



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TÜRK POPULASYONUNDA, İNTERLEUKİN-1 BETA
511 C/T VE SİTOKİN SİNYAL SUPRESÖR
(SOCS)-1 1478 CA/DEL GEN POLİMORFİZMİ
İLE MİDE ADENOKARSİNOMU ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN SAPTANMASI**

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi

Dr. ALLA ELDEEN KEDRAH

İSTANBUL- 2009

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TÜRK POPULASYONUNDA, İNTERLEUKİN-1 BETA
511 C/T VE SİTOKİN SİNYAL SURPESÖR
(SOCS)-1 1478 CA/DEL GEN POLİMORFİZMİ
İLE MİDE ADENOKARSİNOMU ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN SAPTANMASI**

Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi
Dr. ALLA ELDEEN KEDRAH

Tez Danışmanı
Prof. Dr. EROL AVŞAR

İSTANBUL-2009

Bu alışma, Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü tarafından desteklenmiştir ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Araştırma Etik Kurulu tarafından (B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/295) onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Önsöz	İ
Özet	İİ
İngilizce özet.....	İİİ
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel bilgiler	
2.1. Mide kanseri	3
2.2. DNA'nin özellikleri ve işlevleri	9
2.3. İnterlökin-1 sistemi	15
2.4. Sitokin sinyal süpresörleri	19
3. Materyal ve Metod	27
4. Sonuçlar	33
5. Tartışma	41
6. Kaynaklar	46

Bu projenin her aşamasında desteğini hissettiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Erol Avşar'a; engin tecrübeleriyle bilgimi arttıran Sayın Prof. Dr. Nurdan Tözün, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cem Kalaycı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Neşe İmeryüz, Sayın Prof. Dr. Hülya Över Hamzaoğlu, Sayın Doç. Dr. Osman Özdoğan, Sayın Doç. Dr. Adnan Giral, Sayın Doç. Dr. Deniz Duman ve Sayın Uzman. Dr. Özlen Atuğ'a; başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Çetin Özener olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve çalışmamın genetik analizlerini gerçekleştiren Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik uzmanı Sayın Fatih Eren'e; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Çiğdem Çelikel'e; Asistan Dr. Emine Baş'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca gastroenteroloji yan dalı eğitim süresince beraber uyum içerisinde çalıştığımız yan dal asistanı arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Özet

Türk populasyonunda, interleukin-1 beta 511 C/T ve sitokin sinyal supresör (SOCS)-1 1478 CA/DEL gen polimorfizmi ile mide adenokarsinomu arasındaki ilişkinin saptanması

Giriş: Mide kanseri dünyada sıklıkta dördüncüdür ve halen dünyada ikinci ölümcül kanserdir. Son yıllarda mide kanserinin patogenezinde genetik polimorfizmlerin rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Örneğin İL-1 beta ve sitokin sinyal supresör proteinler (SOCS-1) gibi sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, bağışıklık sisteminin aşırı cevabına yol açarak mide kanseri riskini artırıyor olabilir.

Amaç: Türk popülasyonunda, İL-1 beta 511 C/T ve SOCS1-1478 CA/DEL gen polimorfizmi ile mide adenokarsinomu arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

Metod: İL-1 beta 511 C/T polimorfizmi 44 helicobakter pylori (HP) +, 43 HP (-) mide kanseri ve 29 HP (+), 25 HP (-) gastrit hastasında çalışıldı. SOCS-1 CA/DEL polimorfizmi 78 mide kanseri ve 89 kontrolde çalışıldı.

Bulgular: Mide kanseri ve gastrit grupları İL-1 beta-511 T/T polimorfizm sıklığı açısından karşılaştırıldığında fark saptanmadı. (mide kanserinde %18.4 v.s gastritte %16.7, $p>0.05$). HP (+) mide kanseri ve gastrit grupları İL-1 beta-511 T/T polimorfizm sıklığı açısından karşılaştırıldığında fark saptanmadı HP (+) mide kanserinde %18.5 v.s HP (+) gastritte %20.7, $p>0.05$). Alt grup analizinde; intestinal tipte mide kanserinde, diffüz tip adenokarsinoma göre daha fazla IL-1 beta 511 T/T genotipi görünmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (mide kanserinde %24.3 v.s %13, $p=0.06$).

Mide kanseri ve kontrol grubu SOCS1-1478 DEL/DEL gen polimorfizm sıklığı açısından karşılaştırıldığında fark saptanmadı (mide kanserinde %9 v.s gastritte %13.5, $p>0.05$).

Sonuç: Türk popülasyonunda İL-1 beta polimorfizmi ile mide kanseri arasında ilişki saptanmadı. İntestinal tipte mide adenokarsinomu ile İL-1 beta polimorfizmi arasında ise istatistiksel anlamlılığa yaklaşan ilişki bulundu. SOCS1-1478 polimorfizmi ile mide kanseri arasında da her hangi bir ilişki bulunmadı. Bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için Türkiye'den daha geniş vaka sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

İngilizce özet (Summary)

Role of host interleukin-1 beta 511C/T gene and suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 1478 CA/DEL polymorphisms in Turkish population with gastric carcinoma

Background & Aim: Gastric carcinoma is the fourth most common cancer and the second most frequent cause of cancer deaths. Recent advances in understanding of gastric cancer have focused attention on genetic polymorphism in the human host. Variation in genes for cytokines such as IL-1 beta and suppressor of cytokine signaling proteins such as SOCS-1 may allow identification of those individuals predisposed to mount an immune response that puts them at elevated risk for gastric cancer.

Aim: To evaluate the association between IL-1 beta 511 C/T and SOCS1-1478 CA/DEL gene polymorphism in Turkish population with gastric carcinoma and gastritis.

Methods: IL-1 beta 511 C/T polymorphism were investigated in 44 helicobacter pylori (HP) +, 43 HP (-) gastric cancer and 29 HP (+), 25 HP (-) gastritis patients. SOCS-1 CA/DEL polymorphism were investigated in 78 gastric cancer and 89 controls.

Results: The overall frequencies of IL-1 beta-511 T/T polymorphism with gastric cancer were comparable with those in gastritis (IL-1 511 T/T; gastric cancer 18.4 % vs gastritis 16.7%, $p>0.05$). In HP (+) gastric cancer and gastritis the frequencies of IL-1 Beta 511 T/T were also comparable (IL-1 511 T/T; gastric cancer 18.5% vs 20.7%, $p>0.05$). In subgroup analysis; The frequencies of IL-1 beta-511 T/T polymorphism of intestinal type were more frequent than diffuse type gastric carcinoma, this difference statistically was not significant (IL-1 511 T/T; intestinal type 24.3 % vs diffuse type gastric cancer 13%, $p=0.06$).

The frequencies of SOCS-1 1478 DEL/DEL polymorphism in gastric cancer were comparable with those in control (SOCS-1 1478 DEL/DEL; gastric cancer 9 % vs gastritis 13.5%, $p>0.05$).

Conclusion: In Turkish population, there were no differences of frequencies of IL-1 beta 511 C/T and SOCS-1 1478 CA/DEL polymorphisms between gastric carcinoma and gastritis. The frequencies of IL-1 beta 511 C/T polymorphism were more frequent in intestinal type than diffuse type gastric carcinoma. There is need for larger size studies of IL-1 beta and SOCS-1 polymorphisms in Turkish population.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adenokarsinom, midede en sık görünen tümör tipidir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde görülme oranının azalmasına rağmen mide adenokarsinomu, halen dünyada ikinci ölümcül kanserdir (yılda yaklaşık 700 000 kişinin ölümüne neden olur). Gastrik adenokarsinom en sık uzak doğu ülkelerinde görülmektedir, Japonya’da her 100 000’de 69.2 kişide görülmektedir.

Türkiye’de kayıt sistemindeki yetersizlikten dolayı kanser oranları hakkında tam olarak doğru bilgilere sahip değiliz. Ülkemizde yılda 30 bin yeni mide kanseri vakasının ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Türkiye’de, mide kanseri Avrupa ülkelerine göre 5 kat daha fazla görülmektedir. Türkiye’de mide kanseri doğu illerine doğru gidildikçe artmaktadır. En çok mide kanseri görülen iller Diyarbakır ve Van olarak belirtilmektedir. Mide kanseri Türkiye’de en sık görülen sindirim sistemi kanseridir. Ülkemizde mide kanseri görülme yaşı ortalama 57’dir.

Polimorfik DNA bölgeleri, bireyden bireye farklılık gösterip tüm kalıtım kurallarına uyan dizilerdir. Bu şekilde oluşmuş genotipik farklılık bir değişimle beraber meydana gelmekle birlikte, bir hastalık fenotipinden sorumlu değildir.

IL-1Beta genindeki polimorfizmlerin çeşitli hastalıkların oluşum ve ciddiyetini etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. IL-1Beta genindeki bu polimorfizmler tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) olup biri -511. pozisyonunda sitozin-timin (C/T) mutasyonudur. IL-1Beta (-511) 2 allelinin yüksek IL-1Ra seviyesine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca LPS uyarılmasına bağlı olan IL-1Beta üretiminin, IL-1B-511 T allellerinde 2-3 kat arttığı tespit edilmiştir

İL-1beta geninin gastritin histolojik derecesi ve kanser gelişmesinde önemli rolü vardır. Helikobakter pylori enfeksiyonu neticesinde salgılanan İL-1beta, inflamasyonu uyaran güçlü bir sitokindir. İL-1 beta midede salgılanan mide asidini inhibe etmektedir. İL-1 betayı kodlayan İL-1 geninde İL-1 beta salgılanmasını arttıran ya da azaltan fonksiyonel polimorfizimler tespit edilmiştir.

İlk olarak 2000 yılında El-omer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İL-1 beta-511T/C mide kanseri riskini 1.6-2.9 kat arttırdığı gösterilmiştir. Portekiz, İskoçya, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, Kore, Brezilya ve Kostarika’da helikobakter pylori pozitiflerde mide kanseri riskinin arttığı gösterilirken, Umman, Japonya ve batı Avrupa ülkelerinde bir ilişki bulunamamıştır. Türkiye’de mide kanserinde İL-1 beta 511 polimorfizmi yakın zamanda ilk kez HP (+) 33 mide kanseri, 30 non-ülser dispepsi ve 30 peptik ülser hastasında çalışılmış;

İL-1 beta 511-TT mide kanseri grubunda daha fazla olmasına rağmen, anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Türkiye’de yapılan diğer bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı ile İL-1beta 511T polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Sitokin sinyal supresör (Suppressor of Cytokine Signalling SOCS) ve sitokin uyarılabilir src homoloji-2 (GİS) intrasellüler proteinler, immün sistemde sinyaline göre sitokinleri regüle eder ve ekspresyonları sadece JAK/STAT yolağı ile indüklenir. Uyarılmamış hücrelerde JAK’lar ve STAT’lar aktif değildir ve tipik olarak SOCS genleri de bu hücrelerde eksprese edilmezler. In vitro çalışmalar SOCS1’in IL-6, IFN- γ , IL-12 ve IL-4 gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen farklı sinyal ileti yollarını inhibe edebildiğini göstermiştir.

Yamaoka ve ark yaptığı çalışmada HP (+) mide kanserli kişilerde İL-6 mRNA ekspresyonunu HP (-) kişilere göre daha fazla saptamışlardır. Mide kanserinde, İL-6’nın kontrole göre belirgin derecede arttığı gösterilmiştir ve bu nedenle İL-6’nın mide kanseri gelişmesinde önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür.

İL-6’nın mide kanserindeki artışı SOCS-1’in inaktif hale gelmesinden kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalarda mide kanserinde SOCS-1 ekspresyonu düşük bulunmuş ve SOCS-1 azalmasının hipermetilasyon sonucunda olduğu rapor edilmiştir. Mide kanserinde SCOS-1’in azalması hipermetilasyon dışında SOCS-1 gen silinmeleri, mutasyonları ya da polimorfizmlere bağlı olabilir. Mide kanserinde şimdiye kadar SOCS polimorfizmi çalışılmamıştır.

Bu Çalışmanın amacı; Türk popülasyonunda, İL-1Beta 511 C/T ve SOCS1-1478 CA/DEL gen polimorfizmi ile mide adenokarsinomu arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİDE KANSERİ

Mide mukozasından gelişen malign tümörlere mide kanseri denir. Adenokarsinom %95 oranda, yassı hücreli karsinom, karsinoid tümör, adenoakantoma, destek dokularından kaynaklanan leiomyosarkom, fibrosarkom ve malign mide lenfoması %5 oranda görülür. Mide kanserinden ilk olarak bir kitapta bahseden İbn’i Sina’dır. İlk olarak 28 Ocak 1881 de Alman cerrah Theodore Billroth mide kanserini rezeke edip Gastroduodenostomi yapmıştır.

2.1.1. Epidemiyoloji

Adenokarsinom, midede en sık görünen tümördür. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde görülme oranının azalmasına rağmen mide adenokarsinomu, halen dünyada ikinci ölümcül kanserdir (yılda yaklaşık 700 000 kişinin ölümüne neden olur). Gastrik adenokarsinom en sık uzak doğu ülkelerinde görülmektedir, Japonya’da her 100 000’de 69.2 kişide görülmektedir.

Türkiye’de kayıt sistemindeki yetersizlikten dolayı kanser oranları hakkında tam olarak doğru bilgilere sahip değiliz. Ülkemizde yılda 30 bin yeni mide kanseri vakasının ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Türkiye’de, mide kanseri Avrupa ülkelerine göre 5 kat daha fazla görülmektedir. Türkiye’de mide kanseri doğu illerine doğru gidildikçe artmaktadır. En çok mide kanseri görülen iller Diyarbakır ve Van olarak belirtilmektedir. Mide kanseri Türkiye’de en sık görülen sindirim sistemi kanseridir. Ülkemizde mide kanseri görülme yaşı ortalama 57’dir (1).

2.1.2. Etiyoloji ve patogenezi

Mide kanserinin potansiyel etiyolojileri tartışıldığında, bu kanserin farklı epidemiyolojik ve prognostik özellikler gösteren iki ayrı patolojik antiteye ayrılabilceği vurgulanmalıdır. Lauren sınıflamasına göre mide adenokarsinomları histolojik olarak intestinal ve diffüz tip gastrik kanser olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (2).

İntestinal tip, primer olarak midenin distal bölümünü tutan ve intestinal bezlere benzeyen tübüler yapılardan oluşmuş kitlesel tümörlerle kendini gösterir. Epidemiyolojik olarak intestinal tip kanser, çevresel ve diyetsel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. Mide kanseri yönünden yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progressif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır.

Yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda daha sıklıkla görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 7. dekada doruğa ulaşmaktadır (3).

Mide duvarını infiltre eden ve kalınlaştıran diffüz tip kanser ise glanduler ya da düktüler yapı oluşturmaksızın birbirlerinden ayrı duran, çoğunluğu müsinöz tipte (taşlı yüzük hücreleri) malign hücre tabakalarından oluşmaktadır. Diffüz tip kanser, intestinal tipin tersine midenin proksimalinde yerleşme eğilimi göstermektedir (4).

Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta bulunup, çevresel faktörlerden belirgin bir etkilenme gözlenmeyen bu kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir. İntestinal tipe göre daha genç yaşta ortaya çıkan diffüz tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır (5).

Kadınlarla erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda hafifçe daha sıkça görülmektedir. Diferansiyasyon derecesi düşük olduğu için, intestinal forma kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir. Non-metaplazik mide mukozasında gelişen displazinin diffüz tip kanser için öncü lezyon olabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte, bu tip kanserde tanımlanmış bir öncü lezyonun bulunmadığı düşünülmektedir (6). Yüksek riskli popülasyonlarda intestinal tipin insidansı diffüz tipten daha fazla olmakla birlikte, düşük riskli bölgelerde her iki tip kanserin insidansları birbirine yakındır (7).

Her iki tip kanser de güçlü bir şekilde *Helicobacter pylori* (HP) ile ilişkilidir. Diffüz tip kanserin aktif inflamasyonun doğrudan bir sonucu olduğu, intestinal tip kanserin gelişiminde ise gastrik epitelin intestinal metaplaziye uğramış olması gerekliliği bildirilmektedir. Bu durumda erişkinlerde *H. Pylori* eradikasyonunun diffüz kanser riskini hemen azaltabileceği, intestinal tip kanserde ise, intestinal metaplazi gibi ileri bir prekanseröz aşamaya gelmişse bakterinin yok edilmesinin daha düşük düzeyde bir önleyici etki gösterebileceği düşünülmektedir (8).

