA ve apomusin ekspresyonu bulunmaz (10,12).

MUC 2 mRNA düzeyleri normal kolon dokusunda yüksek bulunurken, ince barsak dokusunda normal bulunmuştur. MUC 2 geninin transizyonel mukozadaki ekspresyonu, normal kolon dokusundaki ekspresyon derecesi ile aynıdır (12).

*MUC 2 Geninin Adenomlarda Ekspresyonu*; Adenomatöz poliplerde kanser bağımlı glikoprotein antijenlerin ekspresyonun sıklığı ve yoğunluğu, polipin malignite riskinin artması (örn; villöz histoloji) ve polip büyüklüğüne bağlıdır (16, 17).

1994 yılında Blank ve arkadaşlarının (18) yaptığı bir çalışmada MUC 2 protein epitopu normal kolon dokusunda % 21 kuvvetli pozitif bulunmuş iken, % 65'inde orta derecede eksprese olmuştur. Aynı çalışmada villöz adenomlarda % 40 kuvvetli pozitif, tubuler adenomlarda % 48 oranında kuvvetli pozitif bulunmuştur. 1996 yılında Buisine ve arkadaşlarının (15) yaptığı bir çalışmada, rektosigmoidal villöz adenomlu hastaların %73'ünde MUC 2 overekspresyonu görülmüş, displazi derecesi ile bu ekspresyon oranının değişmediği belirtilmiştir. 1997 yılında Ajioka ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada, hem düz, hem de polipoid tip adenomlarda dizplasi tipi ağır displaziye doğru gittikçe, MUC 2 ekspresyonunun da azaldığı görülmüştür. Low grade displazide MUC 2 ekspresyonu %92 oranında görülürken, high grade displazide bu oran %60'a düşmüştür. Ağır displazide MUC 2 ekspresyonunun azalması, displazi ağırlaştıkça musin oluşumunun azalmasına bağlanabilir.

*MUC 2 Geninin Kolon Karsinomunda Ekspres-*

yonu; Kolon Kanserinde MUC 2 apomusun ekspresyon yoğunluğunun bazı çalışmalarda, iyi ve orta-iyi diferansiye kolon kanserlerinde normal kolona göre arttığı gösterilmiştir. MUC 2 mRNA düzeyleri musinöz kanserlerde, normal kolona göre artarken, iyi ve orta-iyi diferansiye adenokarsinomlarda ise mRNA düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (10,20).

1994 yılında Blank ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (18); Anti MUC 2 Antikor (CCP 58) ekspresyonunun musinöz karsinomlarda arttığı, Denova ve adenokarsinom sequens (ACS) karsinomlarda ise ekspresyonun normal veya azaldığı gözlenmiştir. MUC 2 antikor normal kolon dokusunda %86 oranında saptanırken, ACS ve Denova karsinomlarda % 59 oranında ekspresyon gösterdiklerini ve Denova Ca'da ekspresyonun daha zayıf olduğu bulunmuştur. Musinöz karsinomda ise MUC 2 % 74 oranında kuvvetli olmak üzere overekspresiyon göstermektedir. MUC 2 ekspresyonu diferansiyasyon derecesinden ve evresinden bağımsızdır.

Musinöz Ca'da hem MUC 2 apomusun, hem de MUC 2 mRNA ekspresyonunun artmaktadır. Daha fazla apomusun, daha kısa zincirli ve daha az KH zincirli apomusun sentez edilmektedir. Hem MUC 2 apomusun ve MUC 2 mRNA ekspresyonunun artması; yetersiz glikolizasyon ve/veya musin oluşumunun anormal olması sonucu MUC 2 epitopun daha fazla ortaya görünür hale gelmesinden dolayıdır (22).

CCP 58 antikor intracellüler yerleşimlidir, sekrete musini ve musin gölcüklerini boyamaz. Çünkü sekrete olmuş musin, matür olduğu için yüksek oranda glikolizedir. Ve CCP 58 ve öteki antikorlar tarafından boyanmazlar (3,21). Bununla birlikte bazı çalışmalarda ise, luminal ve interstiyel musinin MUC 2 ekspresyonu gösterdiği görülmüştür (20).

