

KOLON KANSERLİ HASTALARDA PLASMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 DÜZEYLERİ

(The Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels in Colon Cancer Patients)

Özgür Kemik*, Ahu Sarbay Kemik**, Sefa Tüzün***

Özet

Amaç: PAI-1 düzeyleri, kanserin metastazında önemli rol oynar.

Method: Çalışmamızda 66 kolon kanserli hastanın ve 50 sağlıklı kontrolün plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri incelendi. Kolon kanserli hastaların PAI-1 düzeyleri, enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tayin edildi.

Sonuçlar: Kolon kanserli tüm hastalar ile karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalarda, PAI-1 düzeylerini, kontrollere ve karaciğer metastazı olmayan kolon kanserli hastalara göre yüksek bulduk.

Tartışma: Sonuç olarak, PAI-1 düzeylerinin kolon kanserli hastalarda yararlı bir prognostik marker olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kolon kanseri; PAI-1; Metastaz.

Summary

Introduction: PAI-1 levels are important plays in metastasis of cancer.

Methods: In our study, we investigated of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in 66 patients with colon cancer and 50 healthy volunteers. We were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) of the PAI-1.

Results: We were found higher of the PAI-1 levels in all patients and in patients with liver metastasis than controls and in patients without liver metastasis.

Conclusion: In conclusion, we suggested that PAI-1 levels may be a useful prognostic marker for colon cancer.

Key words: Colon cancer; PAI-1; Metastasis.

* Asistan Dr., S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Cerrahi Kliniği

** İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, PhD.

*** Şef Doç. Dr., S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Cerrahi Kliniği

GİRİŞ

Plasminojen aktivasyon sistem tarafından sağlanan ekstrasellüler proteoliz, tümör invazyonunda ve metastazında önemli fizyolojik rol oynar ⁽¹⁾.

Plasminojenin aktivasyonunu inhibe eden 2 tip inhibitör vardır. PAI-1 ve PAI-2. Bu inhibitörler, plasminojen aktivasyonunun regülasyonunu sağlarlar, fakat esas olarak onların rolleri farklıdır ⁽²⁾. İlginç olan, tümörlerde PAI-1 düzeylerinin yüksek olmasıdır ^(2,3).

PAI-1'in artmış plasma konsantrasyonları, kolorektal kanserli hastalarda kısa yaşam süresi ile ilişkilidir ⁽⁴⁾. PAI-1'in fonksiyonel durumu, kolorektal kanserli hastalarda diagnostik marker olduğu belirtilmiştir ⁽⁵⁾.

PAI-1, farklı tipteki kanserli hastalar için de, prognostik bir faktördür. Fakat hem kolon kanserli hastalarda hem değişik tipteki kanserli hastalarda PAI-1'in yüksek olmasının nedeni ve mekanizması bilinmemektedir.

Bundan dolayı, biz de, kolon kanserli hastalarda PAI-1 düzeylerini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METHOD

66 kolon kanserli hastanın (35 erkek ve 31 kadın) ve 50 sağlıklı kontrolün PAI-1 düzeyleri incelendi. Kolon kanserli hastaların 32'sinde karaciğer metastazı saptandı.

Kolon kanserli hastaların ve kontrollerin kanları 12 saatlik açlıktan sonra alınarak, tüplere nakledildi. Santrifüjle plazmalardan arındırılarak, analiz gününe kadar bekletilmek üzere, - 80°C alındı.

PAI-1 düzeylerini, enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tayin edildi.

Sonuçlar, SPSS mikrosöftware'de hesaplandı (Version 6.0). Bulguların değerlendirilmesinde Student t testi kullanıldı. Sonuçlar mean $\pm$ SD değeri olarak verildi.

BULGULAR

Tüm hastaların genel karakteristikleri tablo'1 de verilmiştir. Yaş ve vücut ağırlık indeksi (BMI) bakımından hastalar incelendiğinde, anlamlı farklılık bulamadık ($p>0.05$). Tüm hastalar ile kontrollerin plasma PAI-1 düzeyleri ise, tablo 2, 3, 4, 5, 6 ve 7'de verilmiştir. PAI-1 düzeylerini kontrollerle kolon kanserli hastaları karşılaştırdığımızda ise, tüm hastalarda ve metastazlı kolon kanserli hastalarda, kontrollere ve metastazı olmayan hastalara göre yüksek bulduk (sırayla, $p<0.001$, $p<0.01$).