Distal mide kanserlerinin tersine, kardiya ve gastroözofageal bileşke kanserleri, sosyoekonomik düzeyi yüksek popülasyonda daha yaygın görülmektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde distal tip mide kanserlerinin insidansında gözlenen belirgin azalmanın tersine, proksimal mide ve gastroözofageal bileşke kanserlerinin insidansında artış saptanmaktadır (9).

Epidemiyolojik veriler, yalnızca kardia dışı kanserlerin *H. pylori* ile bağlantılı olduğunu, kardia kanserlerinin ise bu infeksiyonla ne pozitif ne de negatif bir ilişki sergilediğini göstermiştir (10).

Histolojik olarak görünüşleri benzer olabilmesine rağmen, bu iki farklı anatomik bölge kanserlerinin etyolojik faktörleri ve olasılıkla da patogenezinin farklı olduğu düşünülmektedir (Tablo-1)(11).

Tablo 1: İntestinal ve diffüz tip mide kanserlerinin özellikleri

	İntestinal tip	Diffüz tip
Patoloji	Lüminal kitle veya ülserasyon oluşturacak şekilde mide duvarında kitle -Bez benzeri tübüler yapılar	İnfiltrasyon ve mide duvarında kalınlaşma -Ayrı ayrı duran, bağlantısız hücreler, sıklıkla taşlı yüzük hücreleri görülür.
Öncü lezyon	Multifokal atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi	Tanımlanmamış
Yaş	7.dekad	5.dekad
Erkek /kadın oranı	2/1	1 /1
Çevresel faktörlerle ilişki (mide kanseri için yüksek riskli bölgeler, diyet, sigara, kanserojenler)	Belirgin	Yok
Helicobacter pylori	İlişkili	İlişkili
Ailesel kümelenme	Belirgin değil	Çok belirgin
Lokalizasyon / Prognoz	Distal / Daha iyi sağkalım	Mide proksimali / Genellikle kötü

2.1.2.1 Cinsiyet

Mide kanseri hemen hemen tüm ülkelerde erkeklerde kadınlara oranla 1.2-2.5 kat daha fazla görülmektedir. İntestinal tipte bu oran 2/1 iken, diffüz tipte erkek kadın oranı eşittir. Bu erkek baskınlığı mide kanser insidansının yüksek veya düşük olduğu tüm ülkeler için geçerlidir (12)

2.1.2.2 Genetik

Kan grubu A olan kişilerde diğer kan gruplarına sahip kişilere göre mide kanser riski daha yüksektir. Bu özellikle diffüz tip için geçerlidir. Bunun aile hikayesi ve taşınan onkojen genlerle ilgili olduğu sanılmaktadır. Buna karşın identikal ikizlerde gastrik adenokarsinoma gelişme riski aynı değildir (12).

2.1.2.3 Sosyoekonomik durum

Midede kanser gelişme riski, düşük sosyoekonomik seviyeli ülkelerde gelişmiş ülkelere göre iki misli daha fazladır. Bu daha çok intestinal tip için geçerlidir. ABD'de siyahlarda gastrik kanser riskinin beyazlara göre iki misli yüksek olmasının düşük sosyoekonomik duruma bağlı olduğu ileri sürülmektedir (13).

2.1.2.3 Diyet

Beslenme ile mide kanseri arasında direkt ve önemli bir ilişki vardır. Mide kanserlerinin aşırı tuzlu beslenme ile ilişkili olduğu ve taze sebze ve meyve ile beslenmenin de koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (14). Gıdalarla alınan nitrat ve nitritlerin midede intestinal metaplaziye yol açarak mide kanseri oluşturdukları deneysel olarak gösterilmiştir. Gıdalarla bu zararlı maddelerin alınımının önlenmesi, özellikle yüksek riskli bölgelerde önleyici bir tedbir olabilir. Bol sebze ve meyve ile beslenenlerde kanserin gelişme oranı düşmektedir. Az tüketenlerde ise mide kanser oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (15). Yine diyet bazında yüksek oranda karbonhidrat alınımının da mide kanseri gelişimine katkı sağladığı vurgulanmaktadır.

2.1.2.4 Sigara

Sigara içimi ile ilgili veriler çelişkilidir. Bir kısım araştırmacılar sigaranın mide kanserini arttırdığını ve bunun doza bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacılar dozla ilgisi olmadığını belirtirken yine bazı araştırmacılar da sigara ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler (16).

2.1.2.5 Alkol

Eski çalışmalarda alkol alımı ile mide kanseri ilişkili bulunmasına karşın son yapılan çalışmalarda alkolün bağımsız bir şekilde kanser riskini artırmadığı gösterilmiş (17).

2.1.2.6 Meslek

Bazı meslek ve iş kollarında mide kanser insidansı yüksektir. Maden, kömür, tekstil, seramik, metal endüstrisi, boya sanayisi, kimyasal, lastik ve petrol sanayisi gibi iş kollarında çalışan işçilerin mideleri, asbest, poliaromatik hidrokarbon ve nitröz bileşikler gibi karsinojenlere maruz kalmakta ve karsinojenlerin etkisi ile bu kişilerin midelerinde kanser gelişmektedir (18).

2.1.2.7 Radyasyon

Radyasyonun mide kanseri oluşturucu etkisi olduğu sanılmaktadır. Hodgkin hastalığı nedeniyle radyoterapi alan çocuklarda 12-14 yıl sonra mide kanseri gelişmiştir (19).

2.1.2.8 Helicobacter pylori gastriti

Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, Helicobacter pylorinin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (20).

H. pylori pozitif olanlarda mide kanseri 3-6 misli daha fazladır. Atrofik gastrit görülme sıklığının yüksek olduğu bölgelerde mide kanseri görülme sıklığı da yüksektir.

H. pylori gastrik asit sekresyonunu artırarak gastrite ve ülserle neden olan bir bakteridir. Hastaların % 1'inde ise, ciddi süperfisyel atrofik gastrit gelişerek asit azlığı olur. Bu yüzeysel gastrit, lökositlerin lamina propria üzerinde birikmesine ve özellikle glandların boyun epitelinin lökositik invazyonuna yol açar. Sonuç olarak hücrelerin DNA'sında genomik hasar oluşmakta ve zamanla mide kanseri gelişmektedir (21).

2.1.2.9 Multifokal atrofik gastrit

Epidemiyolojik olarak önemli bir faktör de multifokal atrofik gastrittir. Multifokal atrofik gastrit genellikle H. pylori, aşırı tuz alımı, nitrat alımı, sigara, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme ile birliktedir (22). Yüksek riskli grupta H. pylori insidansı % 75'e vardığı halde kanser görülme riski % 5'den azdır. Bu sonuç kanser gelişiminde H. pylorinin tek başına rol oynamadığını göstermektedir (23). Multifokal gastrit zemininde gelişen kanser tipi intestinal tiptir ve gelişmekte olan ülkelerde sayılan risk faktörlerinin azalmasına paralel olarak insidens hızla düşmektedir (24).

2.1.2.10 İntestinal Metaplazi:

İntestinal metaplazi Filipe ve Jass sınıflandırmasına göre komplet intestinal tip, inkomplet intestinal tip ve mikst intestinal tip olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Komplet tip intestinal metaplazide mide kanser riski artmazken, inkomplet ve mikst tip intestinal metaplazide özellikle intestinal adenokarsinom tipi mide kanseri 20 kat artmaktadır (25).

2.1.2.11 Gastrik Displazi

Düşük dereceli displazinin %60'ında gerileme görülürken, %10-20'sinde yüksek dereceli displaziye ilerleme görülmektedir. Orta derece displazi %20-40 progresyon göstermektedir.

Yüksek dereceli displazi gerileme göstermezken, %75-100'ü iki yılda kansere ilerlemektedir (26).

2.1.2.12 Gastrik polipler

Genel popülasyonda gastrik polipler %1 oranında görülmektedir ve %90'ı hiperplastik tiptedir. Hiperplastik polipler genellikle iyi huyludur, displazi ya da kansere progrese olma olasılığı çok düşüktür (<%1). Gastrik adenom sık görülmemesine rağmen malign tranformasyon riski çok yüksektir (27).

2.1.2.13 Gastrektomi

Benign lezyonlar nedeniyle gastrektomi operasyonu geçiren kimselerde, mide kanser gelişme riski normal popülasyona göre daha sık görülmekte ve genellikle 20 yıldan sonra gelişmektedir. Billorth II ameliyatı geçiren kişilerde Billorth I ameliyatına göre dört kat daha fazla kanser gelişmektedir (28).

2.1.2.15 Epstein-Barr virüs infeksiyonu

Mide kanseri saptanan kişilerde Epstein-Barr virüsü (EBV) antikoru saptanması dikkati çekmiştir. Yapılan bir çalışmada; EBV antikoru pozitif olan sağlıklı kişilerin, EBV negatif olanlara göre mide kanserine yakalanma riski yaklaşık 4 kat fazla bulunmuştur (29).

2.1.3 Tarama

Mide kanserinin erken evrelerde yakalanması, ölüm riskini ciddi bir şekilde azalmaktadır. Tarama için en hassas yöntem üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisidir. Sadece Japonya'da semptomu olmayan kişilerde tarama yapılmaktadır. Batı ülkelerinde mide kanser insidansı düşük olduğundan taramanın faydası tartışmalıdır. Gastrik displazi, gastrik adenom ve FAP öyküsü olanlara üst GİS endoskopisi önerilmektedir.

2.1.4. Helikobakter pylori eradikasyonu

Çin'de yüksek riskli kişilerde HP eradikasyonunun mide kanser gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (30). HP eradikasyonunun, endoskopik olarak tedavi edilen erken mide kanserli kişilerde, nüks riskini azalttığı gösterilmiştir (31). Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve gastrik displazi durumlarında HP eradikasyonu mide kanseri gelişme riskini azaltabilir, fakat prospektif büyük, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.5 Mide kanserında klinik bulgular

Kilo kaybı %62 ve karın ağrısı %52 oranında görülmektedir. Daha az sıklıkla bulantı, kusma, peptik ülser benzeri semptomlar, erken doyma hissi ve yutma güçlüğü görülmektedir.

Fizik muayane genellikle normaldir, ancak ilerlemiş vakalarda abdomende kitle, asit, hepatosplenomegali ve pre-tibial ödem görülebilmektedir. İlerlemiş vakalarda ayrıca Sister Joseph's nodül, Krukenberg's tümör, Virchow's nodül ve "rectal shelf of Blumer" nadiren görülebilir.

Mide kanserinde laboratuvar tetkiklerde en sık görülen demir eksikliği anemisi ve gaitada gizli kan bulunmasıdır. Yaygın karaciğer metastazlarında SGOT ve SGPT yükselebilir.

2.1.6 Mide kanserinde görüntüleme yöntemleri

Özofagogastroduodenoskopik inceleme mide kanser teşhisi için altın standarttır. Özofagogastroduodenoskopik inceleme sırasında biyopsi alınması kanser tanısını koydurur. USG ve BT, tanı konulmuş hastalarda hastalığın yaygınlığını ve metastazların tespitinde önemlidir. Son yıllarda yapılmaya başlanan endoskopik USG ile tümörün mide duvar invazyon derecesi ve yakın organ infiltrasyonları daha doğrulukla anlaşılabilir.

2.1.7 Sınıflandırmalar ve Evrelemeler:

Lauren sınıflandırmasına göre mide kanseri iki tipe ayrılmaktadır; intestinal tip ve diffüz tipte adenokarsinom (32). İntestinal tip mide kanseri, erkeklerde, yaşlılarda ve insidansı yüksek ülkelerde daha sık görülmektedir. Diffüz tip adenokarsinom ise mide orjinal mukozasından kaynaklanmakta, düşük riskli ülkelerde, gençlerde ve her iki cinste eşit oranda görülmektedir. Prognozu gösteren en önemli evreleme, TNM evrelemesidir. T:kanser derinliği, N: kanserin lenf nodu tutulum sayısı ve M:metastazı göstermektedir.

2.1.8 Prognoz

Amerika'da mide kanseri için ortalama beş yıllık sağ kalım, erkeklerde %18.6 kadınlarda %25.2'dir. Sağ kalımı en iyi gösteren belirteç TNM evresidir.

2.1.9 Tedaviler

2.1.9.1 Cerrahi: Erken evrelerde gastrektomi ile kür sağlanabilir. Gastrektomi sonrası evreleme yapıp prognoz belirlenmektedir. Kanama ve obstrüksiyon durumlarında palyatif amaçlı cerrahi uygulanabilir.

2.1.9.2 Endoskopik mukozal rezeksiyon: Sadece mukozal tutulumu olan, intestinal tipte, endosonografi ile lenf nodu tutulumu olmayan ve 2cm'den küçük lezyonlara endoskopik mukozal rezeksiyon uygulanmalıdır.

2.1.9.3 Kemoterapi: En sık kullanılan 5-flourouracil (5-FU) ile hastaların sadece %20'sinde yanıt görülmektedir. Diğer kullanılan kemoterapi ajanları; mitomycin, cisplatin, doxorubicin, irinotecan ve methotrexate'dır. Gastrektomi sonrası nüks riski yüksek hastalara kombine kemoterapi (5-FU ve leucovorin) ve radyoterapi verilmektedir.

2.2 DNA'NIN ÖZELLİKLERİ VE İŞLEVLERİ

İnsan genomu 3 milyar baz çifti taşımaktadır. DNA molekülünde bu bazlar, 5 karbonlu bir şeker olan deoksiriboz ve fosfat grubu ile, şeker fosfat moleküllerinin iskelet kuruluşunda nükleotid molekülleri birimleri halinde dizilirler. Yaklaşık iki metre uzunluğundaki DNA 46 kromozom şeklinde paketlenerek hücre bölünmesiyle yavru hücrelere aktarılır.

DNA'da bilginin şifrenmesi 4 nükleotid ile yapılmaktadır. Bu nükleotidlerin farklılığı içerdikleri bazların farklılığından kaynaklanmaktadır. Adenin ve guanin pürin; sitozin ve timin primidin bazlarıdır (A,G,C,T). Şekerin 5' karbonuna trifosfat, 1' karbonuna da baz bağlıdır. DNA'da nükleotidlerin dizilimi fosfat grubunun bir sonraki nükleotide 3' karbonundan bağlanması şeklindedir ve karşıtında ters paralel uzanan diğer dal ile bazlar arasındaki hidrojen bağları ile oluşur. Bu şekilde DNA molekülünün fosfodiester bağları ile oluşmuş sağa dönüşümlü A-helikal yapısı oluşur. Bu yapıda fosfat grupları sulu dış yüzeyde, hidrofobik bazlar ise molekülün iç kısmında yer alırlar. Molekülün bir dönüşümü 10 nükleotid içerir. DNA dallarının kopyası daima 5'→3' yönünde, RNA sentezi (transkripsiyon) ise 3'→5' yönünde gerçekleşir. Molekül yapısında bilgi şifresi olarak kullanılabilecek tek değişken bazlardır. Şeker-fosfat zinciri aynı şekilde tekrarlar.

2.2.1 Kalıtsal maddenin organizasyonu

İnsanda diploid kromozom sayısı 46 olup, bunlardan iki tanesi X ve Y olarak adlandırılan **gonozom**lardır. Diğer kromozomlar **otozom** olarak anılmaktadır. Kromozomlar anne ve babadan mayoz bölünme sonucu serbest dağılan 23 kromozomluk takımlar halinde gamet hücreleri ile gelirler. Her kromozom çiftler halinde bulunurken üzerlerinde taşıdıkları genlerin yerleri sabittir. Herhangi bir genin kromozom üzerinde bulunduğu özel noktaya **lokus** adı verilir. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan, fakat farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her birine ise **alel** denilmektedir.

Erkeklerde X ve Y üzerindeki hariç her gen çiftler (*aleller*) halinde bulunur. Genler potansiyel olarak ürün veren aktif bölgelerdir. Ancak oluşan ürünle DNA üzerinde yer alan nükleotid dizilimleri arasında bire bir ilişki yoktur. Genomun %10 kadarı ürün kodlayan bölgeler (*exon*) iken, kodlama yapmayan *intron* larla gen kesintiye uğrar.