### MUC 3 Gen Ekspresyonu

Gastrointestinal sistem haricindeki dokularda MUC 3 mRNA düzeyleri çok düşük veya belirlenemez düzeydedir. Normal gastrointestinal dokularda, ösefagus, mide, pankreas dokularında MUC antikorları bulunmazlar, fakat safra kesesinde çok kuvvetli diffüz sitoplazmik ekspresiyon gösterirler. MUC 3 antikorları midenin sadece intestinal metaplazi gösteren yerlerinde reaktif bulunmuşlardır. İnce barsakta goblet hücrelerinde supranükleer ve perinükleer tarzda boyanma gösterirler.

Kolon dokusunda hem goblet, hem de kolumnar hücrelerde MUC 3 antikor saptanmıştır. Normal kolon dokusunda ve kolon Ca'li hastaların

normal dokularında ekspresiyon aynıdır. MUC 3 mRNA düzeyleri ince barsakta, kolona göre daha fazladır (10).

Kolon karsinomunda MUC 2 ve MUC 3 mRNA düzeyleri normal kolona göre azalırken, MUC 2 ve MUC 3 antikorları yükselmiştir. MUC 3 mRNA reaktivitesi MUC 2'ye göre daha fazladır, fakat normal kolondaki reaktiviteye göre düşmüştür. mRNA düzeylerinin azalmasına rağmen, antikorunun artması mRNA düzeylerinden bağımsız olarak anormal glikolizasyondan dolayı olabilir (13,23,24). Musinöz Ca'da ise MUC 2 ve MUC 3 mRNA düzeyleri artmıştır. Bu da transkripsiyonun artmasına bağlıdır (23).

### MUC 4 Gen Ekspresyonu

İnce barsak ve mide de düşük seviyede bulunurlar. Normal kolon dokusunda da bulunurlar, özellikle distal kolonda daha fazla eksprese olurlar (11,24). Kolon Ca'da MUC 4 mRNA'nin normal veya normalden daha fazla eksprese oldukları gözlenmiştir (24).

### MUC 5AC Gen Ekspresyonu

*MUC 5AC Geninin Normal Dokularda Ekspresyonu*; MUC 5AC geni sekretuar musini kodlar. Mide süperfasiyel ve boyun mukus hücrelerinde kuvvetli bir şekilde eksprese olurlar. Solunum sistemin glanduler epitelinde, safra kesesi epitelinde, endoservikte ekspresyon gösterirler (12,14).

MUC 5AC geni, normal kolon dokusunda eksprese olmaz, fakat kanser dokusuna yakın non-neoplastik mukozada ekspresyonun olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda, transizyonel mukozada % 5-20 yoğunluğunda ekspresyon olduğu gösterilmiştir (12). Bazı çalışmalarda, çok az da olsa kanser dokusunda uzak normal kolon dokusunda ekspresyonun olması, "prekanseroz field effect" ile açıklanmıştır (14). Yapılan bir çalışmada ise % 14 oranında normal kolonda ekspresyon gözlenmiştir (15).

*MUC 5AC Geninin Adenomlarda Ekspresyonu*; MUC 5AC ve MUC 6 protein ve mRNA düzeylerinin normal kolon dokusunda çok az miktarda ya da hiç bulunmaz iken (28,29,30), kolonik poliplerde denova ekspresyonlarının olduğu gösterilmiştir (14).

Busine ve arkadaşları 1996 'da yaptıkları bir çalışmada (15); MUC 5AC'nin rektosigmoidal villöz adenomlutüm vakalarda aberant ekspresyon yaparak boyandığı gösterilmiştir. MUC 5AC ekspresyonu low grade displazili hastalarda daha kuvvetli ve yüksek oranda (%91) bulunurken,

%9'unda zayıf ekspresyon gözlenmiştir. High grade displazili hastalarda bu oran düşmüştür (% 25 kuvvetli, % 75 zayıf ekspresyon). High grade displazili + invazive adenokarsinomlu vakalarda % 33 oranında boyanma saptanırken, adenokarsinomlu dokularda ekspresyon görülmemiştir (15). Bartman ve arkadaşları (1999) yaptıkları bir çalışmada (14); normal kolon mukozası, hiperplastik polip, adenomatöz poliplerde MUC 5AC, MUC 6 ekspresyonuna bakmışlar. MUC 5AC ve MUC 6 normal kolon ve hiperplastik poliplerde nadiren çok düşük yoğunlukta boyanmıştır. MUC 5AC ve MUC 6 büyük adenomlarda, orta derece villöz içeriği olan orta derece displazili vakalarda daha yüksek oranda boyanmıştır. Aynı çalışmada "Slot bot analiz" tekniği ile MUC 5AC, MUC 6 mRNA düzeylerine bakılmış ve aynı şekilde, orta büyüklükteki, orta derecede villöz içeriği olan, orta derecede displazili vakalarda yüksek oranda ekspresyon saptanmıştır.

