Tıp Araştırmaları Dergisi: 2010 : 8 (3) :167 -169

T A D

ARAŞTIRMA

Kolorektal kanserli hastalarda doku inhibitor metalloproteinaz-3 düzeylerinin önemi

Özgür Kemik[1], Hüseyin Beğendik[2], Ahu Sarbay Kemik[3] , İsmail Hasırcı[1] , Sevim Purisa[4], Ahmet Cumhur Dülger [5], Sefa Tüzün [6]

[1]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği, Van
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Van
[3]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, İstanbul
[4]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD, İstanbul
[5]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD, Van
[6]Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye.

Özet

Pek çok matriks metalloproteinaz düzeyleri, kolorektal kanserli hastalarda araştırılmış ve aralarında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Ancak matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri ile kanser arasında çok fazla araştırma yapılmamıştır. Biz bu çalışmamızda doku inhibitörü matriks metalloproteinaz-3 (TIMP-3) düzeylerini kolorektal kanserli hastalarda incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda 100 kolorektal kanserli hastanın serum düzeyleri enzim bağlı immunosorbent ölçüm yöntemi ile analiz edildi. Kolorektal kanserli hastalarda serum TIMP-3 düzeyleri kontrollerimize göre, yüksek bulduk. Hastalarımızın serum CEA düzeyleri ile TIPM-3 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, kolorektal kanserli hastalarda serum TIMP-3 düzeylerinin çok önemli bir prognostik markır olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim bulduğumuz bu sonuçların, kanser araştırmalarına ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Özgür KEMİK
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği VAN
e-mail: ozgurkemik@hotmail.com

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, matriks metalloproteinaz; doku inhibitörü matriks metalloproteinaz-3

Significance of tissue inhibitors of metalloproteinases-3 in colorectal cancer

Abstract

The levels of many matrix metalloproteinases has been investigated and related to colorectal cancer patients. However, their inhibitors has not been investigated and associated between metalloproteinases inhibitors and cancer. In our study, we aimed that the levels of TIMP-3 were investigated in colorectal cancer patients. In our study, the serum levels of TIMP-3 were analyzed by enzyme linked immunorbent assay (ELISA). The TIMP-3 levels were found significantly higher in colorectal cancer patients according to controls. We found positive correlation between the serum CEA levels and TIMP-2 levels. According to our findings, TIMP-3 levels might be useful prognostic marker in colorectal cancer patients. Our findings might be reflect to cancer research.

Key Words: Colorectal cancer, matrix metalloproteinase; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3.

Matriks metalloproteinazlar, büyük bir çinko bağlı nötral endopeptidaz aile grubundandırlar ve malign tümörlerin büyümesinde, invasyonda ve metastazda çok önemli bir rol oynarlar (1,2). Metalloproteinazlar, doku inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilerek hücreden salınımı engellenir. Bu ürünler sadece matriks metalloproteinazlara spesifik biomarkırlardır. TIMP' ler extrasellüler matriksin homeostasisinde kritik bir rol oynarlar ve aynı zamanda tümörün gelişimini ya stimüle ederler ya da inhibe ederler (3).

Sağlıklı dokular ile kolorektal kanserli hastalarda TIMP-2 düzeylerinin artmış ekspresyonu gösterilmiştir (4). Diğer yandan, TMP-3 ve TIMP-4 proteinlerinin kolorektal kanserinde nasıl bir rol oynadığı ise, henüz bilinmemektedir.

Bu yüzden biz de, kolorektal kanserli hastalarda TIMP-3 düzeylerini analiz ederek aralarında nasıl bir ilişki olduğunu açıklamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Etik Kurulundan ve hastalarımızdan izin alınarak yapılmştır. Çalışmamızda 100 kolorektal kanserli hasta ve 50 sağlıklı birey analiz edilmiştir. Kliniğimize 2003 ve 2008 yılları arasında başvuran hastalara kolorektal tanısı için gerekli tüm işlemler yapılmıştır. Hastalarımızın kanları operasyon öncesi alınmış ve serumlarından ayırarak analiz gününe kadar -80° de bekletilmiştir.