2.2.2 Gen mutasyonları

DNA üzerinde yer alan genlerdeki yapı veya diziliş değişiklikleridir. Bütün bir gen ya da genin bir bölümünün değişikliği uzunluk mutasyonu olarak adlandırılır. Bunun dışında tek bir bazda da değişim olasıdır. Bunlara nokta mutasyonu denir.

2.2.3 Uzunluk mutasyonları

Bir bölgenin delesyonu (kayıbı), duplikasyonu (iki kopya çıkması) ya da insersiyonu (katılması) şeklinde olabilir. Mitozda kardeş kromatidler arasında ya da mayozda homolog kromozomlar arasındaki yanlış eşleşme sonucu meydana gelen eşit olmayan “cross-over” uzunluk mutasyonlarının en sık nedenidir. Böyle bir parça değişimi sonucu, eşleşen iki DNA molekülünden bir tanesinde kayıp olurken, diğer molekülde aynı bölgenin duplikasyonu oluşmaktadır.

Diğer önemli bir mekanizma da gen dönüşümüdür. Mayozda homolog maternal ve paternal kromozomlar arasındaki cross-overlar heterodupleksler (iki farklı zincirin oluşturduğu çifte sarmal) oluştururlar. Maternal ve paternal DNA dizileri arasında bazı farklılıklar olduğunda heterodupleks yapılar yanlış eşleşmiş bazlar da içerebilir. Gen dönüşümü, DNA onarım mekanizmasının bu yanlış eşleşmeleri düzeltmesi esnasında örneğin, paternal dal üzerindeki bazı dizileri çıkarıp yerine maternal daldan dizileri kalıp alarak (ya da tam tersi) onarması ile oluşur. Burada cross-over sonrası değişime giren parçalardan birisinin tamamen kaybı, buna karşın bir ebeveyn kökenli alelinin her iki molekülde bulunması söz konusudur.

Bir ya da birkaç nükleotidin DNA’ya katılmasına **insersiyon** adı verilir. Eğer katılan baz sayısı 3 ise tek kodon ve tek aminoasit değişikliğine yol açar. Aminoasidin protein içindeki yerine bağlı olarak çok ciddi sonuçlara yol açmayabilir. Ancak bir ya da iki baz katılımı, değişimin olduğu noktadan itibaren kodonların kaymasına ve tüm protein yapısının değişmesine yol açacağından çok daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Böyle kodon kaymasına neden olan değişimlere *çerçeve kayması* değişimler denilmektedir.

Bir ya da birkaç nükleotidin kaybolmasına **delesyon** adı verilir. Aynı insersiyondaki gibi bir ve iki bazın delesyonları da çerçeve kayması değişimlere yol açar.

2.2.4 Nokta mutasyonları

DNA molekülü üzerindeki tek bir bazın değişimidir. Bu tür değişimlerin etkileri çok çeşitli olabilir. DNA molekülü içinde bir bazın yerine başka bir bazın gelmesine **baz değişimi** denir. İlk replikasyondan sonra baz çifti değişimi ile sonuçlanır. *Transisyon* ve *transversiyon* adı verilen iki farklı mekanizma ile gerçekleşir.

Ortam PH'sındaki değişiklikler, bazların keto formundan enol formuna ya da amino formundan imino formuna dönüşmesine yola açar. Bu durumda farklı eşleşmeler olur. Örneğin G'deki değişiklik sonucu G-C yerine G-T eşleşmesi olur. Bunu izleyen replikasyonda timin karşısına adenin geleceğinden o bölgede G-C çifti yerine A-T çifti yerleşmiş olur. Böylece, bir primidin yerine diğer bir primidin ve bir pürin yerine diğer bir pürin gelmiş olur. Bu değişime transisyon adı verilir.

Pürin yerine primidin ve primidin yerine pürin geçmesi ile oluşan değişikliğe ise transversiyon denir. Normal koşullarda keto durumunda olan timin, amino durumundaki adenin ile eşleşir (T-A çifti). Enol formuna geçen timin diğer bir timin ile eşleşebilir. Böylece T-T eşleşmesi ile girilen replikasyondan sonra bağı oluşturan timinlerden keto formda olanının karşısına adenin gelecektir (A-T çifti). Bunun sonunda T-A çifti A-T çifti ile yer değiştirmiş olur. Bu tür değişimler DNA'nın üç boyutlu yapısında değişiklik yapmadıkları için onarım sistemlerinin gözetiminden kaçarak kalıcı hale geçebilirler.

2.2.5 Mutasyonların fenotipe etkileri

Oluşan değişimlerin fenotipe etkileri değişimin tipine ve yerine bağlı olarak farklılık gösterirler. Fenotipe olan etkilerine göre değişimler:

2.2.6 Letal değişimler

Varlıkları yaşamla bağdaşmayan değişimlerdir. Yaşamsal fonksiyonları ilgilendirirler. DNA polimeraz ya da onarım enzimlerini kodlayan genlerin değişimleri letal değişimlerdir.

2.2.7 Morfolojiyi değiştiren değişimler

Bireyin dış görünüşünü değiştiren değişimlerdir. Albinizm, gen defekti ile oluşan bir hastalıktır ve morfolojik değişiklik yaratır.

2.2.8 Biyokimyasal reaksiyonları değiştiren değişimler

Morfolojide belirgin bir değişiklik yaratmaksızın, biyokimyasal yollarda bozukluklara yol açarlar. Metabolizma hastalıklarının çoğu bu şekilde oluşurlar.

2.2.9 Sessiz değişimler

DNA zerindeki her değişim bir fonksiyon bozukluğuna yol açmaz. Fonksiyonlarda herhangi bir bozukluk yaratmayan değişimlere sessiz değişimler denir. **Polimorfizme** neden oldukları kabul edilir.

- Baz değişimi ile oluşan yeni kodon eskisi ile aynı aminosidi kodluyorsa
- Bir değişimin etkisini diğer bir değişim ortadan kaldırıyorsa
- Daha önceden oluşan bir değişiklik yeni bir değişiklikle normale dndrlmşse
- Değişiklik kodlanmayan dizilerde ise
- Değişiklik sonucu proteine yanlış olarak giren aminoasit proteinin aktif bölgesinde değilse ve proteinin üç boyutlu yapısını, fonksiyonunu etkileyecek şekilde değiştirmiyorsa, bu tür değişimler sessiz değişimlerdir.

2.2.10 Polimorfik DNA bölgeleri, bireyden bireye farklılık gösterip tüm kalıtım kurallarına uyan dizilerdir. Bu şekilde oluşmuş genotipik farklılık bir değişimle beraber meydana gelmekle birlikte, bir hastalık fenotipinden sorumlu değildir.

2.3 İNTERLÖKİN-1 SİSTEMİ

İnterlökin-1 (IL-1) hemen hemen tüm doku ve organ sistemlerinde etkili olan polipeptid yapıda bir sitokindir. IL-1 endojen pirojen, lökositik endojen medyatör, lenfosit aktive edici faktör, katabolin, mononükleer aktive edici faktör, hemopoietin-1, osteoklast aktivator faktörü gibi çeşitli isimler ile anılmaktadır (33).

Temel olarak monositler, makrofajlar, trombositler ve hasarlanmış endotel tarafından salınır. IL-1 akut ve kronik inflamasyonu indükleyen pro-inflamatuar sitokinlerin prototipi olup prototipik alarm sitokini olarak da adlandırılır. İmmünolojik ve hematolojik yanıtlarda ve çeşitli savunma mekanizmalarında görev alır.

İL-1'in biyolojik fonksiyonları bağlandığı hücreyi uyarıp hücre içinde hedef genleri eksprese ettirme veya baskılama olarak açığa çıkar. IL-1'in eksprese ettiği veya baskıladığı genler arasında sitokinler, büyüme faktörleri (GF) ve çeşitli proteinler bulunur. Pro-inflamatuar interlökin-1'in etkisiyle endotel hücreleri ve dolaşımdaki lökositler etkileşir, monosit ve makrofaj aktivasyonu ve proliferasyonu indüklenir. Yine IL-1 etkisiyle düz kas hücrelerinde proliferasyon artışı ve plazminojen aktivator inhibitör-1 sentezi indüksiyonu sağlanır. IL-1'in pek çok biyolojik fonksiyona sahip olması vücuttaki çeşitli hücreleri etkilemesine bağlıdır. Bu hücreler arasında derideki keratinositler, sinoviyal fibroblastlar, Langerhans hücreleri, karaciğer mezenkimal hücreleri, beyindeki B-lenfositleri, doğal katil hücreler, astrositler, mikroglia hücreleri, damar endotel hücreleri ve düz kas hücreleri, kornea, jinjival, timik epitel hücreleri bulunmaktadır. IL-1'in immünolojik fonksiyonları dışında sıtma, bakteriyel enfeksiyonlar, letal radyasyon, inflamatuvar barsak hastalıklarına karşı koruyucu etkileri bulunur (34).

Plazma demir (Fe) ve çinko (Zn) seviyesini düşürür, hepatik alfa fetoprotein (AFP) sentezini uyarır, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımına, nötrofili, anoreksi, uykuya neden olur. IL-1, immün sistemi T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar, kemik iliği hücreleri ve doğal katil hücreler üzerinden etkiler (Tablo 2).

Tablo 2: İL-1'in immünolojik etkileri

HÜCRE TİPİ	ETKİSİ
T-lenfositler	İL-2 üretimi, İL-2R sayısı ve bağlanma artışı T hücreleri için GF, İnterferon- γ indüksiyonu, diğer lenfokin sentezi.
B-lenfositler	Transforme olmuş ve olmamış B hücrelerinde GF sentezi B hücre büyümesi ve farklılaşması (İL-4 ve İL-6)
Makrofajlar	PGE2, granülosit stimulating faktör ve diğer sitokin sentezi makrofaj göçünün hızlanması İL-2 sentezi artması
Kemik iliği hücreleri	Granülosit stimulating faktör sentezinin artması Olgun olmayan prekürsörler üzerinde granülosit stimulating faktör ile sinerjizm
Doğal katil hücreler	Tümör lizis edilmesinde interferon ve İL-2 ile sinerjizm Tümör hücrelerine bağlanma artışı, sitokin sentezinin uyarılması

2.3.1 İnterlökin gen polimorfizmleri

IL-1Beta geni yüksek polimorfik özelliğe sahip genlerdir. Bu genin değişik özellikler sergileyen mutasyonlarının inflamasyon ile ilişkilendirilmesi ve bu ilişkinin çeşitli hastalıklar taşıyan hasta gruplarında ortaya konulması hastalıkların patogenezleri ile ilgili yepyeni bilgiler açığa çıkarmaktadır. Çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, IL-1Beta geninin allelik polimorfizmi ile ilişkili bulunmuşlardır.

2.3.2 İL-1Beta Gen Polimorfizmi

IL-1Beta geni içinde promotor bölgede -511.pozisyonunda tek nükleotid değişikliği (SNP) mutasyonu tespit edilmiştir (35). Ayrıca bilinen bu polimorfizm ile Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), Romatoid Artrit (RA) gibi pek çok otoimmün hastalığın ilişkisi farklı popülasyonlarda incelenmiştir (36). IL-1 otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol oynar. İL-1 kollajenaz, elastaz gibi metalloproteinazlar ve adezyon molekülleri gibi eklem bölgelerinin yıkımında rol alan moleküllerin ekspresyonunu artırmaktadır (37).

IL-1Beta genindeki polimorfizmlerin çeşitli hastalıkların oluşum ve ciddiyetini etkilediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. IL-1Beta genindeki bu polimorfizmler tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) olup biri -511. pozisyonunda sitozin-timin (C/T) mutasyonudur. IL-1Beta (-511) 2 allelinin yüksek IL-1Ra seviyesine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca LPS uyarılmasına bağlı olan IL-1Beta üretiminin, IL-1B-511 T allellerinde 2-3 kat arttığı tespit edilmiştir (38).

2.3.3 İL-1 ailesi üyelerini sentezleyen genler

IL-1, IL-1Beta adı verilen gen tarafından eksprese edilirken, IL-1Ra ise IL-1RN geni tarafından eksprese edilmektedir. Pro IL-1, 269 aminoasitten oluşan 30,747 Mr moleküler ağırlığa sahip biyolojik olarak aktif olmayan IL-1 olarak sentez edilir (39). IL-1'yı sentezleyen gen (IL-1B), 52 ila 822 nükleotid arasında değişen uzunlukta 7 ekzon ve 460-1981 nükleotid arasında değişen uzunlukta 6 introndan oluşur (40). IL-1'yı sentezleyen gen (IL-1A) 7 ekzon ve 6 introndan oluşan 10206 bp uzunluğundadır (41). IL-1RI, 319 aminoasitli ekstrasellüler kısım, 217 aminoasitli intrasellüler kısım ve 20 aminoasitli transmembran kısımlarından oluşan, üç tane yan yana gelmiş immünglobulin G'ye (Ig G) benzer yapıda bir moleküldür (42). IL-1B geni insanın ikinci kromozomunun uzun kolunda 2q 13-21 bandında lokalize olurken (43); IL-1A geni, 2.kromozomun uzun kolunun 13.bandı üzerinde yer alır(2q-13 bandı) (44).

İL-1RI'i sentez eden gen, insanın ikinci kromozomunun uzun kolunda, 2q12 bandında (45); İL-1RII 'yi sentez eden gen ise 2q12-22 bandında yer almaktadır (46). IL-1RI'ikodlayan gen 12 ekzon ve 11 introndan oluşan 75 kb büyüklüğünde IL-1RII' yi kodlayan gen ise 9 ekson ve 9 introndan oluşan 38 kb büyüklüğündedir (47). IL-1A ve IL-1B genleri arasında 35 kb, IL-1B ile IL-1RN genleri arasında 220 kb, IL-1A ile IL-1RN genleri arasında 295 kb uzaklık bulunur (48). IL-1A, IL-1B ve IL-1RN genleri ard arda aynı kromozom üzerinde birbirleriyle yakın olarak yerleşmişlerdir. IL-1 ailesinin bir diğer üyesi olan IL-1RacP ise 3q28 bandında konumlanır (49).

2.3.4 Mide kanseri ve İL-1 Beta polimorfizm

İL-1beta geninin gastritin histolojik derecesi ve kanser gelişmesinde önemli rolü vardır. HP enfeksiyonu neticesinde salgılanan İL-1beta, inflamasyonu uyaran güçlü bir sitokindir. İL-1 beta midede salgılanan mide asidini inhibe etmektedir. İL-1 betayı kodlayan İL-1 geninde İL-1 beta salgılanmasını arttıran ya da azaltan fonksiyonel polimorfizimler tespit edilmiştir (50).

İlk olarak 2000 yılında El-omer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İL-1 beta-511T+/- 31C mide kanseri riskini 1.6-2.9 kat arttırdığı gösterilmiştir (51). Portekiz, İskoçya, Amerika Birleşik Devletleri, Çin, Kore, Brezilya ve Kostarika'da helicobakter pylori pozitiflerde mide kanseri riskinin arttığı gösterilirken, Umman, Japonya ve batı Avrupa ülkelerinde bir ilişki bulunamamıştır. Türkiye'de mide kanserinde İL-1 beta 511 polimorfizmi yakın zamanda ilk kez HP (+) 33 mide kanseri, 30 non-ülser dispepsi ve 30 peptik ülser hastasında çalışılmış; İL-1 beta 511-TT mide kanseri grubunda daha fazla olmasına rağmen, anlamlı istatistiksel bir fark saptanamamıştır (52). Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı ile İL-1beta 511T polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmamıştır (53).

2.4 SİTOKİN SİNYAL SÜPRESÖRLERİ

2.4.1 Sitokin sinyal iletili

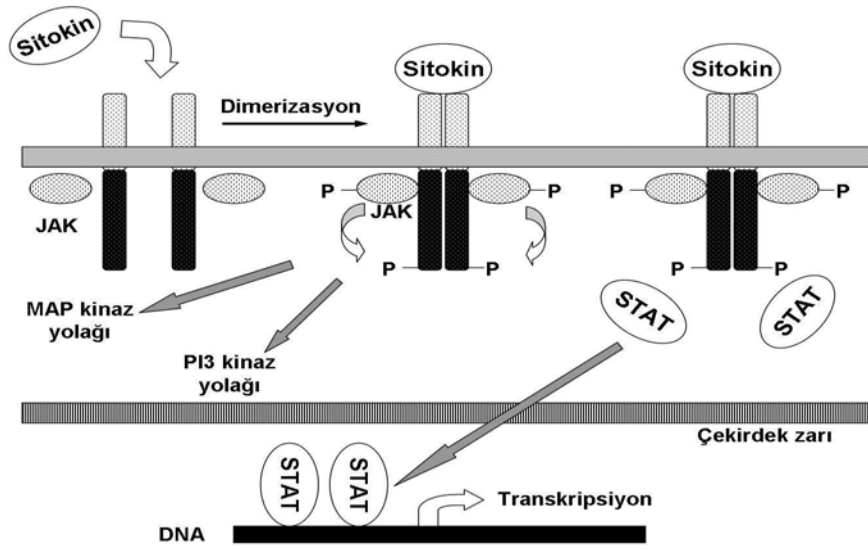
Sitokinler immün sistem hücrelerinin yanı sıra birçok diğler organ sistemlerinin yaşamını, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve işlevsel aktivitesini etkileyen salgısal glikoproteinlerdir.

