

## KLİNİK ÇALIŞMALAR

### Sindirim Sistemi Karsinomlarında HLA Antijenleri

#### HLA Antigens in Gastrointestinal Carcinomas

Dr.Turgut İPEK\*, Dr.Bayram KAYABAŞI\*, Ecz.Erkan YILMAZ\*\*,  
Dr.Hakan KÖKSAL\*, Dr.Arif KUBAT\*\*\*, Dr.Berat APAYDIN\*

**ÖZET:** HLA tipleri ile hastalıklar arasındaki ilişki bilinmemektedir (Behçet hastalığında HLA B5, Reiter sendromu ve ankilozan spondilit'te HLA BR7 gibi...). Biz Türk toplumunda HLA sistemi ile gastrointestinal adenokarsinomların arasındaki ilişkinin varlığını göstermeye çalıştık. Normal volanter kişiler ile (160) gastrointestinal sistem adenokarsinomlu kişilerde (22 hasta) HLA DR ve ABC antijenlerini araştırdık. Gastrointestinal sistem karsinomlarında HLA-DR 11 ( $p < 0.02$ ) ve HLA B67 ( $p < 0.01$ ) anlamlı ilişki saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Histokompatibilite antijenleri (HLA), Tümörler

**SUMMARY:** The associations of human diseases and particular HLA types are known (Behçet's disease B5, BR7 Reiter's syndrome and Ankylosan Spondylitis etc). We tried to show the relationship between gastrointestinal adenocarcinomas and HLA system in Turkish population. We investigated HLA DR and ABC antigens on adenocarcinoma cells of GI tract and normal volunteer (22 patients and 160 normals). We found that GI tract carcinomas were associated with HLA DR 11 ( $p < 0.02$ ) and HLA B67 ( $p < 0.01$ ).

**Key Words:** Histocompatibility antigens (HLA), Tumors

Otoimmün hastalıkların HLA doku tipleri ile olan ilişkilerinin tespit edilmesi ve sayıca fazla olan çalışma gruplarında belirlenmesi, hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir aşamadır.<sup>1,2</sup> Bu yaklaşımın karsinomlu hasta gruplarında kullanılması ve gastrointestinal sistem tümörlerine uyarlanması yeni bir gelişmedir.

Protoonkojenlerin varlığı, immunsupresyonun ve tümöral gelişimin baskılanması ya da önüne

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Turgut İPEK  
Kuşlartepesi Cad. Ardıçkuşu Sok. A-103 D.34  
Halkalı/İSTANBUL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,  
\* Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
\*\* Kan Merkezi Doku Tipi Laboratuvarı,  
\*\*\*İstanbul Üniversitesi Bilgisayar Bilimleri,  
Uygulama ve Araştırma Merkezi, İSTANBUL

geçilememesi, viral onkojenlerin varlığı ve nihayetinde major histokompatibilite kompleks ve Human Lökosit Antijen (HLA) doku tiplerinin ve sisteminin bağlantısının çözülmesi bizleri varolanların ışığında yeni arayışlara itmektedir.

70'li yılların başında HLA lokusundaki genler ile otoimmün hastalıklar arasında ilişki olabileceği fikri gelişti.<sup>2</sup> Günümüze kadar 50'den fazla hastalığın HLA lokusları ile ilgisi saptanmış durumdadır. HLA-B27 hariç ki, bunun bir artefakt olduğu düşünülüyor, esas ilgi DR lokusu ile ilgilidir.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Topuzlu Servisi ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi Doku Tipi Laboratuvarı ile birlikte yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların tümünde sindirim sistemi tümörü mevcut olup daha sonra ameliyat edilmişlerdir. Hasta grubu 22 kişiden oluşmaktadır. Hastaların tümünde en az 1 ay öncesine kadar kan nakli uygulanmamış olması dikkate alınmıştır. Kontrol grubundaki 160 kişi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi Doku Tipi Laboratuvarına doku tipi tayini için gönderilen sağlıklı kişilerden seçilmiştir. 22 kişilik hasta gru-

bundakilerin yaş, cinsiyet, kan grubu, tümör lokalizasyonu incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin tümünde 61 HLA doku tipi tayini uygulandı. HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR ve HLA-DQ antijenlerinin tayini için standart metod mikrolenfositotoksite testidir. Bu amaçla alınan 20 ml heparinli kan örnekleri bekletilmeden çalışıldı. Tüm testler poliklonal plaklarla yapıldı.