MUC 1-3' ün hem normal, hem de hiperplastik kolonik hücrelerde ekspresyonu gösterilirken, MUC 5AC ve MUC 6'nin normal kolon dokusunda görülme, adenomatöz poliplerde denova aberant ekspresyon göstermesi kolonda malign transformasyonu göstermede spesifik marker olarak kullanılabileceğini gösterebilir (14).

*MUC 5 Geninin Kolon Karsinomunda Ekspresyonu*; MUC 5 AC geninin pankreatik adenokarsinomlarda (55) ve musinöz karsinomlarında eksprese olduğu (26) belirtilmiştir. Bir çalışmada ise % 93 oranında eksprese olduğu gözlenmiştir (27).

Kolon karsinomunda ekspresyonun yüzdesini belirten çok çalışma yoktur. Sadece Bara ve ark. MUC 5 ekspresyonunu % 12-29 oranında buldukları çalışma vardır.

## KOLON KANSER METASTAZINDA MÜSİN GLİKOPROTEİNLERİNİN ROLÜ

Glikoproteinler metastazın birçok basamağında rol oynarlar, hücre büyümesi, invazyon, farklı tümör hücreleri arasındaki ilişkilerde, immüne sistemde ve metastatik hücrelerin endotele, trombosit ve ekstraselüler matrikse yapışmasında rol oynarlar (6). Musin oluşumu fazla olan tümörlerde prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında, insan kolon kanser hücrelerinde musin oluşumunun artması ile birlikte, metastatik potansiyelin ve karaciğerde kolonizasyonun arttığı gözlenmiştir. Yüksek musin oluşturan insan kolon kanser hücrelerinde, bazal membran proteinlerine, laminin, tip 4 kollojen ve fibronektine bağlanmanın düşük musin oluşturan

insan kolon kanser hücrelerine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu kolon kanser hücrelerinin bazal membran invazyonunda direk olarak musin oluşturma kapasiteleri ile koreledir. Benzil alfa N Asetil galaktozamin ile O-glikolizasyon engellendiğinde, matriks proteinlerine hücre adhezyonunun azalmış olduğu görülmüştür. Tip 4 kollagenaz aktivitesi bazal membran degredasyonunu ve ekstraselüler matrikste hareketi sağlar. Yüksek musin sekresyonu olan kolon kanser hücrelerinde tip 4 kollagenaz aktivitesi daha yüksektir (7).

Siale edilmiş glikoproteinlerin siale edilmiş antijenlere göre metastatik tümörlerde daha fazla bulunduğu gözlenmiştir. Sialyl T, Sialyl Tn ve Sialyl Le<sup>x</sup> antijenleri ve metastatik hücrelerdeki sialik asit düzeyi, nonmetastatik olanlara göre iki kat daha fazladır. Yüksek miktardaki Sialyl Tn antijenleri ekstraselüler matrikse bağlanmada, Sialyl Le<sup>x</sup> antijenleri ise selektinlere bağlanmada rol oynarlar. Selektinlerin; kanser hücrelerinin endotelial hücrelere adhezyonunda rol oynadıkları ve bu ligandlar sayesinde kanser hücrelerinin trombositlerle aggregasyonunun sağlandığı öne sürülmektedir (8). L, E ve P selektinler lenfosit, lökosit, aktive endotelial hücre ve trombositler üzerinde bulunurlar. Sialyl Le<sup>x</sup> ve Sialyl Le<sup>a</sup> yapıları kolon kanser hücrelerinin E-Selektinlere bağlanmasını sağlar. Son yapılan çalışmalarda, kolon kanser hücrelerinin L ve P selektinlere de bağlandıkları gözlenmiştir. Sializasyonun fazla olması tümör metastatik hücrelerini T lenfositlerden saklamaktadır. Hücre yüzeyindeki Sialyl Le<sup>x</sup> glikoproteinlerin artışı, endotel hücreleri veya trombositler üzerindeki selektinler için iyi bir bağlantı oluşturmaktadır (5,6).