Sitokinlerin (interleukinler, interferonlar ve hemoproteinler) işlevlerini yerine getirebilmeleri için öncelikle hedefleri olan hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanması gerekir. Bu bağlanmayla reseptör dimerize olur ve reseptörle ilişkili proteinler ailesinin üyeleri olan dört Janus tirozin kinaz'dan (JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2) birine yanaşır (Şekil 1). Bu yanaşma olayı (Janus Tyrosine Kinase) JAK'ların çapraz fosforilasyonuna ve tirozin kinazların aktivasyonuna yol açar. Aktive JAK sitokin reseptörünü fosforile eder ve ardından çeşitli sinyal yolları aktive edilir. Bunlar transkripsiyon sinyal iletilicileri ve aktive edicileri (Signal Transducers and Activators of Transcription; STAT), MAP kinaz ve fosfoinositol 3-kinaz yollarıdır.

STAT ailesi STAT1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT5a, STAT 5b ve STAT 6 olmak üzere yedi üyeden oluşur. Bunlar hem sinyal iletiliciler hem de transkripsiyon faktörleri olarak işlev görür. Örnek; İnterferon-gamma JAK1 ve JAK2'ye bağlanarak STAT1 aktive eder ve İL-6 alfa zincir reseptör ve gp130'a bağlanarak JAK1 ve STAT3 aktive etmektedir. STAT proteinleri sitoplazmada yer alır ve yanaştıkları fosforillenmiş reseptörlerdeki tirozine doğru hareket eder ve sonra JAK'lar tarafından fosforile edilir. Fosforile STAT'lar sitoplazmaya salınıp homo veya hetero-dimerler oluşturulduktan sonra nükleus içine göç eder. Burada ilgili genlerin promoter bölgesindeki özgül DNA sekanslarına bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatır. STAT'lar işlevsel olarak ise iki gruba ayrılır (54). STAT2, STAT4 ve STAT6'dan oluşan grup T hücre gelişiminde ve interferon (IFN)- γ sinyalizasyon yolunda rol oynar. STAT1, STAT3 ve STAT5'den oluşan diğler grup ise büyüme hormonu (Growth Hormon; GH), prolaktin ve eritropoetin sinyalinde yer alır. Bu gruptakiler hücre döngüsünün ve apoptozisin önemli regülatörleridir. Bunların regülasyonundaki bozukluklar malign hücre çoğalmasına katkıda bulunur (55). Ayrı sitokinler bir veya daha fazla JAK'ı aktive edebilir. JAK/STAT sinyal iletili yolağı çeşitli düzeylerde regüle edilir. Bu düzenlenme fizyolojik olarak önemlidir. Çünkü, GH-aracılı sinyalizasyon düzensizse gigantizm, veya STAT5 aktivasyonu kontrol edilemezse lenfoproliferatif bozukluklar gibi ciddi durumlar söz konusu olabilir (54,56).

JAK/STAT sinyal yolağını regüle eden başlıca mekanizmalar:

- 1) Sitokin sinyal supresörleri (Supressors of Cytokine Signalling; SOCS) ile inhibisyon
- 2) Sitozolik ve nükleer tirozin fosfatazlarla aktive sinyal proteinlerinin defosforilasyonu
- 3) Reseptör internalizasyonu ve degradasyonuna yol açan defosforile reseptörlerin ubiquitinasyonu
- 4) Aktive STAT'ların protein inhibitörlerinin (Protein inhibitors of activated STAT; PIAS) etkisiyle STAT'ların DNA'ya bağlanma afinitesinin azalmasıdır.



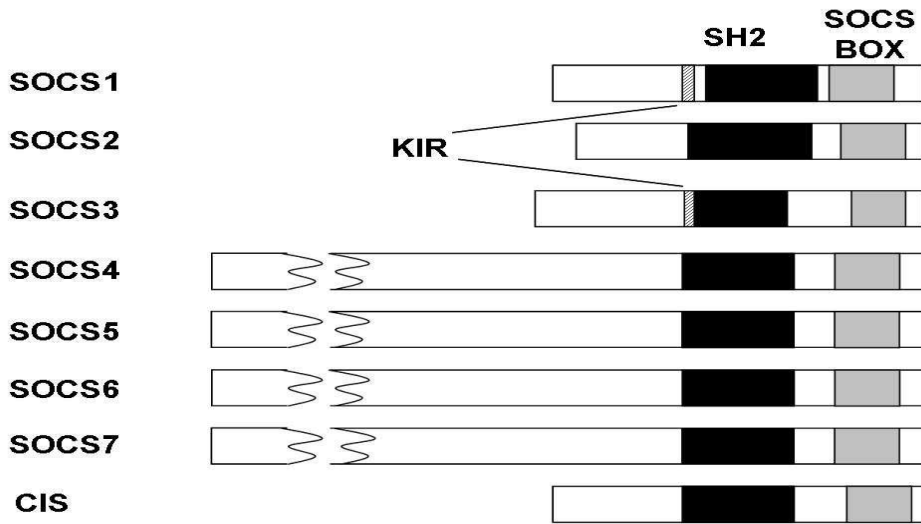
Şekil 1. JAK/STAT sinyal yolağı

2.4.1.1 Sitokin sinyal süpresörleri

Sitokin sinyal supresör (Suppressor of Cytokine Signalling SOCS) ve sitokin uyarılabilir src homoloji-2 (SH2) intrasellüler proteinler, immün sistemine sinyaline göre sitokinleri regüle eder ve ekspresyonları sadece JAK/STAT yolağı ile indüklenir. Uyarılmamış hücrelerde JAK'lar ve STAT'lar aktif değildir ve tipik olarak SOCS genleri de bu hücrelerde eksprese edilmezler. CIS ve SOCS1-7 proteinlerinden oluşan SOCS ailesi üyelerinin ortak özellikleri src hemoloji-2 (SH2)-domen, değişen uzunluklarda aminoterminal domen, SOCS-box adı verilen 40-aminoasit motifinden oluşan karboksiterminal domenden oluşmalarıdır (Şekil 2) (56). Tüm aile üyeleri arasında sekans homolojisi olmasına rağmen (özellikle SOCS box ve SH2 domende) CIS1 ile SOCS2, SOCS1 ile SOCS3, SOCS4 ile SOCS 5, ve de SOCS6 ile SOCS7 arasında daha yakın homolojiler mevcuttur. Ayrıca, SOCS1 ve SOCS-3'te

diğerlerinden farklı olarak SH2-domene bitişik kinaz inhibitör bölgesi (Kinase inhibitory Region; KIR) bulunmaktadır.

Hem SH2 domen hem de SOCS-box, sitokin reseptörüne veya JAK'lara bağlanarak ve sinyal iletilisini direkt olarak zayıflatarak ya da proteozomlarda ubiquitin-aracılı degradasyon için reseptör komplekslerini hedef alarak uygun işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır. SOCS proteinlerinden dördünün (CIS ve SOCS1-3) fizyolojik işlevleri diğer kalan dört SOCS proteinine göre (SOCS4-7) daha iyi ortaya konulabilmiştir. CIS ve SOCS1-3'ü kodlayan genlerin ekspresyonu bazal durumdayken düşüktür, fakat JAK/STAT yolağını aktive eden sitokinler tarafından hızla uyarılır. Bu da STAT yolağının negatif regülasyonuna yol açar.



Şekil 2. SOCS proteinlerinin moleküler yapıları

2.4.1.2 SOCS1

SOCS1 SH2 domeni ile direkt olarak JAK'larla etkileşerek onların tirozin kinaz aktivitesini inhibe edebilir (57). Ayrıca SOCS1'in tip-I İFN reseptör ve İFN- γ reseptörüne de direkt olarak bağlabildiği ve böylece çok düşük düzeylerde SOCS1 ekspresyonları olduğunda bile İFN sinyalini baskılayabildiği rapor edilmiştir (58,59). SOCS1 ekspresyonu STAT yolağını aktive eden sitokinlerin yanı sıra insülin, lipopolisakkarid (LPS), CpG DNA ve diğer bazı moleküller tarafından da indüklenebilir (60).

In vitro çalışmalar SOCS1'in IL-6, İFN- γ , IL-12 ve IL-4 gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen farklı sinyal ileti yollarını inhibe edebildiğini göstermiştir. Yani, SOCS1'in bu düzenleyici özellikleri tek bir özel sitokin sinyal ileti yoluyla sınırlı değildir (61-63). SOCS1 eksik farelerde gelişme geriliği ve ağır lenfositopeni olduğu, T-hücreleri aşırı aktivasyonu,

karaciğer nekrozu, majör organlara makrofaj infiltrasyonu ve doğduktan sonraki 3 hafta içinde çoklu organ yetersizliğine bağlı ölüm görülmüştür (64,65). Hem SOCS1 hem de IFN- γ bulunmayan farelerin ise sadece SOCS-1 eksik farelerin gösterdiği letal fenotipe sahip olmadığı rapor edilmiştir.(18) Bu durum IFN- γ regülasyonunun SOCS1 tarafından düzenlendiğini ve kontrolsüz IFN- γ aktivitesinin letal fenotipin gelişmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

2.4.1.3SOCS2

SOCS2'nin GH reseptörü ile sinyal iletilişinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (56). Aktive GH reseptörünün SHP2-bağlanma bölgesine bağlandığı ve IGF-1 geninin transkripsiyonu için gerekli olan aktive GH reseptör yolağının son moleküllerden biri olan STAT5b'nin fosforilasyonu ve aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir (66-68). SOCS2 eksik hale getirilen farelerde visseral organlarda büyüme ve gigantizm ortaya çıktığı ve doğumu izleyen 3. ayda kontrol hayvanlarından %30-40 daha ağır oldukları rapor edilmiştir. İlginç olarak SOCS2'nin aşırı ekspresyonu GH sinyalini arttırmaktadır, ve SOCS2 transgenik farelerde hafif bir gigantizm gelişmektedir (66,69). Bu bulgular SOCS2'nin GH sinyalini düzenlemede daha karmaşık dual rolünün olduğunu göstermektedir. Nitekim düşük düzeydeki SOCS2'nin tüm GH ile indüklenen STAT5 aktivasyonunu inhibe etmesine karşın yüksek konsantrasyonlarının sinyal aktivitesini arttırdığı titrasyon deneyleri ile gösterilmiştir. Yine ilginç olarak SOCS2 hem GH hem de insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) reseptörlerine bağlanır, fakat sadece GH tarafından direkt olarak indüklenebilmektedir (68-70).

2.4.1.4 SOCS3

SOCS1 ve SOCS3 ortak yapısal özellikler göstermelerine rağmen etki mekanizmaları farklılık göstermektedir. JAK'ı direkt olarak bağlayarak inhibe eden SOCS1'den farklı olarak SOCS3, sadece gp130 gibi reseptörlerin varlığında JAK'ı inhibe edebilmektedir (71). Ayrıca, SOCS3'ün önce reseptörle yüksek afiniteli etkileşiminden sonra JAK'a bağlandığı hipotezi de ileri sürülmektedir (72). SOCS3 eksikliği embriyonik dönemde ölümcüldür (73). SOCS3'ün miyeloid hücrelerde ve hepatositlerde ekspresyonları engellenerek yapılan çalışmalarda, SOCS3 eksikliğini IL-6'ya yanıt olarak STAT3'ün aktivasyonunda uzamaya yol açtığı gösterilmiştir (74,75). In vivo SOCS3'ün sinyal komponenti olarak gp130'u kullanan IL-6-LIF ailesi sitokinlerin inhibitörü olduğu için, enflamasyonun negatif düzenleyicisi olabileceği düşünülmektedir (76).

2.4.1.5 CIS

CIS'in reseptörlerin STAT5-bağlayan bölgesini maskeleyerek eritropoetin (EPO), IL-2, IL-3, GH ve prolaktin sinyal iletimini inhibe ettiği in vitro deneylerde gösterilmiştir (31). STAT5a ve STAT5b eksik farelerde görülen laktasyon olamama ve büyüme geriliği gibi durumlar CIS-transgenik farelerde de gözlenmiştir (77).

2.4.1.6 SOCS4-7

SOCS4'den 7'ye kadar olan SOCS proteinleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır ve in vivo veriler bulunmamaktadır. Ancak, SOCS5'in IL-6 ile indüklendiği ve IL-4'ü inhibe ettiği; SOCS6'nın MAP-kinaz, protein-kinaz B ve insülin reseptör substrat-1 (insulin-receptor substrate-1; IRS-1) aktivasyonunu inhibe ettiği in vitro testlerle gösterilmiştir (78).

2.4.2 Socs proteinleri ve hastalıklar

2.4.2.1 SOCS-1 proteini ve enfeksiyon

SOCS1 hem tip I hem de tip II IFN sinyalini inhibe eden bir protein olduğu için IFN'ların faydalı anti-viral ile zararlı enflamatuvar etkilerinin denge de tutulmasında önemli bir rol alır. Gerçekten de SOCS1-eksik hücreler ve SOCS1-/- fareler viral enfeksiyonlara dirençlidir (76). SOCS1'in pankreas β hücrelerinde ve kardiyak miyositlerde aşırı ekspresyona edildiğinde, sırasıyla coxsackie virus tarafından indüklenen diabetes mellitus ve kardiyomyopati ile sonuçlandığı rapor edilmiştir (79,80).

Kardiyak miyositlerde SOCS1 inhibe edildiğinde enteroviral enfeksiyonlarla oluşturulan akut kardiyak hasara karşı direnç oluştuğu gösterilmiştir (80). SOCS1 eksik farelerin plasmodium gibi hücre içi parazitlere karşı da dirençli olduğu ortaya konmuştur (81). Bunun nedeni SOCS1 eksik fare makrofajlarının IFN- γ 'ya aşırı duyarlılık göstermesinden olabilir. İlginç olarak SOCS1 ekspresyonu canlı toxoplasma gondii tarafından direkt olarak artırılabilir ve enfekte hücrelerde IFN- γ sinyalini inhibe edilmesinde rol alabilir (82). Bu durum, SOCS1'in parazitler tarafından indüksiyonunun doğal immün yanıtta kaçış mekanizmalarından biri olabileceğini düşündürmektedir.

2.4.2.2 SOCS-1 proteinin kanser gelişimindeki rolü

Çeşitli insan kanser hücre dizileri ve primer solid tümörlerde (beyin, meme, akciğer, mide, kolon, pankreas, prostat ve baş-boyun) STAT proteinlerinin sürekli aktivasyonu rapor edilmiştir (83-85). Birçok kanserde ve transforme hücre dizilerinde STAT3 persistan olarak

aktive edilmektedir. STAT3'ün hücre kültüründeki aktivasyonu ya transformasyon için gerekli bir durumdur (transformasyonu artırır) ya da apoptozun bloke edilmesi ile ilişkilidir. STAT3 ve STAT5, tümör gelişimi ve progresyonu ile güçlü bir ilişki göstermektedir (84). STAT1'in aktivasyonu ise çoğalmanın durdurulması ile ilişkili olup tümör baskılayıcı olarak kabul edilebilir. STAT5a/b'nin süreğen aktivasyonu lösemi ve lenfoma da gösterilmiştir (86). Böylece JAK/STAT sinyalinin baskılanması veya önlenmesi sadece hücre çoğalmasını bloke ederek ve apoptoza sebep olarak değil, tümörlerin kemoterapi ve radyoterapiye duyarlılığını arttırarak da kanser tedavisi için uygun olabilir (60).