Tablo 1. Tıym hastaların ve kontrollerin genel karakteristikleri ($X = \text{mean} \pm SD$)

	Tıym hastalar	Metastazlı hastalar	Metastazlı olmayan hastalar	Kontroller
Sayı (n)	66	32	34	50
Yaş (y)	56.9 $\pm$ 3.6	55.2 $\pm$ 4.1	53.2 $\pm$ 3.5	54.1 $\pm$ 3.7
BMI (kg/m ²)	18.2 $\pm$ 2.1	17.9 $\pm$ 2.0	17.5 $\pm$ 1.8	18.7 $\pm$ 1.2

Tablo 2. Tıym hastaların ve metastazlı hastaların plasma PAI-1 dıyzeyleri ve p deıerleri ($X = \text{mean} \pm SD$)

	Tıym hastalar	Metastazlı hastalar
PAI-1 (ng/ml)	5.9 $\pm$ 1.2	7.1 $\pm$ 0.3

$p < 0.01$ (anlamlı)

Tablo 3. Tıym hastalar ile kontrollerin plasma PAI-1 dıyzeyleri ve p deıerleri ($X = \text{mean} \pm SD$).

	Tıym hastalar	Kontroller
PAI-1 (ng/ml)	5.9 $\pm$ 1.2	3.7 $\pm$ 0.6

$p < 0.001$ (ıleri derecede anlamlı)

Tablo 4. Metastazlı hastalar ile metastazlı olmayan hastaların plasma PAI-1 dıyzeyleri ve p deıerleri ($X = \text{mean} \pm SD$)

	Metastazlı hastalar	Metastazlı olmayan hastalar
PAI-1 (ng/ml)	7.1 $\pm$ 0.3	4.1 $\pm$ 0.8

$p < 0.001$ (ıleri derecede anlamlı)

Tablo 5. Metastazlı hastalar ile kontrollerin plasma PAI-1 dıyzeyleri ve p deıerleri ($X = \text{mean} \pm SD$)

	Metastazlı hastalar	Kontroller
PAI-1 (ng/ml)	7.1 $\pm$ 0.3	3.7 $\pm$ 0.6

$p < 0.001$ (ıleri derecede anlamlı)

TARTIŞMA

Ekstrasellular matriks degradasyonunun modülasyonunu sağlayan PAI-1, angiogenesisin potansiyel regülatörüdür ⁽⁶⁾. PAI-1 ile yapılan deneysel çalışmalarda, bu hayvanların angiogenik cevaba tepki verdikleri gösterilmiştir ve kanser hücrelerin büyümesi ve invazyonunun önlenmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir ^(7,8).

PAI-1 tarafından tümörün büyümesi ve invazyonunun stimülasyonu, kanser hücresinin migrasyonunun şiddetlenmesi ⁽⁹⁾ ve apoptozisin inhibisyonu ile ilişkilidir ⁽¹⁰⁾.

Biz, kolon kanserli tüm hastalarda ve karaciğer metastazlı hastalarda PAI-1 düzeylerini yüksek bulduk. Bu sonuçlar, Nielsen ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlarla koreledir ⁽⁴⁾.

Bizim bulduğumuz sonuçlar ise, tümör invazyonunun modülasyonunda, PAI-1'in mekanizmasının ne kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, bizim bulgularımız, PAI-1'in kolon kanserli hastalar için önemli bir prognostik marker olduğunu kanıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Danø K, Rømer J, Nielsen BS, Bjørn S, Pyke C, Rygaard J, Lund LR: Cancer invasion and tissue remodeling-cooperation of protease systems and cell types. *APMIS* 1999; 107: 120-127
2. Andreasen PA, Kjølner L, Christensen L, Duffy MJ: The urokinase plasminogen activator system in cancer metastasis: a review. *Int. J. Cancer* 1997; 72: 1-22
3. Fredstorp-Lidebring M, Bendahl PO, Brunner N, Casslen B, Hogberg T, et al. Urokinase plasminog activator and its inhibitor PAI-1, in association with progression-free survival in early stage endometrial cancer. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 2339-2348
4. Nielsen HJ, Papot H, Christensen IJ, Brünner N, Thorlacius-Ussing O, Moesgaard F, Danø K, Grondahl-Hansen J: Association between plasma concentrations of PAI-1 and survival in patients with colorectal cancer. *Br. Med. J.* 1998; 316: 829-830
5. Herszényi L, Pleboni M, Carraro P, DePaoli M, et al: The role of cysteine and serine proteases in colorectal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 1135-1142
6. McMahon GA, Petittlerc E, Stefansson S, Smith E et al: PAI-1 regulates tumour growth and angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 33964-33968
7. Bajou K, Noël A, Gerard RD, et al: Absence of hast PAI-1 prevents cancer invasion and vascularization. *Nat. Med.* 1998; 4: 923-928
8. Gutierrez LS, Schulman A, Brito-Lobinson T, Noria F, et al. Tumour development is retarded in mice locking the gene for uPA or its inhibitor, PAI-1. *Cancer Res.* 2000; 60: 5839-5847
9. Chazaud B, Ricoux R, Christov C, Plonquet A, et al. Promigratory effect of PAI-1 on invasive breast cancer cell populations. *Am. J. Pathol.* 2002; 160: 237-246
10. Kwaan HC, Wang J, Svoboda K, Declerck PJ. PAI-1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis. *Br. J. Cancer* 2000, 82: 1702-1708