Özet olarak; Musin normal KC hücrelerine yapışmayı ve bağlanmasını artırırken, kolla-genaz aktivitesini stimüle ederek, tümör hücreleri ile bazal membranın invazyonunu sağlar. Musinler, sialik asit parçaları ile anti-jenik epitoplari immüne sistemden saklayabilir, böylece musin bağımlı sialyl Tn antijenleri ile ve lökositlerin inhibasyonu ile "naturel killer" hücrelerin aktivasyonunu engellerler.

## KOLOREKTAL KARSİNOMDA MÜSİN ANTİJENLERİNİN KLİNİKTE UYGULAMALARI (Tablo 4)

Musin glikoproteinler (Sialyl Le<sup>a</sup>, Sialyl Le<sup>x</sup>, Sialyl Tn, T ve MUC 1 apomusin) yüksek miktarda epitelyal kanserli hastaların serumlarında bulunmuş ise de, serolojik marker olarak



TABLO 4: MUSİN ANTİJENLERİNİN KLİNİKTE UYGULAMALARI

**Teşhis**

1. Serolojik belirlemede (anti-karbonhidrat, anti-MUC 1)
2. Görüntülemeye (I 131 ve IN 111 isaretli, örn; anti-karbonhidrat, anti MUC 1)
3. immünohistokimyasal
  - a. Teşhis
  - b. Subklasifikasyon
  - c. Prognoz

**Tedavi**

1. İşaretli Mabs
2. Radyasyon işaretli Mabs (131 I, 90 Y, 111 In, örn; Sialyl Tn ve MUC 1)
3. İlaç immünokonjugatları ile hedeflenmiş antikorlar (anti-Le<sup>x</sup>, anti Le<sup>y</sup>, Anti-MUC 1)
  - a. Adriyamisin
  - b. Na bütirat
4. Aşılar (Sialyl Tn, T ve MUC 1)
5. Bu antijenlere karşı oluşan immune cevabı çoğaltmak ve özelleştirmek için yapılan Sitokin tedavileri
6. Anti-adhezyon tedavisi ( sialyl Le<sup>x</sup>, sialyl Le<sup>a</sup> ve sülfasyonlu KH'lar)
7. Gen tedavisi
  - a. Musin geninin disregülasyonu (transkripsiyon faktörleri, sinyaleme molekülleri)
  - b. Glikoziltransferaz genleri

kullanılabilecek sensitivitede ve spesifitede glikoprotein antijeni henüz bulunamamıştır.

Musine ilgili antijenlere karşı bulunan monoklonal antikorlar ( Sialyl Tn, T, Sialyl Le<sup>x</sup>, Le<sup>y</sup> ) radyoizotoplarla hedeflenerek (I 131, In 111, Tc 131) görüntülemeye, sitotoksik ilaçlarla veya toksinlerle hedeflenerek tedavide kullanılabilirler. Bu antikorlar tümör asisi olarak kullanılabilirler (2).

**Aşı çalışmaları**

İnsanda musine karşı oluşturulmuş, spesifik T hücresi cevabı gösterilmiştir. Meme ve pankreas kanserli hastaların tümörlerinin drene olduğu lenf düğümlerinden T hücresi izole edilip, IL 2 ile stimüle edildikten sonra, bu hücrelerin meme, pankreas ve over tümör hücrelerini öldürdükleri gösterilmiştir. Bu degradesyonun, musin VNTR'sine karşı oluşturulan antikor kullanıldığı zaman bloke edildiği gösterilmiştir. Buda T hücrelerinin musinin bu parçasına bağlandığını gösterir (3).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla birlikte karbonhidrat özlü aşılar ortaya çıkarılmıştır. Musinler üzerindeki karbonhidrat yapıları için birçok monoklonal antikor üretilmiştir. Fakat T hücreleri bu karbonhidrat yapılarını bir taşıyıcıya bağlı olmadıkça tanıyamaz. Sentetik KH antijenlerinin taşıyıcılarla birleştirilmesi ile birlikte sentetik tümör bağımlı glikokonjugatlar yapılmış-

tır. Sentetik TF ve Tn konjugatlar üretilmiştir. Bunlar gecikmiş tip hipersensitivite ortaya çıkaran spesifik T hücre cevabı verirler. İleri çalışmalarda, B hücrelerinin musin tandem tekrarlar bölgelelerini tanıyarak, humoral cevap oluşturduğu görülmüştür. Kolon karsinomlu, meme ve pankreatik tümürlü hastaların serumlarında antikorlar saptanmıştır (35). Yüksek rekürens riskine sahip insan kolon kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, disialize edilmiş ovine submaksiller musinin verilmesi ( bu musin Tn ve Sialyl Tn antijenleri ihtiva eder), bazı hastalarda spesifik IgM antikor titrelerini yükseltmektedir.