SOCS proteinlerinin kanser gelişimindeki rolleri büyüme faktörlerine aşırı cevaplılık göstermeleri ve onkogeneze rol alan çeşitli sitokinler tarafından modüle edilmeleri ile ilişkili olabilir. Hepatosellüler karsinoma, miyeloma ve mide adenokarsinom hücrelerinde SOCS1 ekspresyonunun hipermetilasyon sonucu azaldığı rapor edilmiştir (87,88). Aynı zamanda SOCS1 ekspresyonunun lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerdeki IFN direnci ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (89,90). Hipermetilasyon dışında SOCS1 gen silinmeleri ve mutasyonları da lenfomaların gelişmesinde rol oynamaktadır (91,92).

SOCS1 ekspresyonunun düşük olduğu ya da olmadığı durumlarda JAK2 daha fazla aktive olarak hücre proliferasyonunu arttırabilir.

2.4.2.3 Enflamatuvar ve alerjik hastalıklarda SOCS-1 proteini

SOCS proteinleri özellikle sitokinlerin aracılık ettiği immün düzenleyici işlevlerde rol aldıkları için enflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer almaları beklenebilir. Gerçekten SOCS1 eksik farelerde oluşturulan otoimmün artrit modelinde eklem enflamasyonu ve hasarının arttığı gözlenmiştir (93,94). Romatoid artrit'li hastaların kanından izole edilen CD4+ T hücrelerinin de sağlıklı kontrollerden daha yüksek düzeyde SOCS1 ve düşük düzeyde SOCS3 eksprese ettikleri rapor edilmiştir (95). Zimosan ile artrit oluşturulan STAT1-/-farelerde sinoviyal SOCS1 ekspresyonunun belirgin olarak düştüğü ancak SOCS3 ekspresyonunda değişiklik olmadığının gösterilmesi SOCS1'in özellikle STAT1'in kontrol ettiği eklem enflamasyonunda altta yatan mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir (96). Ancak, SOCS1'in eklem enflamasyonu ve artritteki rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

2.4.2.4 Socs proteinleri ve yeni terapötik yaklaşımlar

SOCS proteinleri kullanılarak sitokin sinyallerinin baskılanması özellikle enflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon sonrası rejeksiyonun önlenmesinde yararlı olabilir. Bir diğer yaklaşım çeşitli küçük molekülü SOCS protein mimetiklerinin kullanımınıdır. Bunlardan biri olan tirozin kinaz inhibitör peptid (TKIP) JAK2 aracılı STAT1 fosforilasyonunu inhibe ederek etkili olmaktadır (97). Bu peptidin farelerde deneysel alerjik ensefalomyelit gelişimini önlediği ve STAT3 aktivasyonu görülen prostat kanseri hücre dizisinde proliferasyonu baskıladığı ortaya konmuştur (97,98). Üçüncü bir yaklaşım ise küçük engelleyici RNA (small interfering RNA; siRNA) gibi teknolojileri veya dominant negatif SOCS proteinleri kullanarak SOCS gen ekspresyon düzeylerinin aşağı çekilmesi ve böylece anti-viral veya antitümöral aktiviteyi kuvvetlendirmek için sitokin sinyalinin arttırılmasıdır. Dendritik hücrelerde (DH) SOCS ekspresyonunun siRNA ile baskılanması DH-temelli tümör asıllarının antitümöral etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (99). SOCS1 siRNA'nın sistemik uygulanması ise farelerde gözlenen B16 tümörlerinin küçülmesine neden olmuştur (100).

Son 10 yılda SOCS proteinlerinin yapısı ve fonksiyonları ile ilgili hızla artan bilgilerimiz göstermiştir ki SOCS proteinleri sadece basit negatif düzenleyiciler olmayıp aynı zamanda immün sistemde sitokin sinyal şebekesinin düzenlenmesinde de yer alan moleküllerdir. Bununla beraber SOCS proteinlerinin in vivo işlevleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu proteinlerin hastalık ve sağlıktaki rollerinin daha ayrıntılı olarak ortaya konması birçok hastalığın tedavisi için daha etkili yaklaşımların geliştirilmesi için önem taşımaktadır.

2.4.2.5 SOCS-1 ve mide kanseri

İn vitro SOCS-1'in İL-6, INF-gamma, İL-12 ve İL-4 gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen farklı sinyal ileti yollarını inhibe edebildiği gösterilmiştir. İL-6, JAK reseptörüne bağlandığında, sitoplazmadaki STAT hareket eder ve JAK tarafından fosforile edilir. Fosforile STAT nükleus içine geç edip ilgili genlerin promoter bölgesindeki özgül DNA sekanslarına bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatır. Yamaoka ve ark yaptığı çalışmada HP (+) kimselerde İL-6 mRNA ekspresyonunu HP (-) kişilere göre daha fazla saptanmışlardır (101). Mide kanserinde, İL-6'nın kontrole göre belirgin derece arttığı gösterilmiştir ve bu nedenle İL-6'nın mide kanseri gelişmesinde önemli bir rolü olduğu ön sürülmüştür(102).

İL-6'nın mide kanserindeki artışı SOCS-1'in inaktif hale gelmesinden kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalarda mide kanserinde SOCS-1 ekspresyonu düşük bulunmuş ve SOCS-1 azalmasının hipermetilasyon sonucunda olduğunu rapor edilmiştir (103). Mide kanserinde

SCOS-1'in azalması hipermetilasyon dışında SOCS-1 gen silinmeleri, mutasyonları ya da polimorfizmlere bağlı olabilir. Mide kanserinde Şimdiye kadar SOCS polimorfizmi çalışılmamıştır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1 Doku Seçimi ve Temini

Parafin bloklara gömülü mide kanserli ve üst GİS şikayeti olan *H. pylori* pozitif ve negatif hasta biyopsilerin temini için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilimdalı ile işbirliğine girilmiştir. Aynı gün içinde fiksasyonu yapılan ve yakın tarihli rezeksiyon kaynaklı kanserlere ait gross parafin blokları arşivden taranmıştır. Kriterlere uyan parafin bloklardan en uygun kesiti almak amacıyla kanser lokalizasyonu tekrar incelendi. Bu amaçla dokular %10'luk tamponlu formaldehitte fikse edildi ve doku takibi yapıldı. Parafine gömülen dokulardan 3µm kalınlığında kesitler alınarak 60° C' de 1 saat deparafinize edildi. Lamlar ksilende bekletilerek deparafinizasyon tamamlandı. Kesitler %96, %80, %70 etanol serilerinden geçirilerek hidrate edildi. Hematoksilin ile nükleer boyama yapıldı. Akan suda morartılan kesitler, eosine alınarak sitoplazmik boyama yapıldı. Kesitler tekrar su ile yıkandı ve %70, %80, %96 etanol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Ayrıca endoskopik biyopsilerden intestinal metaplazisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm biyopsiler, parafine beraber gömülmüş olan çeşitli mide lokalizasyonlulardan sadece antrum olanlardan yada sadece antrum bölgesi çıkartılıp tekar parafinize edilmiş olanlardan alındı.

Parafin kesitlerde *Helicobacter pylori*' yi göstermek amacıyla Modifiye Giemsa boyama yöntemi uygulandı. Bu yöntemde 3µm kalınlığındaki kesitler, azalan dereceli etanol serilerinden geçirilerek hidrate edildi ve 1 gece %10' luk Giemsa (suda) (45361301, Carlo Erba) çözeltisinde bekletildi. Ardından suyla yıkanarak %96 etanolden hızlıca geçirilerek dehidrate edildi. Kapatılan kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi.

3.2 DNA izolasyonu

Çalışmaya dahil edilen parafin dokulardan genomik DNA izolasyonu için 2x 10µm kesit alındı.

3.2.1 Deparafinizasyon

1. 1,5ml'lik DNase ve RNase free eppendorflara alınan 10 µm'lik kesitlerin üzerine deparafinizasyon için 1ml ksilen solüsyonu eklendi ve iyice vortekslendi.
2. 21400 g'de 10 dakika kadar santrifüj edildi.

3. Üst faz atıldıktan sonra 1ml %100 etanol eklendi ve vortekslendi.
4. 21400 g'de 10 dakika kadar santrifüj edildi.
5. Üst faz atıldıktan sonra 1ml %80 etanol eklendi ve vortekslendi.
6. 21400 g'de 10 dakika kadar santrifüj edildi.
7. Üst faz atıldıktan sonra 1ml %60 etanol eklendi ve vortekslendi.
8. 21400 g'de 10 dakika kadar santrifüj edildi
9. Bu alkol serisi ile hidrate edildikten sonra 1ml distile su ilave edilip vortekslenerek rehidratasyon yapıldı.
10. 21400 g'de 10 dakika kadar santrifüj edildi
11. Üst faz atıldıktan sonra Genomik DNA izolasyonuna "High Pure PCR Template Preparation Kit" talimatnamesine göre devam edildi. Buna göre;
12. 200 µl "doku liziz tamponu ve 40 µl Proteinaz K eklenerek vorteksle karıştırıldı.
13. 55°C'de kuru ısıtıcı blokta geceboyu inkübasyona alındı.
14. Ertesi gün inkübasyon tamamlandıktan sonra 20 µl proteinaz K eklenerek vorteksle karıştırıldı. Ek doku lizisi aşaması için;
15. 1 saat 55°C'de kuru ısıtıcı blokta inkübasyona alındı.
16. 100 µl izopropanol eklendi ve vorteksle karıştırıldı.
17. Daha sonra bu karışım 1,5 ml ependorf içinden high pure toplama ependorfu içine giren high pure filtre tüpüne aktarıldı.
18. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi.
19. Santrifüj sonrası toplama ependorfu içindeki sıvı atıkla birlikte atıldı ve filtre tüpü yeni bir toplama ependorfu içine yerleştirildi.
20. Filtre tüpüne 500 µl "Inhibitor Removal" tamponu eklendi.

21. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi.
22. Santrifüj sonrası toplama ependorfu içindeki sıvı atıkla birlikte atıldı ve filtre tüpü yeni bir toplama ependorfu içine yerleştirildi.
23. Filtre tüpüne 500 µl yıkama tamponu eklendi.
24. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi.
25. Santrifüj sonrası toplama ependorfu içindeki sıvı atıkla birlikte atıldı ve filtre tüpü yeni bir toplama ependorfu içine yerleştirildi.
26. Filtre tüpüne ikinci kez 500 µl yıkama tamponu eklendi
27. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi.
28. Santrifüj sonrası toplama ependorfu içindeki sadece sıvı atık atıldı ve filtre tüpü yeniden aynı toplama ependorfu içine yerleştirildi.
29. Maksimum hızda 10 saniye santrifüj edildi ve yıkama solüsyonunun kalmadığından emin olundu.
30. Filtre tüpü "DNase ve RNase bakımından sterilize edilmiş 1,5 ml'lik ependorf içinde yerleştirildi.
31. Filtre tüpüne 50µl önceden 72 °C'de ısıtılmış elüsyon tamponu eklendi.
32. 1 dakika 8000 g'de santrifüj edildi.
33. Böylece 1,5 ml'lik ependorf içinde ekstrakte edilmiş DNA elde edildi ve filtre tüpü atıldı.
34. DNA'lar PCR yapılncaya kadar -20 °C'de saklandı.

3.3. DNA sulandırımı ve konsantrasyon ölçümü

Parafin adı verilen halk arasında mum olarak bilinen kimyasal madde; içermiş olduğu çapraz bağlar sayesinde dokuların arşivlik olarak saklanmasına imkan vermektedir. Ancak parafine gömülme yani doku takibi sırasında uygulanan formalin gibi diğer kimyasallar ve deparafinizasyon aşaması intakt DNA'yı fragmente etmekte yani parçalamaktadır. Bu nedenle

büyük DNA (400-500nükleotidlik) bölgelerini çoğaltma işlemleri parafin doku izolasyonlarında oldukça zor kimi zaman imkansızdır. Ancak en optimal şartlarda 200 veya biraz daha üzeri bölgelerin çoğaltılması mümkündür. Parafin doku izolasyon DNA'sı intakt olmadığı için miktar tayini için yapılan spektral analizler de efektif değildir. Bu nedenle herhangi bir analiz yapılmadan zaten minimum olan DNA'dan PZR'ye optimal koşullarda alınmıştır.

3.4 Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

3.4.1 SOCS1 polimorfizmi (1478CA>Del) PZR-RFLP yöntemi ile tayin edildi. Bunun için promotor bölgesi ileri; (5-TGTCGTCCAGCTGCACCTC-3), ve geri primerler; (5-ACCACAGGCTTCAGAGGAAC-3) ile amplifiye edildi.

3.4.2 İL-1B 511 polimorfizmi (C>T) de PZR-RFLP yöntemi ile tayin edildi. Bunun için promotor bölgesi ileri; (5-CTGCATACCGTATGTTCTCTGCC-3), ve geri primerler; (5-GGAATCTTCCCCTTACAGATGG-3) ile amplifiye edildi. Amplifikasyon işlemi her iki polimorfizm içinde ortak şartlarda gerçekleştirildi. Reaksiyon hacmi 50 µl olacak şekilde karışıma; 0,4 mM dNTP, 4 mM MgCl₂, 1X PZR tamponu 1,5 U FastStart Taq DNA Polymerase enzimi (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim Germany) 0,5 µM ileri ve geri primer PZR karışımına eklendi. Hazırlanan karışıma 5'şer µl parafinden izole DNA eklenerek termal döngü cihazına (Biometra) yerleştirildi. Termal döngü ısıları tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir. Olası DNA kontaminasyonunu değerlendirmek için her deneyde DNA içermeyen negatif kontrol kullanıldı. Tablo 3'te uygulanan termal döngü programı gösterilmektedir.

Tablo 3. PZR için kullanılan termal döngü programı

Aşama	SOCS1	İL-1B-511
İlk Denatürasyon	95°C 10 dakika	95°C 10 dakika
Denatürasyon	95°C 1 dakika	95°C 1 dakika
Bağlanma	69°C 1 dakika	59°C 1 dakika
Uzatma	72°C 1 dakika 25s	72°C 1 dakika 25s
Denatürasyon	95°C 1 dakika	95°C 1 dakika
Bağlanma	68°C 1 dakika	58°C 1 dakika
Uzatma	72°C 1 dakika 25s	72°C 1 dakika 25s
Son Uzatma	72°C 10dakika	72°C 10dakika

Elde edilen PZR ürünleri 0,5 X TBE tamponu (Tris-Borik asit-EDTA) içinde etidyum bromür (EtBr) içeren %2'lik agaroz jelde değerlendirildi. PZR ürününün 8 µl'si ile 2 µl yükleme tamponu karıştırıldı ve jel kuyularına yüklendi. Elektroforezde 100 volt'da 40 dakika süre ile elektrik akımı uygulandı. PZR ürünlerine ait bantlar transilüminatör üzerinde ultraviyole ışığı altında değerlendirildi

3.5 PZR-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (Restriction Fragment Length Polymorphisms-PZR-RFLP)

SOCS-1 1478 CA>del ve IL-1B-511 allellerini saptamak için DdeI (restreksiyon) enzimi kullanıldı. RFLP deneyinde 10 µl PZR ürünü, 1 µl (10 U) RE, 2 µl RE tamponu ve 7 µl steril su ile toplam 20 µl hacim içerisinde 37°C'de geceboyu inkübasyona bırakıldı. Kesim ürünleri, EtBr içeren %4'lik nusieve agaroz jel ile elektroforezde 100 volt'da 50 dakika süreyle yürütüldü. Jel ultraviyole ışık altında değerlendirildi Tablo 4'te restriksiyon enzimlerinin çalışma ısıları ve oluşan kesim ürünlerinin büyüklükleri görülmektedir.

Tablo 4: Polimorfizmler için çoğaltılan PZR ürün büyüklüğü, uygun restriksiyon şartları ve kesim ürünleri

Gen polimorfizmi	PZR ürün büyüklüğü	İnkübasyon ısı	Restriksiyon enzimi	Kesim ürünleri
SOCS-1 1478CA>del	250	37°C	<i>DdeI</i> *	CA: 142 bç, 108bç del: 250bç
IL-1B 511 C>T	250	37°C	<i>DdeI</i> *	C: 189bç T: 109bç,49bç, 31bç

*Roche Diagnostic GmbH, Mannheim Germany

3.6 İstatistiksel Analiz

Hastaların verileri daha önceden hazırlanan çalışma formlarına kaydedildi. Daha sonra bu formlardaki verilerin kantitatif değerler olarak istatistiksel analizleri yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar IBM uyumlu MS-DOS ve Windows XP işletim sistemi altında çalışan bir bilgisayarda SPSS for Windows 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences INC., Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı.