Serum TIPM-3 düzeyleri tek bir araştırıcı tarafından, enzim bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemi ile yapılmıştır. Bu yöntemde sensitivlik ve spesifiklik %98 dir.

İstatiksel olarak analizimiz ise, Student *t* testi ile yapılmış, $p>0.05$ den farklı büyüklükler anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Korelasyon analizi ise, Spearman korelasyon testi ile yapılmıştır.

Table 1. Hastaların ve kontrollerin TIMP-3 ve CEA düzeyleri.

	Hastalar	Kontroller	P
Yaş	56.8 ± 12.7	55.9 ± 11.3	>0.05
CEA (ng/ml)	29.4 ± 19.1	3.5 ± 1.0	<0.0001
TIMP-3 (pg/ml)	435.7 ± 109.3	85.2 ± 20.7	<0.001

Bulgular

Tablo 1 'de hastalarımızın CEA ve TIMP-3 düzeyleri, ayrıca kontrollerimizin TIMP-3 düzeyleri gösterilmiştir. Kolorektal kanserli hastalarımızda kontrollerimize oldukça önemli farklılık elde ettik. Hastalarımızda TIMP-3 düzeyleri kontrollere göre istatiksel olarak yüksek bulduk ($p<0.001$). CEA düzeyleri ile TIMP-3 düzeyleri arasında ise, pozitif korelasyon elde ettik ($r=0.751$, $p<0.001$).

Tartışma

Tümör markırları ile prognosis arasında pek çok ilişki bulunmuştur. En önemli bulgu ise, çalışmamızda yer alan kolorektal kanserli hastalarda TIMP-3 düzeylerinin kontrollere göre, istatiksel olarak yüksek bulunması ve CEA düzeyi ile pozitif bir korelasyon bulunmasıdır. Çalışmamızda da elde ettiğimiz gibi TIMP-3 ekspresyonu bağımsız bir prognostik değerdir. TIMP-3 ekspresyonu kanser hücrelerinin apoptotik hücre ölümleri ve kanser hücrelerinin invasiyonu ile yakından ilişkilidir. Bazı araştırmacılar, bazı kanser tiplerinde TIMP-3 ekspresyonu kanıtlamışlar ve yüksek bulmuşlardır (5-7). Ancak, hücre içindeki bu mekanizma henüz açıklığa kavuşmamıştır. Diğer yandan son yıllarda kabul görmüş bir mekanizmaya göre, membrandaki Collagen IV proteininin yakından ilişkisi olduğudur.

Çalışmamızda, elde ettiğimiz bu bulguların, daha sonraki çalışmalarda araştırmacılara yön vereceğini, tümörün gelişimi ve prognozunda önemli yer tutacağını, ve hastaların yaşam kalitelerinin ve yaşam sürelerinin daha iyi bir duruma geleceğini öne sürmekteyiz.

Kaynaklar

1. Zucker S, Vacirca J. Role of matriks metalloproteinases in colorectal cancer. Cancer Metastasis Rev 2004; 23: 101-117.
2. Ala-aho R, Kahari VM. Collagenases in cancer. Biochimie 2005; 87: 273-286.
3. Jiang Y, Goldberg ID, Shi YE. Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer. Oncogene 2002; 21: 2245-2252.
4. Baker EA, Bergin FG, Leaper DJ, Matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors and colorectal cancer staging. Br J Surg 2000; 87: 1215-1221.
5. Baker AH, George SJ, Zaltsman AB, Murphy G, Newby AC. Inhibition of invasion and induction of apoptotic cell death of cancer cell lines by overexpression of TIMP-3. Br J Cancer 1999; 79: 1347-1355.
6. Bian J, Wang Y, Smith MR, Kim H, Jacobs C, Jackman J, Kung HF, Colburn NH, Sun Y.

Suppression of in vivo tumor growth and induction of suspension cell death by tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-3). Carcinogenesis 1996; 17: 1805-1811.

7. Airola K, Ahonen M, Johansson N, Heikkila P, Kere J, Kahari VM. Human TIMP-3 is expressed during fetal development, hair growth cycle, and cancer progression. J Histochem Cytochem 1998; 46: 437-448.