Yapılan faz I çalışmalarında, 105 a.a.'li MUC 1 peptid "Bacillus Calmette Guerin" ile karıştırılıp, 30 ilerlemiş kolorektal kanserli hastalara uygulanmıştır. Hastalarda enjeksiyon bölgesinde ülserasyon ve sistemik ateş, halsizlik gibi şikayetler ortaya çıkmıştır. İmmünojenik olarak, musin spesifik antikorlara karşı gecikmiş tip hipersensitivite cevapları tespit edilmiştir ve 22 hastanın 7'sinde 2-4 kat sitotoksik T lenfosit cevapları elde edilmiştir. Klinik olarak, sadece 2 hastada stabil hastalığa sahip olduğu görülmüştür.

İleri kolorektal kanserli 11 hasta, düşük doz siklofosamid tedavisi sonrasında Therotope sialyl Tn KLH aşısı ile aşılanmıştır. Bu faz 2 çalışmasında, yüksek anti sialyl-Tn Ig G antikor titresine sahip olan hastalarda sağkalımın, düşük titreye sahip

olan hastalarda göre daha az olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak kolorektal kanserde musin-deki karbonhidrat ve protein yapılarındaki değişiklikler rapor edilmiştir. Bununla birlikte, kolorektal karsinogenesisde musin gen ailesinin regülasyonunun biyokimyasal ve moleküler mekanizması ve multiglikozil transferaz sistemi hakkında sınırlı bilgiler mevcuttur. Son zamanlarda, kanser hücrelerinde bulunan karbonhidrat ve peptidler immünohistokimyasal teşhiste ve prognoz tayininde, seroloji tesbitte, radioimmünolokalizasyonda ve immünoütherapide kullanımı araştırma düzeyindedir. Oligosakkaridler ve polipeptid "backbone" yapıları veya glikan yapısındaki benzerleri, inhibitör veya tümör asileri olarak kolorektal kanser tedavisinde önemli rol oynayabilir. Kolorektal kanserdeki oluşan yapıların moleküler yapısının daha iyi anlaşılması ile birlikte, yapılacak daha geniş ve ileri çalışmalar ile kolorektal kanser tedavisinde önemli aşamalar elde edilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Corfield AP, Warren BF: Mucus glycoproteins and their role in colorectal disease. *Journal of Pathology* 1996; 180: 8-17.
2. Kim YS: Mucin glycoproteins in colonic neoplasia. *Keiko J Med* 1998; 47: 10-18.
3. Devine PL, Mc Kenzie IFC: Mucins; structure, function and association with malignancy. *BioEssays* 1992;14: 9.
4. Benna Mann, et al.: Low O-acetylation of sialyl Le<sup>x</sup> contributes to its overexpression in colon carcinoma metastases. *Int J Cancer* 1997; 72: 258-264.
5. Shoji Nakamori, et al.: Involment of CH antijen Sialyl Lewis x in CRC metastasis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 420-443.
6. Niv Y.: Mucin and colorectal cancer metastasis. *Am J Gastroenterol* 1994; 5:665-669.
7. Schwartz B., Bresalier R.B., Kim Y.S.: The role of mucin in colon cancer metastasis. *Int J Cancer* 1992; 52: 60-65.
8. Mannori C, Crottet P, Cecconi O, et al: Differential colon cell adhesion to E-, P- and L-selectin; role of mucin type glycoproteins. *Cancer Res* 1995; 55: 4425-4431.
9. Gum JR, Hicks JW, Kim YS: Identification and characterization of the MUC 2 gene 5-flanking region: promoter activity in cultured cells. *Biochem J* 1997; 325: 259-267.
10. Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, et al: Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Research* 1993;53: 641-651.
11. Willem BJ, Klinken V, Dekker J, Büller HA: Biosynthesis of mucins (MUC2-6) along the longitudinal axis the human gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1997; 273:G296-G302.
12. Carrato C, Balague C, De Bolos C et al: Differential apomucin expression in normal and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Gastroenterology* 1994; 107: 160-172.
13. Chang SK, Dohrman AF, Basbaum CB et al: Localization of mucin (MUC 2 and MUC 3) mRNA and peptide expression in human normal intestine and colon cancer. *Gastroenterology* 1994; 107: 28-36.
14. Bartman AE, Sanderson SJ, Ewing SE et al: Aberrant ekspresion of MUC 5AC and MUC 6 gastric mucin genes in colorectal polyps. *Int J Cancer*; 1999; 80: 210-218.
15. Buisine M.P, Janin A, Maunoury V et al: Aberrant expression of a human mucin gene (MUC 5AC) in rectosigmoid villous adenoma. *Gastroenterology* 1996; 110:84-91.
16. Ho SB, Ewing SL, Montgomery CM and Kim YS: Altered mucin kor eptide immunoreactivity in the colon polyp-carcinoma sequence. *Oncol Res* 1996;8:53-61.
17. Ho SB, Kim YS: Carbonhydrate antigens on cancer associated mucin like molecules. *Semin Cancer Biol*1992; 2: 389-400.
18. Blank M, Klusmann E, Krüger S et al: Expression of MUC 2-mucin in colorectal adenomas and carcinomas of differant histolojical types. *Int J Cancer* 1994; 59: 301-306.
19. Ajioka Y, Watanabe H, Jass JR: MUC 1 and MUC 2 mucins in flat and polypoid colorectal adenomas. *J Clin Pathol* 1997; 50: 417-421.
20. Ajioka Y, Allison LJ, Jass JR.: Significance of MUC 1 and MUC 2 mucin expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1996; 49: 560-564.
21. Gambus G, De Bolos C, Andreu D et al: Detection of the MUC 2 apomucin tandem repeat with a mouse monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1993;104: 93-102.
22. Cho M, Dahiya R, Choi SR et al: Mucins secreted by cell lines derived from colorectal mucinous carcinoma and adenocarcinoma. *European Journal of Cancer* 1997; 6: 931-941.
23. Weiss A.A, Babyatsky MW, Ogata S et al: Expression of MUC 2 and MUC 3 mRNA in human normal, malignant and inflammatory intestinal tissues. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 1996; 10:1161-1166.
24. Ogata S, Uehara H, Chen A and Itzkowitz SH: Mucin gene expression in colonic tissues and cell lines. *Cancer research* 1992; 52: 5971-5978.
25. Balague C, Gambus G, Carrato C et al: Altered expression of MUC 2, MUC 4 and MUC 5 mucin genes in pancreas tissues and cancer cell lines. *Gastroenterolgy* 1994; 106: 1054-1061.