Kantitatif değerler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. İki den fazla grubun parametrik verilerinin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testinden yararlanıldı. Örnek sayısı 2'in altında olan durumlarda ise "Fisher's Exact" testi kullanıldı. Tüm bu istatistiksel çalışmalarda p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. SONUÇLAR

4.1. İL-1 Beta 511C/T Polimorfizm

4.1.1. Hastalar

Mide kanseri veya gastrit tanısı konmuş hastaların belgeleri dosyalarından temin edilmiştir. Tüm biyopsilerde HP durumu tek bir patolog tarafından tayin edilmiştir. Tüm kesitler antrumdan alınmıştır.

Parafin bloklara gömülü, 100 mide kanseri ve 100 gastrit tanısı almış hastanın biyopsileri çalışmaya alınmıştır. Bu dokulardan 87 mide kanseri ve 54 gastrit hastasının DNA'sı elde edilmiştir. Mide kanseri hastalarının yaş ortalaması; 62.55 ± 13.2 , erkek/kadın oranı %66 ve HP(+)liği %49.5 bulunmuştur. Gastritli hastaların yaş ortalaması; 49.51 ± 18.7 , erkek/kadın oranı %54 ve HP(+)liği %53.7 bulunmuştur.

Mide kanseri hastalarının yaş ortalaması gastrit hastalarına göre daha fazla bulunmuştur ($p=0.001$). Cinsiyet ve HP (+)liği açısından bir fark saptanmamıştır (Tablo-5).

Tablo-5: Mide kanser ve gastritte yaş, cinsiyet ve HP durumu

	Mide Kanseri (n=87)	Gastritler (n=54)	<i>p değeri</i>
Yaş Ortalaması	62.55 ± 13.2	49.51 ± 18.7 yaş	0.001
Cins (Kadın/Erkek)	29/58	25/29	>0.05
HP (+)	43 (%49.5)	29 (%53.7)	>0.05

Mide kanseri hastalarının 41'i (%47) intestinal ve 46'sı (%53) diffüz tipte adenokarsinom olarak bulunmuştur. İntestinal tipte adenokarsinomların 18'i (%44) HP(+) bulunmuştur. Mide kanser hastaların 23'ü (%56) evre I-II ve 18'i (%46) evre III-IV saptanmıştır. Diffüz tipte adenokarsinomların 25'i (%54) HP(+), 19'u (%41) evre I-II ve 27'si (%59) evre III-IV bulunmuştur.

İntestinal tipin, diffüz tipe göre daha düşük evrelerde bulunmasına karşın iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0.063$). Yaş, cinsiyet ve HP(+)liği açısından da bir fark bulunmamıştır (Tablo-6).

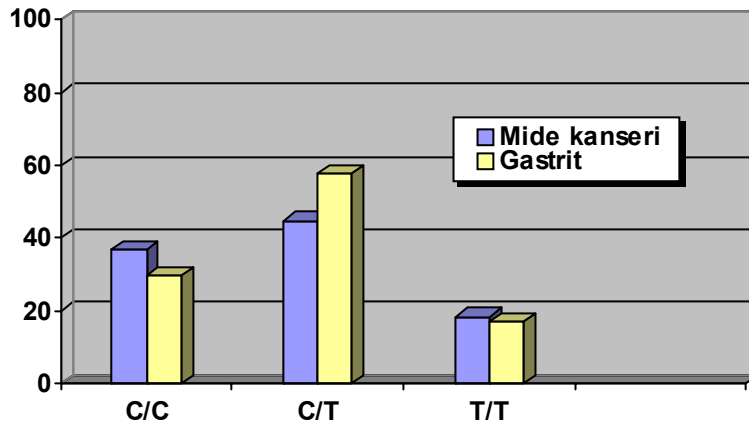
Tablo-6: Mide kanserin tipine göre cinsiyet, HP durumu ve kanser evresi dağılımı

	İntestinal (n=41)	Diffüz(=46)	<i>p değeri</i>
Cins(Kadın/Erkek)	11/30	28/18	>0.05
HP(+)	18	25	>0.05
HP(-)	23	21	>0.05
Evre I-II	23	19	>0.05
Evre III-IV	18	27	0.063

Mide kanseri ve gastrit grupları İL-1Beta-511 gen polimorfizmi açısından karşılaştırıldığında, genotip dağılımları gruplar arasında benzerdi (sırasıyla C/C genotipi %36.8'e karşılık %29.6 ; C/T genotipi %44.8'e karşılık %53.7 ; T/T genotipi %18.4'e karşılık %16.7, $p>0.05$) (Tablo-7, Şekil-3).

Tablo-7: İL-1Beta 511 polimorfizm genotiplerinin mide kanser ve gastrit gruplarındaki dağılımı

	Mide Kanseri (n=87)	Gastritler (n=54)	<i>p değeri</i>
C/C	32 (%36.8)	16 (%29.6)	>0.05
C/T	39 (%44.8)	29 (%53.7)	>0.05
T/T	16 (%18.4)	9 (16.7)	>0.05

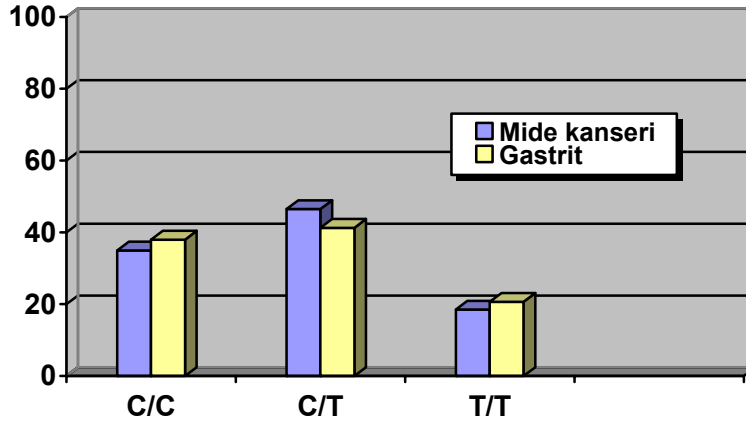


Şekil-3: Mide kanseri ve gastritte İL-1Beta polimorfizm sıklığı ($p>0.05$).

HP(+) mide kanseri ve gastrit grupları, İL-1Beta-511 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı açısından karşılaştırıldığında, genotip dağılımları açısından bir fark saptanmamıştır (sırasıyla C/C genotipi %35'e karşılık %38 ; C/T genotipi %46.5'e karşılık %41.3 ; T/T genotipi %18.5'e karşılık %20.7, $p>0.05$) (Tablo-8, Şekil-4).

Tablo-8: İL-1Beta 511 polimorfizm genotiplerinin HP(+) mide kanser ve gastrit gruplarındaki dağılımı

	Mide kanseri HP(+) (n=43)	Gastritler HP(+) (n=29)	<i>p değeri</i>
C/C	15 (%35)	11 (%38)	>0.05
C/T	20 (%46.5)	12 (%41.3)	>0.05
T/T	8 (%18.5)	6 (%20.7)	>0.05

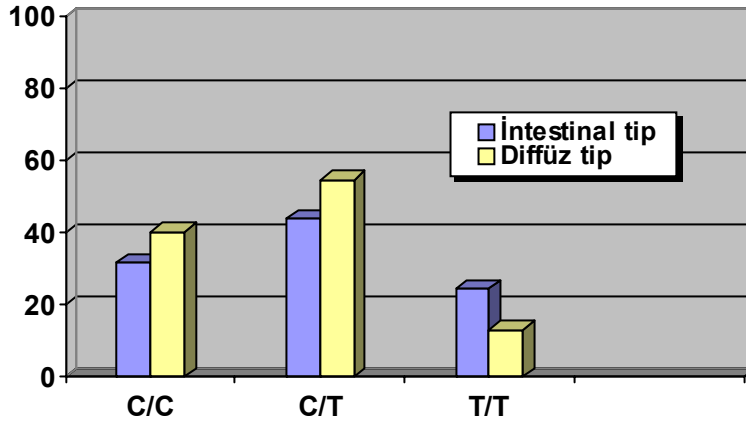


Şekil-4: HP(+) mide kanseri ve gastritte İL-1Beta 511 polimorfizm sıklığı ($p>0.05$).

İntestinal tipte mide kanserinde, diffüz tip adenokarsinoma göre daha fazla İL-1Beta T/T genotipi görünmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (T/T genotipi %24.3 karşılık %13, $p=0.06$) (Tablo-9, Şekil-5).

Tablo-9: İL-1Beta 511 polimorfizm genotiplerinin intestinal ve diffüz tipte adenokarsinom gruplarındaki dağılımı

	İntestinal (n=41)	Diffüz (n=46)	<i>p değeri</i>
C/C	13 (%31.7)	19 (%40.3)	>0.05
C/T	18 (%44)	21 (%54.7)	>0.05
T/T	10 (%24.3)	6 (%13)	0.06



Şekil-5: İntestinal ve diffüz tip adenokarsinomda İL-1Beta 511 sıklığı ($p=0.06$).

Evre I-II ve evre III-IV grupları, İL-1Beta-511 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı açısından karşılaştırıldığında, genotip dağılımları gruplar arasında benzerdi (sırasıyla C/C genotipi %38'e karşılık %35.5 ; C/T genotipi %43'e karşılık %46.7 ; T/T genotipi %19'a karşılık %17.8, $p>0.05$) (Tablo-10).

Tablo-10: İL-1Beta 511 polimorfizm genotiplerinin evre I-II ve evre III-IV mide kanser gruplarındaki dağılımı

	Evre I-II(n=42)	Evre III-IV(n=45)	<i>p değeri</i>
C/C	16 (%38)	16 (%35.5)	>0.05
C/T	18 (%43)	21 (%46.7)	>0.05
T/T	8 (%19)	8 (%17.8)	>0.05

4.2. SOCS1- 1478CA>DEL Polimorfizmi

4.2.1 Hastalar

Toplam 78 mide kanseri ve 89 kontrol DNA'sı elde edilmiştir. Mide kanseri hastalarının yaş ortalaması; 62.94 ± 13.2 ve erkek/kadın oranı %69/31 olarak, kontrolün yaş ortalaması ise; 37 ± 15 ve erkek/kadın oranı %65/35 olarak bulunmuştur.

Mide kanseri hastalarının yaş ortalaması gastrit grubuna göre anlamlı olarak daha ileriydi ($p=0.001$). Cinsiyet açısından bir fark saptanmamıştır (Tablo-11).

Tablo-11: Mide kanser ile kontrol grubunda yaş ve cinsiyet durumu

	Mide kanseri (n=78)	Kontrol (n=89)	<i>P değeri</i>
Yaş Ortalaması	62.94 ± 13.2	37 ± 15	<0.001
Cins (Kadın/Erkek)	24/54	31/58	>0.05

Mide kanseri hastalarının 36'sı (%46) intestinal ve 42'si (%54) diffüz tipte adenokarsinom olarak tespit edilmiştir. İntestinal tipte adenokarsinomların 20'si (%55.5) evre I-II ve 16'sı (%44.5) evre III-IV olarak bulunmuştur. Diffüz tipte adenokarsinomların ise 15'i (%35.7) evre I-II ve 27'si (%64.3) evre III-IV olarak bulunmuştur.

İntestinal tip, diffüz tipte göre daha düşük evrelerde bulunmasına karşın iki grup arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.063$). Yaş ve cinsiyet açısından da bir fark bulunmamıştır (Tablo-12).

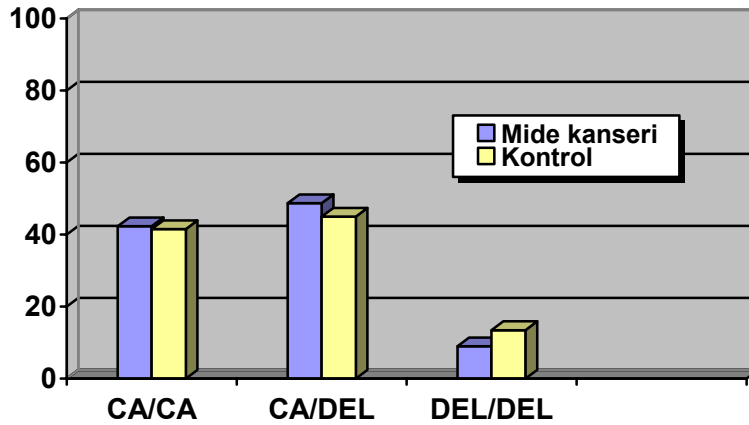
Tablo-12: Mide kanseri tipine göre cinsiyet ve kanser evresi dağılımı

	İntestinal (n=36)	Diffüz=(n=42)	<i>p değeri</i>
Cins(Kadın/Erkek)	27/9	27/15	>0.05
Evre 1-2 (n=35)	20	15	>0.05
Evre 3-4 (n=43)	16	27	0.064

Mide kanseri ve kontrol grupları SOCS1-1478 CA>DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı açısından karşılaştırıldığında, genotip dağılımları gruplar arasında benzerdi (sırasıyla CA/CA genotipi %42.3'e karşılık %41.5; CA/DEL genotipi %48.7'e karşılık %40 ; DEL/DEL genotipi %9'a karşılık %13.5, $p>0.05$) (Tablo-13, Şekil-6).

Tablo-13: SOCS1-1478 polimorfizm genotiplerinin mide kanseri ve kontrol gruplarındaki dağılımı

	Mide kanseri (n=78)	Kontrol (n=89)	<i>p değeri</i>
CA/CA	33 (%42.3)	37 (%41.5)	>0.05
CA/DEL	38 (%48.7)	40 (%45)	>0.05
DEL/DEL	7 (%9)	12 (%13.5)	>0.05

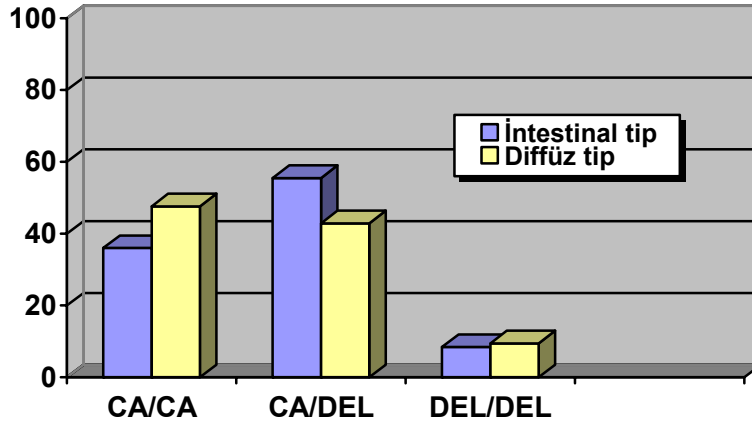


Şekil-6: Mide kanseri ve kontrolde SOCS1-1478 CA/DEL sıklığı ($p>0.05$).

İntestinal ve diffüz tipte adenokarsinom grupları, SOCS1-1478 gen polimorfizm genotipleri sıklığı açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (sırasıyla CA/CA genotipi %36'ya karşılık %47.6 ; CA/DEL genotipi %55'e karşılık %42.9 ; DEL/DEL genotipi %8.5'e karşılık %9.5, $p>0.05$) (Tablo-14, Şekil-7).

Tablo-14: SOCS1-1478 polimorfizm genotiplerinin intestinal ve diffüz tipte adenokarsinom gruplarındaki dağılımı

	İntestinal (n=36)	Diffüz (n=42)	<i>p değeri</i>
CA/CA	13 (%36)	20 (%47,6)	>0.05
CA/DEL	20 (%55.5)	18 (%42.9)	>0.05
DEL/DEL	3 (%8.5)	4 (%9.5)	>0.05



Şekil-7: İntestinal ve diffüz tip adenokarsinomda SOCS1-1478 CA/DEL sıklığı ($p>0.05$).

Evre I-II ve evre III-IV grupları SOCS1-1478 gen polimorfizmi genotipleri sıklığı açısından karşılaştırıldığında, genotip dağılımları gruplar arasında benzerdi (sırasıyla CA/CA genotipi %40'a karşılık %44; CA/DEL genotipi %51.5'e karşılık %46.5; DEL/DEL genotipi %8.5'E karşılık %9.5, $p>0.05$) (Tablo-15).