Elde edilen sonuçlar İstanbul Üniversitesi Bilgi-sayar Bilimleri Uygulanma ve Araştırma Merkezinde student-t test yöntemiyle istatistiksel olarak incelendi,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada iki grup oluşturuldu. Hasta grubu 22 kişi olup 14'ü kadın (%63.6), 8'i erkek (%36.4) idi. Yaş ortalamaları kadınlar için 54.4 (40-75), erkekler için 66 (53-80) idi. Kan grupları incelendiğinde 9 hasta A Rh (+), 7 hasta 0 Rh (+), 3 hasta B Rh (+), 1 hasta AB Rh (+), 1 hasta A Rh (-) ve 1 hasta 0 Rh (-) olarak tespit edildi. Tümör lokalizasyonu açısından incelendiğinde 4 hasta Özofagus Ca, 7 hasta Mide Ca, 8 hasta Kolon Ca ve 3 hasta Rektum Ca olarak bulundu (Tablo 1). HLA doku tipleri tayinlerinde 22 kişilik hasta grubunda elde edilen sonuçlardan DR11 ( $p < 0.02$ ) ve B67 ( $p < 0.01$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). 22 sindirim sistemi karsinomu mevcut hastanın 4'ünde DR11 pozitif bulunurken 160 kişilik kontrol grubunda 74 kişide pozitif sonuç elde edildi. B67 için hasta grubunda 4 kişide pozitif sonuç elde edilirken kontrol grubunda 5 kişide pozitif sonuç elde edildi. Kontrol grubu sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

## İRDELEME

Landsteiner, 1931 yılındaki Nobel konuşmasında kan transfüzyonu ile organ nakli arasındaki paralelligi işaret ederek kan gruplarında olduğu gibi, dokuların da benzer bir özelliği olması gerektiğini belirtti.<sup>3,4</sup> 1968 yılında New York şehrinde Adlandırma Komitesi (Nomenclature Committee) ilk kez toplandı. Bu komitenin görevi yeni bulunan genleri ve alelleri değerlendire-

rek sınıflandırmak, adlandırmaktır. Yine bu toplantıda HLA (Human Leukocyte Antigens) adı ilk kez benimsenmiştir.<sup>5</sup>

TABLO 1: Hasta grubunun yaş, cinsiyet, kan grubu ve tanı dökümü

İsim	Yaş	Cinsiyet	Kan Grubu	Tanı
BK	58	E	0 Rh pozitif	Mide Ca
AŞ	44	K	0 Rh pozitif	Mide Ca
FY	55	K	0 Rh pozitif	Kolon Ca
AK	60	E	A Rh pozitif	Mide Ca
HÇ	65	K	0 Rh pozitif	Rektum Ca
MÖ	80	E	A Rh pozitif	Özofagus Ca
SA	66	E	0 Rh pozitif	Kolon Ca
FT	53	E	A Rh pozitif	Mide Ca
KŞ	63	K	A Rh pozitif	Kolon Ca
GT	49	K	B Rh pozitif	Kolon Ca
NA	44	K	A Rh pozitif	Rektum Ca
NA	62	K	A Rh pozitif	Özofagus Ca
CÇ	65	E	B Rh pozitif	Özofagus Ca
ŞÇ	46	K	A Rh pozitif	Kolon Ca
MG	66	E	A Rh pozitif	Kolon Ca
HA	70	K	0 Rh pozitif	Mide Ca
EY	40	K	0 Rh pozitif	Kolon Ca
AA	75	K	B Rh pozitif	Mide Ca
AS	53	K	A Rh pozitif	Kolon Ca
ED	54	K	AB Rh pozitif	Mide Ca
ZD	40	K	A Rh negatif	Özofagus Ca
MA	80	E	0 Rh pozitif	Rektum Ca

HLA antijenlerini kodlayan genlerin yer aldığı HLA kompleksi insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır. Bu kompleks 3 bölgeye ayrılır. Bu bölgelerde klas I, klas II ve klas III antijenlerini kodlayan genler bulunur. Klas I bölgesinde HLA-A, HLA-B, HLA-C lokuslarında olmak üzere 3 gen bulunur. Klas II bölgesinde ise HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR lokuslarında olmak üzere 3 gen yer alır. Klas III bölgesinde ise MHC bağlantılı kompleman componentleri (C2, C4A, C4B, BF), 21-Hidroksilaz (21-OH-A, 21-OH-B) ve TNF (Tümör Nekroze Edici Faktör) genleri yer alır.<sup>6,7</sup> (Şekil 1).