26. Hammel P, Forgue-Lafitte ME, Levy P et al: Combined detection of gastric mucins (M1 antigens) and CEA in cyst fluid for the diagnosis of cystic lesion of the pancreas. *Int. J. Cancer*. 1997; 74: 286-290.
27. Sessa F, Bonato M, Frigerio B et al: Ductal cancers of the pancreas frequently express markers of gastrointestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 1990; 98: 1655-1665.
28. Toribara NW, Robertson AM, Ho S.B et al: Human gastric mucin. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993; 8: 5879-5885.
29. Ho SB, Robertson AM, Shekels LL et al: Expression cloning of gastric mucin cDNA and localization of mucin gene expression. *Gastroenterology*, 1995; 109: 735-747.
30. Ho SB, Shekels LL, Toribara NW et al: Mucin gene expression in normal, preneoplastic and neoplastic human gastric epithelium. *Cancer Res.*, 1995; 55: 2681-2690.
31. Mulder WM, Stukart MJ, de Windt E et al: Mucin-1-related T cell infiltration in colorectal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 1996; 6: 351-6.
32. Segal Eiras A, Croce MV: Breast cancer associated mucin; a review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1997; 4: 176-81.
33. Baldus SE, Hanisch FC, Kotlarek GM et al: Coexpression of MUC1 mucin peptide kor and the Thomsen-Fridenreich antijen in colorectal neoplasm. *Cancer* 1998; 6:1019-1027.
34. Nakamori S, Ota DM, Cleary KR et al: MUC 1 mucin expression as a marker of progression and metastasis of human colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1994; 106: 353-361.
35. Maxwell-Armstrong CA, Carrant LC, Scholefield JH: Colorectal cancer vaccines; Review. *British Journal Surgery*, 1998; 85: 149-154.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr.Atilla SORAN

Birlik Mah. 7.Cad, Yeşil Çankaya Sitesi B/17,  
Çankaya, 06610, ANKARA