Tablo-15: SOCS1- 1478 polimorfizm genotiplerinin evre I-II ve evre III-IV mide kanseri gruplarındaki dağılımı

	Evre 1-2(n=35)	Evre 3-4(n=43)	<i>p değeri</i>
CA/CA	14 (%40)	19 (%44)	>0.05
CA/DEL	18 (%51.5)	20 (%46.5)	>0.05
DEL/DEL	3 (%8.5)	4 (%9.5)	>0.05

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Türk popülasyonunda, İL-1Beta 511 C/T ve SOCS1-1478 CA/DEL gen polimorfizmi ile mide adenokarsinomu sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığının ortaya konulması hedeflendi.

İL-1 Beta 511 C/T gen polimorfizmi ile mide kanseri ilişkisi; bu çalışmaya mide adenokarsinomu olan 100 hasta (hasta grubu) ve gastriti olan 100 hasta (kontrol grubu) olmak üzere toplam 200 hasta dahil edildi. Çalışmaya giren hastaların 59 tanesinde (hasta grubunda 13, kontrol grubunda 46 adet) DNA izole edilemediğinden dolayı İL-1 Beta 511 genotip analizi yapılamadı. Genotip ve allel sıklığı dağılımına yönelik tüm istatistiksel analizler kalan 141 hasta üzerinden yapıldı.

Kontrol grubunda yaş ortalaması hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (37.0 v.s 62.9, $p=0.001$). Bunun nedeni mide kanserinin yaşlı kişilerde daha sık görülmesi olabilir. Bu çalışmada genetik faktörler araştırıldığı için yaş farkının sonuçları etkilemeyeceği düşünüldü. Erkek/kadın ve HP (+)'liği oranı ise her iki grupta da benzerdi.

Mide kanseri ve gastrit grupları İL-1 Beta-511 gen polimorfizminin sıklığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ek olarak alt grup analizinde HP (+) veya (-) olmasında gen polimorfizminin sıklığı ile ilişkisi saptanmadı. Mide kanserinin histopatolojik alt tiplerine göre gen polimorfizminin sıklığı araştırıldığında ise intestinal tipte adenokarsinomlarda, diffüz tipe göre daha fazla İL-1Beta T/T genotip polimorfizmi görülmesine karşın bu fark istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmadı (T/T genotipi %24.3 v.s %13, $p=0.06$).

İlk kez 2000 yılında El Omer ve ark. yaptıkları çalışmada; Polonya ve İskoçya halkında 429 kişilik mide kanseri grubunda 366 kişilik kontrol grubuna göre İL-1beta 31C genotip polimorfizm sıklığını daha fazla bulmuşlardır (51). Machado ve ark 2001 yılında; Portekiz'de 152 mide kanseri ve 220 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, HP durumundan bağımsız olarak İL-1beta 511 T taşıyıcılığının mide kanserinde daha sık olduğunu göstermişlerdir (mide kanseri: %67 v.s kontrol: %53 $p<0.05$) (104).

Figueiredo ve ark 2002 senesinde HP (+) 222 mide kanseri ve 221 kronik gastrit hastasını karşılaştırdıkları çalışmada, İL-1beta 511 polimorfizm sıklığını mide kanserinde daha fazla bulmuşlardır (T/T ve T/C: mide kanseri %69 v.s gastrit %55) (105).

El Omer ve ark 2003 yılında batı ülkelerinde yaptıkları çalışmada; İL-1beta polimorfizmi ile değişik anatomik lokalizasyondaki mide kanserleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve kardiası lokalizasyonlu mide kanserleri ile İL-1beta polimorfizmi sıklığı arasında ilişki saptamışlardır. Araştırmacılar bu durumun HP enfeksiyonuna sekonder gelişen atrofik gastrit ve hipoklorhidri'ye bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (106).

Çin'de İL-1beta 511 polimorfizm sıklığı ile mide kanseri ilişkili bulunmuş ancak Asya'da yapılan çalışmaların hiç birisinde HP durumu belirtilmemiştir (107).

İlk kez 2005'te İL-1beta 511 polimorfizmi ile HP (-) mide kanseri ilişkili bulunmuştur. Ruzzo ve ark. İtalyan toplumunda yaptıkları çalışmada; HP (-)'lerde İL-1 beta polimorfizmi ile intestinal tipte mide kanseri arasında ilişki saptamışlardır. Araştırmacılar HP (-) mide kanseri olan kişilerde diyete bağlı faktörler ve genetik faktörlerin önemli rol rolü olduğunu öne sürmüşlerdir (108).

Batı ülkelerinden yayınlanmış toplam 35 çalışmanın tartışıldığı meta-analizde; kardiası mide kanseri ile İL-1beta 511T/T polimorfizmi ilişkili bulunmuştur (109).

İlk kez Türk popülasyonunda İL-1 beta 511 C/T polimorfizmi ile mide kanseri ilişkisi 2008'de çalışılmıştır. Bu çalışmada Erzin ve ark. HP (+) 30 peptik ülser (PU), 30 non-ülser dispepsi (NUD) ve 33 mide kanseri (MK) hastasında İL-1beta 511 C/T polimorfizm sıklığını araştırmışlar ve sonuç olarak 2 PU (%6.7), 4 NUD (%13.3) ve 8 MK (%24.2) hastasında İL-1beta 511 T/T polimorfizmi saptamışlardır (52) ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel bir anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu çalışmada vaka sayısının az olması, HP(-) mide kanseri vakalarının çalışmaya alınmamış olması ve mide kanseri histopatolojik tiplerine göre alt grup analizinin yapılmamış olması çalışmanın zayıf noktalarıdır.

Bizim çalışmamızda ise İL-1beta 511 polimorfizm sıklığı ile mide kanseri veya gastrit arasında ilişki saptanmamıştır. Alt grup analizlerinde ise HP durumunun genotip polimorfizmi ile ilişkisi bulunmamıştır. Bizim sonuçlarımız; Umman, Japonya ve batı Avrupa ülkelerinden yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu çıkmıştır.

Çalışmamızda; İL-1 beta 511 T/T polimorfizminin intestinal tip mide kanserindeki sıklığı %24.4 bulunurken bu oran diffüz tipte %13 olarak gerçekleşmiştir. Benzer sonuçlar İtalyan popülasyonunda da saptanmıştır.

Bizim çalışmamız; Türkiye'den yapılan İL-1beta polimorfizm sıklığı ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran ikinci çalışmadır. Erzin ve ark. yaptıkları çalışmada 33 mide kanseri çalışmaya alınırken bizim çalışmamızda toplam 87 mide kanserinde İL-1beta 511 polimorfizmi incelenmiştir. Ancak her iki çalışmada da genotip polimorfizmi ile mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum vaka sayısının az olmasından

kaynaklanabileceği gibi, Türk popülasyonunda mide kanseri patogenezinde bu polimorfizmin rolü olmadığını da gösteriyor olabilir.

Parietal hücre yüzeyinde bulunan İL-1 reseptörü; mide mukozasından prostaglandin salgılanmasına ve mide asidi salgısının inhibisyonuna aracılık etmektedir. HP enfeksiyonu İL-1 beta reseptörünü up-regülasyona uğratarak aktif hale getirmektedir. Bu durumun sonucunda parietal hücrelerden asit salgısı inhibe olmakta ve atrofik gastrit gelişmektedir. Atrofik gastrit mide kanseri gelişiminin ilk aşamalarından birisidir ancak her HP enfeksiyonu sonucunda atrofik gastrit gelişmemekte ve ayrıca atrofik gastrit gelişen kişilerinde çok az bir kısmında mide kanseri gelişmektedir. Diğer taraftan HP enfeksiyonu olmayan kişilerde de atrofik gastrit ve mide kanseri gelişebilmektedir. Bu durumdan genetik faktörler, çevresel faktörler ve diyet sorumlu olabilir.

İL-1 beta polimorfizminin mide kanseri gelişme riskini arttırdığı bazı ülkelerde gösterilmişken diğer ülkelerden yapılan çalışmalarda bir ilişki bulunamamıştır. İL-1 beta polimorfizminin hangi moleküler yollar aracılığı ile mide kanserine yol açtığı bilinmemektedir. Mide kanseri gelişiminde İL-1 beta polimorfizminin yanısıra başka polimorfizmlerin de rol oynaması muhtemeldir (110).

SOCS1-1478 CA/DEL gen polimorfizmi ile mide kanseri ilişkisi; mide kanser ile SOCS-1 gen polimorfizm ilişkisi daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmanın özelliği literatürde mide kanserinde SOCS-1 gen polimorfizmini araştıran ilk çalışma olmasıdır.

Çalışmamıza 100 mide adenokarsinomu hastası (hasta grubu) ve kontrol grubunu oluşturan 90 kişi olmak üzere toplam 190 denek dahil edildi. Çalışmaya giren hastaların 23 tanesinde (hasta grubunda 22, kontrol grubunda 1 adet) DNA izole edilemediğinden dolayı SOCS1-1478 genotip analizi yapılamadı. Genotip ve allel sıklığı dağılımına yönelik tüm istatistiksel analizler kalan 167 hasta üzerinden yapıldı.

Kontrol grubunda yaş ortalaması hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (37'e karşılık 62.9, $p=0.001$). Bunun nedeni mide kanserinin yaşlı kişilerde daha sık görülmesi olabilir. Bu çalışmada genetik faktörler araştırıldığı için yaş farkının sonuçları etkilemeyeceği düşünüldü. Erkek/kadın oranı her iki grupta benzerdi.

Tüm mide kanseri ve kontrol grupları SOCS1-1478 gen polimorfizmi sıklığı açısından karşılaştırıldığında, genotip dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İntestinal tip adenokarsinomlar diffüz tip ile polimorfizm sıklığı açısından karşılaştırıldığında da her hangi bir fark saptanmadı.

Mide kanseri patogenezinde İL-6 artması ve İNF- γ düşmesinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. İn vitro SCOS-1'in; İL-6, İNF-gamma, İL-12 ve İL-4 gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen farklı sinyal ileti yollarını inhibe edebildiği gösterilmiştir. Mide kanserinde, İL-6'nın kontrole göre belirgin derece arttığı gösterilmiştir (102). Yamaoka ve ark. yaptıkları çalışmada HP (+) kimselerde İL-6 mRNA ekspresyonunu HP (-) kişilere göre daha fazla saptamışlardır (101). Bu nedenle İL-6'nın mide kanseri gelişmesinde önemli bir rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. İL-6'nın mide kanserindeki artışı SOCS-1'in inaktif hale gelmesinden kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalarda mide kanserinde SOCS-1 ekspresyonu düşük bulunmuş ve SOCS-1 azalmasının gen hipermetilasyonu sonucunda olduğu rapor edilmiştir (103)

Mide kanserinde SCOS-1 gen ekspresyonunun azalması hipermetilasyon dışında gen silinmeleri, mutasyonları ya da polimorfizmlerine bağlı olabilir. Mide kanserinde şimdiye kadar SOCS polimorfizmi çalışılmamıştır.

SOCS1'in İNF- γ reseptörüne de direkt olarak bağlanabildiği ve böylece çok düşük düzeylerdeki SOCS1 ekspresyonlarında dahi İNF- γ sinyalini baskılayabildiği rapor edilmiştir (58,59). Bu durum; İNF- γ regülasyonunun SOCS1 tarafından düzenlendiği ve kontrolsüz İNF- γ aktivitesinin letal fenotipin gelişmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. HP(+) mide kanseri hastalarında İNF- γ mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (111). Yapılan çalışmalarda SOCS-1'in STAT ve JAK yolları aracılığı ile İL-6 ve İNF- γ regülasyonunu sağladığı gösterilmiştir (82,102).

Çalışmamızda mide kanserinde SOCS-1 polimorfizminin rolü olabileceğini düşündük. SOCS1-1478 CA/DEL polimorfizmi şimdiye kadar sadece Japon halkında çalışılmış olup bu çalışmada erişkin SOCS1-1478 CA/DEL heterozigot astım hastalarında kontrole göre anlamlı bir şekilde daha sık bulunmuştur (sırasıyla %19 vs %13) (112). Bizim çalışmamızda; mide kanseri hastalarında kontrol grubuna göre SOCS1-1478 CA/DEL polimorfizmi daha sık bulunmasına rağmen (sırayla %48.7 vs %45) bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Japonya ve Türkiye'de çalışılan SOCS1-1478 polimorfizmi, iki kontrol grupları arasında ciddi farklılık göstermektedir. Türkiye'de SOCS1-1478 CA/CA: %41.5, CA/DEL: %45 ve DEL/DEL: %13.5 iken Japonya'da CA/CA: %86, CA/DEL: %13 ve DEL/DEL: %1'dir. Bu fark bizim Japon halkından genetik olarak farklı olduğumuzdan kaynaklanıyor olabilir.

SOCS-1'in mide kanserinde ekspresyonunun azalmış olduğu gösterilmiş olup muhtemelen bu durum SOCS-1 polimorfizmine bağlı olarak meydana gelmektedir. Çalışmamızda mide kanseri ile SOCS1-1478 CA/DEL polimorfizmi arasında ilişki

saptayamamış olmamız hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceği gibi SOCS1 1478 CA/DEL dışında başka bir SOCS polimorfizmi (-5635-C/T, 5485-G/A, 5162G/A, 820-G/T, 1125-G/C, 1656-A/G, 5388-C/T ve 3969-C/T) ile de ilişkili olabilir.

Sonuç olarak; Bu çalışmada Türk popülasyonda İL-1 beta polimorfizmi ile mide kanseri arasında ilişki saptanmadı. İntestinal tipte mide adenokarsinomu ile İL-1 beta polimorfizmi arasında ise istatistiksel anlamlılığa yaklaşan ilişki bulundu. SOCS1-1478 polimorfizmi ile mide kanseri arasında da her hangi bir ilişki bulunmadı. Bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için Türkiye'den daha geniş vaka sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

- (1) Prof. Dr. Şuayib Yalçın ve arkş. 2. Tıbbı Onkoloji Kongresi Mart 2008 Antalya, sözel sonum.
- (2) Lauren R. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: An attempt at a histoclinical classification. *Açta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
- (3) Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1995;333:32-41
- (4) Crawford JM. Gastric carcinoma. in: Cotran RS, Kumar V. Collins T, eds. *Cotran: Robbins pathologic basis of disease*. 6. th ed. WB Saunders: Philadelphia, 1999:798-802.
- (5) Correa P. Clinical implications of recent development in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin Oncol* 1985;12:2-10
- (6) Ghandur-Mnaimneh L, Paz J, Roldan E, et al. Dysplasia of non- metaplastic gastric mucosa. A proposal for its classification and its possible relationship to diffuse type gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1988;12:96-114.
- (7) Lauren P, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Cancer* 1993;71 ;2926-2933
- (8) Axon A. Review article: gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl. 4):83-88.
- (9) Devesa SS B ot W J. Fraumeni Jr. J F. Changing patterns in the incidence oesophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-2053.
- (10) Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Pena AS, Pals G, van Kamp G, Kurz-Pohlman E, et al: *Helicobacter pylori* serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2S: 433-37, 1993.
- (11) Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pera AJ et al Long term sequelae of *H.Pylori* gastritis. *Lancet* 345:1525-1528.
- (12) Landis SH.Murray T.Bolden S,Wingo PA: Cancer statistics,*Cancer J Clin* 1999.49:78-80.
- (13) Horm J Asire A, Young J ve ark: SEER Program: Cancer incidence and mortality in the United States 1973-1981. NIH Puplication. 85-1837. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1984.
- (14) Kono S, Hiroto T:Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes Control* 1996.7: 41-55
- (15) Demirer TJ. F.Uzunlifoğlu O, Küçük O. Diet and Stomach cancer incidence.A case-control study in Turkey.*Cancer Inst.*1990;65:2344-48.