TABLO 2: HLA doku tipleri sonuçları

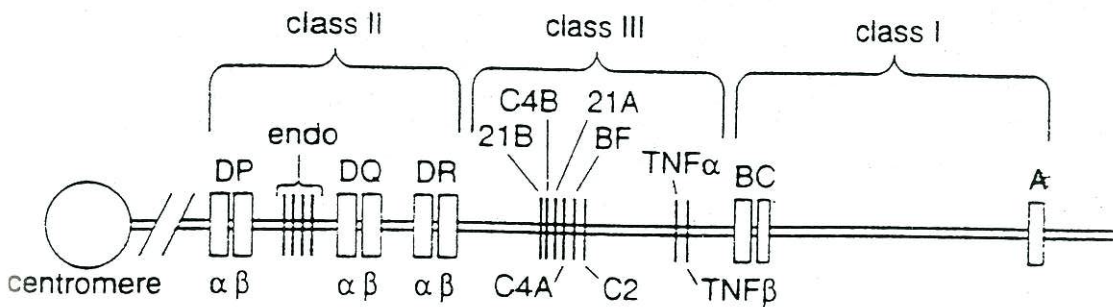
HLA Doku Tipi	A1	A2	A3	A9	A10	A11	A19	A23	A24	A25	A26	A28	A29	A30	A31	A32	A34	A69
Hasta #	5	7	7	1	2	3	3	3	3	-	2	2	-	2	-	1	1	-
Kontrol #	30	54	29	21	19	20	13	11	15	5	5	10	1	18	10	7	1	3
HLA Doku Tipi	B8	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B21	B22	B27	B35	B37	B44	B46	B51	B52	B53
Hasta #	1	-	1	2	-	2	3	2	-	-	4	7	-	2	-	4	-	-
Kontrol #	14	5	13	10	6	23	18	14	6	2	20	55	2	18	3	30	1	6
HLA Doku Tipi	B54	B56	B57	B59	B60	B62	B63	B67	B78	DR1	DR2	DR3	DR4	DR5	DR6	DR7	DR8	DR9
Hasta #	-	-	-	-	-	-	-	4	1	5	1	2	4	-	-	5	3	2
Kontrol #	1	1	2	2	2	1	2	5	1	28	17	13	21	2	3	26	17	7
HLA Doku Tipi	DR10	DR11	DR12	DR13	DR14	DR15	DR18											
Hasta #	2	4		5	-	5	4											
Kontrol #	16	74	15	14	2	40	17											

HLA antijenleri ve hastalıklarla ilişkisi konusunda olası mekanizmalar şöyle açıklanmalıdır.

- HLA antijenlerinin hastalığa yol açan etmene yapısal benzerlik göstermesi (HLA-B27\* ankilozan spondilit)
- Patojen için reseptör özelliği göstermesi
- HLA antijenlerince kontrol edilen immün cevap genlerinin aşırı ya da zayıf reaksiyon göstermeleri (HLA-DR\* multiple skleroz)
- HLA bölgesindeki proteinlerde defektler oluşu ya da bu proteinlerin varolmaması (HLA-A3\* idyopatik hemokromatozis)
- HLA klas III bölgesindeki genlerle ilgili kompleman sisteminde varolan defektler (C2, C4 yetersizliği\* sistemik lupus eritomatozis)
- Human diferensiasyon genlerinin anormal alellerinin söz konusu olması (HLA-Dw7\* testiküler teratokarsinom)
- HLA klas II antijenlerinin uygunsuz ekspresyonu<sup>6,7</sup>

Çalışmamızda Klas I antijeni olan HLA-B67 ve Klas II antijeni olan HLA-DR11'in ekspresyonlarının anlamlılık gösterdiğini tespit ettik. Anlamlılık farklı boyutlarda idi. HLA-B67 gen ekspresyonunda artış gözlenirken HLA-DR11 ekspresyonunda azalma söz konusuydu.

Orta derecede diferensiasyon gösteren tümörlerde HLA-Klas I (ABC) antijenleri zayıf pozitif bulunmuştur.<sup>8</sup> Kötü diferensiasyon gösterenler ve müsin üreten tümörlerde Klas I antijen ekspresyonu görülmemiştir. Klas I antijenlerinin azalmış ekspresyonu birçok deneysel ve klinik çalışmalarda bir özellik olarak bulunmuştur.<sup>8,9</sup> Tümör hücrelerinin yüzeyindeki bu molekülün ekspresyonundaki kantitatif ve kalitatif değişiklikler antitümör immün cevapta önemlidir. Yapılmış olan bir çalışmada 344 insan tümörü incelenmiş ve %10-30 arası HLA-ABC'nin total



ŞEKİL 1: HLA kompleksinin organizasyonu

kaybının olduğu tespit edilmiştir.<sup>10</sup> Diferansiasyon derecesi ile Klas I antijenlerinin ekspresyon azalması ve yok olması söz konusu iken bizim çalışmamızda B67 genindeki ekspresyon artışı dikkat çekicidir.