- (16) Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E et al: Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;72:565-573
- (17) Ye W, Ekstrom A, Hasson L, et al. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J Cancer* 2000; 83:223.
- (18) Allum WH, Powell DJ, Mc Conkey CC, et al. Gastric Cancer: a 25 year- review. *Br J Surg* 1989;76: 535-540
- (19) Tarblil NJ, Gelber RD, Weinstein HJ. sex differences in second cancer after Hodgkin's disease in childhood. *Lancet* 1993, 341 :1428-1430
- (20) Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1350-55
- (21) Wagner S, Beil W, Westermann J et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1997.113:1836-1847
- (22) Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandessteen, D.P., Chang, Y., Vogelman, J.H., Orentreich, N., and Sibley, R.K. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 325: 1127, 1991.
- (23) Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CagA +Helicobacter pylori strains. *Lab Invest* 1995.71:1237-1241
- (24) Rokkas T, Felipe M, Salden G: Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 32:1110,1991.
- (25) Rokkas T, Felipe M, Salden G: Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 32:1110,1991.
- (26) Di Gergorio C, Morandi P, Fante R et al. Gastric dysplasia: A follow-up study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1714.
- (27) Kamiye T, Morishita T, Asakura H et al. long term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric produced carcinoma. *Cancer* 1982; 50:2492.
- (28) Viste A, Bjornestad E, Ophelim P et al. Risk of gastric cancer following gastric operation for benign disease: A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 1989; 2(8505): 502.
- (29) Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET et al. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995,60:642-644

- (30) Wong BC, Lam SK, Wong WM ve ark. China Gastric Cancer Study Group: Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291:187.
- (31) Uemura N, Mukai T, Okamoto S ve ark. effect of helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6: 639.
- (32) Lauren R: The two type histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma: An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 768:101
- (33) Dinarello CA. Biology of interleukin 1. *FASEB J*. 1988 Feb;2(2):108-15.
- (34) Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood*. 1991 15;77(8):1627-1652.
- (35) Di Giovine FS, Takhs E, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism at -511' in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet*. 1992 Sep;1(6):450.
- (36) Buchs N, di Giovine FS, Silvestri T, Vannier E, Duff GW, Miossec P. IL-1B and IL-1Ra gene polymorphisms and disease severity in rheumatoid arthritis: interaction with their plasma levels. *Genes Immun*. 2001 Jun;2(4):222-8.
- (37) Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med*. 1993 Jan 14;328(2):106-13.
- (38) Hall SK, Perregaux DG, Gabel CA, Woodworth T, Durham LK, Huizinga TW, Breedveld FC, Seymour AB. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6):1976-83.
- (39) Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, Mucci SF, Rich A, Wolff SM, Dinarello CA. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl cad Sci U S A*. 1984 Dec;81(24):7907-11.
- (40) Clark BD, Collins KL, Gandy MS, Webb AC, Auron PE. Genomic sequence for human prointerleukin 1 beta: possible evolution from a reverse transcribed prointerleukin-1alpha gene. *Nucleic Acids Res*. 1986 Oct 24;14(20):7897-914.
- (41) Furutani Y, Notake M, Fukui T, Ohue M, Nomura H, Yamada M, Nakamura S. Complete nucleotide sequence of the gene for human interleukin 1 alpha. *Nucleic Acids Res*. 1986 Apr 25;14(8):3167-79.
- (42) Sims JE, March CJ, Cosman D, Widmer MB, MacDonald HR, McMahan CJ, Grubin CE, Wignall JM, Jackson JL, Call SM, et al. cDNA expression cloning of the IL-1

- receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*. 1988 Jul 29;241(4865):585-9.
- (43) Webb AC, Collins KL, Auron PE, Eddy RL, Nakai H, Byers MG, Haley LL, Henry WM, Shows TB. Interleukin-1 gene (IL1) assigned to long arm of human chromosome 2. *Lymphokine Res*. 1986 Spring;5(2):77-85.
- (44) Lafage M, Maroc N, Dubreuil P, de Waal Malefijt R, Pebusque MJ, Carcassonne Y, Mannoni P. The human interleukin-1 alpha gene is located on the long arm of chromosome 2 at band q13. *Blood*. 1989 Jan;73(1):104-7.
- (45) Copeland NG, Silan CM, Kingsley DM, Jenkins NA, Cannizzaro LA, Croce CM, Huebner K, Sims JE. Chromosomal location of murine and human IL-1 receptor genes. *Genomics*. 1991 Jan;9(1):44-50
- (46) McMahan CJ, Slack JL, Mosley B, Cosman D, Lupton SD, Brunton LL, Grubin CE, Wignall JM, Jenkins NA, Brannan CI, et al. A novel IL-1 receptor, cloned from B cells by mammalian expression, is expressed in many cell types. *EMBO J*. 1991 Oct;10(10):2821-32
- (47) Sims JE, Painter SL, Gow IR. Genomic organization of the type I and type II IL-1 receptors. *Cytokine*. 1995 Aug;7(6):483-90.
- (48) Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics*. 1994 Jan 15;19(2):382-4.
- (49) Dale M, Hammond DW, Cox A, Nicklin MJ. The human gene encoding the interleukin-1 receptor accessory protein (IL1RAP) maps to chromosome 3q28 by fluorescence in situ hybridization and radiation hybrid mapping. *Genomics*. 1998 Jan 15;47(2):325-6.
- (50) El-omer EM, Kodama T, Kikuvhi S ve ark. Effect of interleukin-1 polymorphism on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*; 2002;123:1793-803
- (51) El-omer EM, Corrington M, Chow WH ve ark. İnterleukin-1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
- (52) Erzin Y, Koksal V, Altun S ve ark. Role of interleukin 1 beta gene and İL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in clinical outcomes in HP-positive Turkish patients with dyspepsia. *J Gastroenterol* 2008; 43:705-710.
- (53) Celik Y, Daglı U, Kilic MY ve ark. Cytokine gene polymorphism in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J gastroenterol*. 2006;41(5):559-65.
- (54) Calo V, Migliavacca M, Bazan V, et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003;197:157-68.

- (55) Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis. *J Clin Invest* 2002;109:1139-42
- (56) Greenhalgh CJ, Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling and regulation of growth hormone action. *Growth Horm IGF Res* 2004;14:200-6.
- (57) Yasukawa H, Misawa H, Sakamoto H, et al. The JAKbinding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop. *Embo J* 1999;18:1309-20.
- (58) Fenner JE, Starr R, Cornish AL, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity. *Nat Immunol* 2006;7:33-9.
- (59) Qing Y, Costa-Pereira AP, Watling D, Stark GR. Role of tyrosine 441 of interferon-gamma receptor subunit 1 in SOCS-1-mediated attenuation of STAT1 activation. *J Biol Chem* 2005;280:1849-53.
- (60) Tan JC, Rabkin R. Suppressors of cytokine signaling in health and disease. *Pediatr Nephrol* 2005;20:567-75.
- (61) Dalpke AH, Opper S, Zimmermann S, Heeg K. Suppressors of cytokine signaling (SOCS)-1 and SOCS-3 are induced by CpG-DNA and modulate cytokine responses in APCs. *J Immunol* 2001;166:7082-9.
- (62) Kawazoe Y, Naka T, Fujimoto M, et al. Signal transducer and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor 1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) inhibits insulin signal transduction pathway through modulating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) phosphorylation. *J Exp Med* 2001;193:263-9
- (63) Stoiber D, Kovarik P, Cohney S, Johnston JA, Steinlein P, Decker T. Lipopolysaccharide induces in macrophages the synthesis of the suppressor of cytokine signaling 3 and suppresses signal transduction in response to the activating factor IFN-gamma. *J Immunol* 1999;163:2640-7.
- (64) Naka T, Tsutsui H, Fujimoto M, et al. SOCS-1/SSI-1-deficient NKT cells participate in severe hepatitis through dysregulated cross-talk inhibition of IFN-gamma and IL-4 signaling in vivo. *Immunity* 2001;14:535-45.
- (65) Marine JC, Topham DJ, McKay C, et al. SOCS1 deficiency causes a lymphocyte-dependent perinatal lethality. *Cell* 1999;98:609-16.
- (66) Favre H, Benhamou A, Finidori J, Kelly PA, Ederly M. Dual effects of suppressor of cytokine signaling (SOCS-2) on growth hormone signal transduction. *FEBS Lett* 1999;453:63-6.
- (67) Woelfle J, Billiard J, Rotwein P. Acute control of insulin like growth factor-I gene transcription by growth hormone through Stat5b. *J Biol Chem* 2003;278:22696-702.

- (68) Greenhalgh CJ, Metcalf D, Thaus AL, et al. Biological evidence that SOCS-2 can act either as an enhancer or suppressor of growth hormone signaling. *J Biol Chem* 2002;277:40181-4.
- (69) Greenhalgh CJ, Bertolino P, Asa SL, et al. Growth enhancement in suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS-2)-deficient mice is dependent on signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b). *Mol Endocrinol* 2002;16:1394-406.
- (70) Dey BR, Spence SL, Nissley P, Furlanetto RW. Interaction of human suppressor of cytokine signaling (SOCS)-2 with the insulin-like growth factor-I receptor. *J Biol Chem* 1998;273:24095-101.
- (71) Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, et al. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells* 1999;4:339-51.
- (72) Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:454-65.
- (73) Marine JC, McKay C, Wang D, et al. SOCS3 is essential in the regulation of fetal liver erythropoiesis. *Cell* 1999;98:617-27.
- (74) Yasukawa H, Ohishi M, Mori H, et al. IL-6 induces an anti-inflammatory response in the absence of SOCS3 in macrophages. *Nat Immunol* 2003;4:551-6.
- (75) Croker BA, Krebs DL, Zhang JG, et al. SOCS3 negatively regulates IL-6 signaling in vivo. *Nat Immunol* 2003;4:540-5.
- (76) Fenner JE, Starr R, Cornish AL, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity. *Nat Immunol* 2006;7:33-9.
- (77) Matsumoto A, Seki Y, Kubo M, et al. Suppression of STAT5 functions in liver, mammary glands, and T cells in cytokine-inducible SH2-containing protein 1 transgenic mice. *Mol Cell Biol* 1999;19:6396-407.
- (78) Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends Immunol* 2003;24:659-66.
- (79) Flodstrom M, Maday A, Balakrishna D, Cleary MM, Yoshimura A, Sarvetnick N. Target cell defense prevents the development of diabetes after viral infection. *Nat Immunol* 2002;3:373-82
- (80) Yasukawa H, Yajima T, Duplain H, et al. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *J Clin Invest* 2003;111:469-78.

- (81) Bullen DV, Hansen DS, Siomos MA, Schofield L, Alexander WS, Handman E. The lack of suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS1) protects mice from the development of cerebral malaria caused by *Plasmodium berghei* ANKA. *Parasite Immunol* 2003;25:113-8.
- (82) Zimmermann S, Murray PJ, Heeg K, Dalpke AH. Induction of suppressor of cytokine signaling-1 by *Toxoplasma gondii* contributes to immune evasion in macrophages by blocking IFN-gamma signaling. *J Immunol* 2006;176:1840-7.
- (83) Catlett-Falcone R, Dalton WS, Jove R. STAT proteins as novel targets for cancer therapy. Signal transducer and activator of transcription. *Curr Opin Oncol* 1999;11:490-6.
- (84) Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R. STATs in oncogenesis. *Oncogene* 2000;19:2474-88.
- (85) Coffey PJ, Koenderman L, de Groot RP. The role of STATs in myeloid differentiation and leukemia. *Oncogene* 2000;19:2511-22.
- (86) Lin TS, Mahajan S, Frank DA. STAT signaling in the pathogenesis and treatment of leukemias. *Oncogene* 2000;19:2496-504.
- (87) Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, et al. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001;28:29-35.
- (88) Galm O, Yoshikawa H, Esteller M, Osieka R, Herman JG SOCS-1, a negative regulator of cytokine signaling, is frequently silenced by methylation in multiple myeloma. *Blood* 2003;101:2784-8.
- (89) Sakamoto H, Kinjyo I, Yoshimura A. The janus kinase inhibitor, Jab/SOCS-1, is an interferon-gamma inducible gene and determines the sensitivity to interferons. *Leuk Lymphoma* 2000;38:49-58.
- (90) Sakai I, Takeuchi K, Yamauchi H, Narumi H, Fujita S Constitutive expression of SOCS3 confers resistance to IFN-alpha in chronic myelogenous leukemia cells. *Blood* 2002;100:2926-31.
- (91) Weniger MA, Melzner I, Menz CK, et al. Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical Hodgkin lymphoma are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation. *Oncogene* 2006;25:2679-84.
- (92) Melzner I, Weniger MA, Bucur AJ, et al. Biallelic deletion within 16p13.13 including SOCS-1 in Karpas1106P mediastinal B-cell lymphoma line is associated with delayed degradation of JAK2 protein. *Int J Cancer* 2006;118:1941-4.
- (93) Egan PJ, Lawlor KE, Alexander WS, Wicks IP. Suppressor of cytokine signaling-1 regulates acute inflammatory arthritis and T cell activation. *J Clin Invest* 2003;111:915-24.

- (94) Ivashkiv LB, Tassiulas I. Can SOCS make arthritis better? *J Clin Invest* 2003;111:795-7.
- (95) Yamana J, Yamamura M, Okamoto A, et al. Resistance to IL-10 inhibition of interferon gamma production and expression of suppressor of cytokine signaling 1 in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:567-77.
- (96) De Hooge AS, van de Loo FA, et al. Local activation of STAT-1 and STAT-3 in the inflamed synovium during zymosan-induced arthritis: exacerbation of joint inflammation in STAT-1 gene-knockout mice. *Arthritis Rheum* 2004;50:2014-23.
- (97) Flowers LO, Subramaniam PS, Johnson HM. A SOCS-1 peptide mimetic inhibits both constitutive and IL-6 induced activation of STAT3 in prostate cancer cells. *Oncogene* 2005;24:2114-20.
- (98) Mujtaba MG, Flowers LO, Patel CB, Patel RA, Haider MI, Johnson HM. Treatment of mice with the suppressor of cytokine signaling-1 mimetic peptide, tyrosine kinase inhibitor peptide, prevents development of the acute form of experimental allergic encephalomyelitis and induces stable remission in the chronic relapsing/remitting form. *J Immunol* 2005;175:5077-86.
- (99) Frobose H, Ronn SG, Heding PE, et al. Suppressor of cytokine Signaling-3 inhibits interleukin-1 signaling by targeting the TRAF-6/TAK1 complex. *Mol Endocrinol* 2006;20:1587-96.
- (100) Yang R, Yang X, Zhang Z, et al. Single-walled carbon nanotubes-mediated in vivo and in vitro delivery of siRNA into antigen-presenting cells. *Gene Ther* 2006;13: 1714-23.
- (101) Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J (1996) Helicobacter pylori cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 110: 1744–1752
- (102) Kabir S, Daar GA (1995) Serum levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in patients with gastric carcinoma. *Cancer Lett* 95: 207–212
- (103) To KF, Chan MW, Leung WK, Ng EK, Yu J, Bai AH, Lo AW, Chu SH, Tong JH, Lo KW, Sung JJ, Chan FK. Constitutional activation of IL-6-mediated JAK/STAT pathway through hypermethylation of SOCS-1 in human gastric cancer cell line. *Br J Cancer*. 2004 Oct 4;91(7):1335-41.
- (104) Machado JC, Pharoah P, Sousa S et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; 121: 823–829.

- (105) Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680–1687.
- (106) El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124: 1193–1200
- (107) He X, Jiang L, Fu B, Zhang X. Relationship between interleukin-1B and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82: 685–688.
- (108) A. Ruzzo, F. Graziano, F. Pizzagalli, D. Santini, V. Battistelli, S. Panunzi, E. Canestrari, V. Catalano, B. Humar, R. Ficarelli, I. Bearzi, S. Cascinu, N. Naldi, E. Testa & M. Magnani. Interleukin 1B gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in Helicobacter pylorinegative gastric cancer of intestinal and diffuse histotype *Annals of Oncology*. 2005; 16: 887–892.
- (109) M. Constanza Camargo, Robertino Mera, Pelayo Correa, Richard M. Peek, Jr., Elizabeth T.H. Fontham, Karen J. Goodman, M. Blanca Piazuelo, Liviu Sicinschi, Jovanny Zabaleta, and Barbara G. Schneider Interleukin-1B and Interleukin-1 Receptor Antagonist A Meta-analysis, Gene Polymorphisms and Gastric Cancer: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(9) 1674-1687
- (110) E M El-Omer. The importance of interleukin-1 beta in helicobacter pylori associated disease. *Leading article. Gut* 2001; 48:743-747.
- (111) Wang SK, Zhu HF, He BS, Zhang ZY, Chen ZT, Wang ZZ, Wu GL. HP(+) mide kanser hastalarda interferon gamma mRNA ekspresyonu azaldığını gösterilmiştir. *World J Gastroenterol*. 2007 Jun 7;13(21):2923-31.
- (112) Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Yoshikawa M, Moriyama H, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007 Apr;36(4):491-6.