Japonya'dan Horie ve arkadaşları<sup>11</sup> kolorektal adenoma ve kanser hücrelerinin HLA antijenleri ile olan ilgisini araştırmıştır. Epitelin neoplastik değişimi ile HLA-DR antijen ekspresyonunun artması arasında ilişki bulunmuştur. Normal kolon mukozası HLA-ABC antijenlerini ekspre etmiştir. HLA-DR ekspresyonu kanser için undiferansiasyon derecesinin artması, adenomlarda ise şiddetli displazi artması ile daha fazla olur.

Kolon adenoma ve kanserlerinde HLA-ABC antijenlerinin bazı vakalarda görülememesi-kaybolması diğer bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Klas II antijenlerinin ekspresyonları da mukozaya neoplastik değişim ve değişim kapasitesi ile ilgili bulunmuştur.<sup>11</sup>

Kolon neoplazilerinin, adenomlarının, HLA antijenleri ile ilgisini belirlemeye yönelik çalışmalar son zamanlarda artmaktadır. Belirli lokuslar anlamlılık derecesinde ön plana çıkmış ya da kaybolmuştur.<sup>8,11,12</sup> Bilinen birçok hastalık DR 2-3-4 lokusları ile ilişkilidir. Bizim oluşturduğumuz gastrointestinal tümürlü 22 hasta grubunda HLA-DR11 ( $p < 0.02$ ) lokus ekspresyonları 160 kişilik kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur. İyi diferansiye adenokarsinomun fazla olduğu (%81) hasta grubunda HLA-DR11 ekspresyon azalması tespit edilmiştir.

Yüksek riskli kişilerin belirlenmesi karsinomlu hastaların sürvisi hakkında fikir sahibi olmak bir amaç ise HLA antijenlerinin bu konuyla olan ilgileri her boyutta araştırılmaktadır. HLA doku tiplenişimi ile daha evvelden belirlenmiş doku grubuna uyan kişilerin taraması yapılabilir. Risk-

li populasyon erken teşhis için tanı amacı ile yönlendirilebilir. Doku tiplerine göre bazı antijenlerin ekspresyonunun artmış olmasının, azalmış olmasının ya da kaybolmasının tümöral dokunun doğası ile korelasyonu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sonuçlarımızın Türk insanına ait olması bazı çalışmaların sonuçları ile farklılık göstermesi açısından önemlidir. Bundan sonraki çalışmalarda bu doku grupları ile sürvi ilişkisini değerlendiren çalışmalar yapılacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Herberman RB: Tumor Immunology. JAMA 1992; 268:2935-2939.
2. McDevitt HO: The HLA system and its relation to disease. Hospital practice 1985, July 15:57-72.
3. Abbas KA, Lichtman HA, Pober SJ: Cellular and molecular immunology. 2nd edition, USA, WB Saunders Company 1994, 35.
4. Gorer PA, Lyman S, Snell GD: Studies on the genetic basis of tumour transplantation: Linkage between a histocompatibility gene and "fused" in mice. Proc R Soc Land (Biol) 1948, 151:57.
5. Paluthe M: Transplantation immunology. In: Sonnenwirth CA, Jerett L editors. Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis. Volume 2, 8th edition America: Mosby 1980; 1279-105.
6. Johnson HA, Hurley KC, Hartzman JR, Alper AC, Yunis JE: HLA: The major histocompatibility complex of man. In: Henry BJ editor. Clinical diagnosis management by laboratory methods. 18th edition USA: WB Saunders 1991; 761-794.
7. Goodman WJ: Antigen presentation and major histocompatibility complex. In: Stites OB, Terr JA, Parfitt GT editors. Basic and clinical immunology 8th edition Lebanon: Appletion and lange 1994:58-65.
8. Byal A, Levin I, Segal S, Levi I, Klein B, Kuperman O: Variation of HLA-ABC surface antigen expression on adenocarcinoma of the colon in correlation with the degree of differentiation. Nat immun cell growth regol 1999; 9:222-227.
9. Salerno C, Crepaldi T, Savoi P, Richiardi P: Expression of HLA class I antigens in human tumors and their involvement in tumor growth. Ric Clin Lab 1990, 20:85-93.
10. Garrido F, Ruiz-Cabello F: MHC expression on human tumors-its relevance for local tumor growth and metastasis. Semin Cancer Biol 1991, 2:3-10.
11. Horie Y, Chiba M, Lizuha M, Igarashi K, Masamune O: HLA antigens on colorectal adenoma and cancer cells. Tohoku Exp 1990, 160:311-322.
12. Yamamoto M, Haga M, Takagi S, Endoh K, Ito S, Yoshida Kato K, Akai S: HLA antigens in cancer of the gallbladder. Tohoku J Exp Med 1990, 161:69-71.