

A tumorspecifikus szöveti ABO-vércsoport-antigénekről

Baranyay Ferenc dr.

Közzétételmet
Prof. Dr. Fischer János emlékének ajánlom

A tumorspecifikus vércsoportantigénekről

Karl Landsteiner 120 éve a Bécsi Orvosegyetem Patológiai Intézetében munkatársai vérével allohemagglutinációval vizsgálva elkülönítette az ABO-vércsoportokat [1]. Eredetileg Landsteiner a vércsoportokat A, B, C betűkkel jelölte, mivel azonban a C-nek jelölt vércsoport antigént nem tartalmazott, elnevezte O-nak, a német 'nélkül' (ohne) szóra utalva. Felfedezésével lehetővé tette a biztonságos transfúziót, amiért 1930-ban Nobel-díjat kapott. A Nemzetközi Vértanszfúziós Társaság jelentése szerint 2019 augusztusáig 38 nagy humán vércsoport-antigén-rendszert és több mint 300 antigént azonosítottak (ABO, MNS, P, Rh, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy, Kidd stb., Human blood group systems, Wikipedia [2]). Epidemiológiai vizsgálatok arra utalnak, hogy az AB- vagy B-vércsoportúaknál a pancreas- és a gyomorrák gyakrabban fordul elő, mint az O-vércsoportúaknál. Az A-vércsoport és a gyomorrák összefüggése régebb óta ismert. Ezek háttérmechanizmusa nem tisztázott [3, 4]. Landsteiner születésének 100. és halálának 20. évfordulójára az *Orvosi Hetilap*ban jelentek meg megemlékezések [5–7]. 1980-ban *Rex-Kiss* [8] a vércsoportkutatás rövid történetét foglalta össze, melyben részletesen ismerteti a vércsoport-szerológia addigi eredményeit. Kitér mint új észleletekre a növényi kivonatokból, magokból származó fitohemagglutininekre, az éticsiga fehérjemirigyében előforduló, antitest jellegű anyagokra. Ezen vegyületeknél, mivel sejtfelszíni szénhidrátokat ismernek fel, a felismerésben betöltött szerepük miatt is a hemagglutinin megjelölést a „lectin” elnevezés váltotta fel: ez a latin „legere” igéből származik, ami a lektinproteinek „válogatni” vagy „választani” szerepére utal [9].

Lektineknek nevezzük azon makromolekulákat, melyek a különböző láncvégi, illetve láncközi monoszaharidokat felismerni és azokhoz nem kovalens módon kötődni képesek, és legalább két kötőhellyel rendelkeznek [10]. Az első lektin, a *Ricinus communis* agglutinin (RCA) felfedezése *Stillmark* (1888) nevéhez fűződik, aki azt észlelte, hogy a ricinusnövény magjának kivonata agglutinálni képes az emberi vörösvértesteket [11]. Kiderült, hogy az RCA béta-D-galaktózhoz kötődik, nem vércsoport-specifikus. Fitohemagglutinin lektinnel hu-

mán leukocyták mitosisindukcióját, blastos transzformációját *Nowell* észlelte 1960-ban [12]. Szintén lektinnel (wheat germ agglutinin) igazolták, hogy a módosult sejtfelszíni glikoziláció az onkogén-transzformáció alapvető jellegzetessége [13]. Számos lektin rendelkezik vércsoportantigén-specifitással (1. ábra).

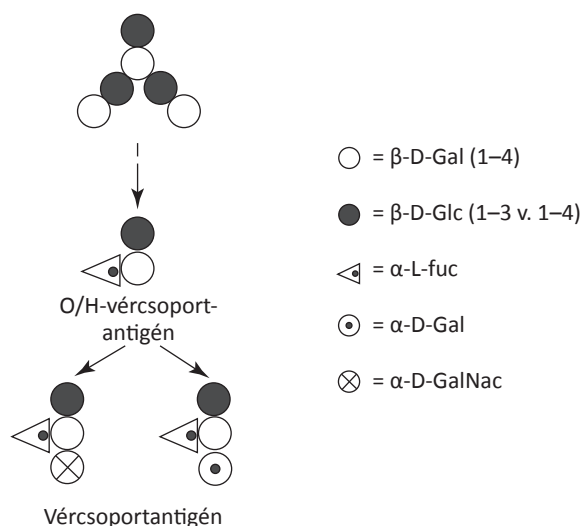
A O-vércsoportot a H-antigén szinonimájaként használják, mely az O-antigénnel biokémiailag megegyező szerkezetű, és a Bombay-vércsoport-fentípussal kapcsolatban fedezték fel. A bakteriális antigének és a humán vércsoportok kémiai szerkezetének egyre mélyebb megismerése vezetett el az 1960-as években ahhoz a felismeréshez, hogy a bakteriális antigének és a vércsoportantigének között igen nagy fokú a hasonlóság. Az ABH- és a Lewis-vércsoport-anyagok oligoszaharid-láncainak alaplánc nagyfokú hasonlóságot mutat a *Diplococcus pneumoniae* XIV-es antigénjének tetraszaharid-struktúrájával [14]. Hogy miért képződik A-vércsoportú betegnél a szérumban anti-B-, B-vércsoportúaknál anti-A-

Lektin	Rövidítés	Cukor-specifitás	Vércsoport
<i>Ulex euroaeus</i> agglutinin	UEA-I	α -L-fuc	O/H
<i>Lotus tetragonolobus</i>	LTA	α -L-fuc	O/H
<i>Bandeiraea (Griffonia) simplicifolia</i>	BSA-I	α -D-Gal	B
<i>Dolichos biflorus</i>	DBA	α -D-GalNac	A
<i>Arachis hypogaea</i> (peanut agglutinin)	PNA	β -D-Gal(1-3)-D-GalNac	T (Thomsen-Friedenreich)
<i>Soybean (Glycine max)</i> agglutinin	SBA	α -D-Gal (1-3 v. 1-4) α -D-GalNac	T és prekurzor O/H
<i>Wheat germ agglutinin</i>	WGA	α -D-GlcNac	Nem ismert
<i>Lens culinaris</i>	LCA	α -D-Man	Nem ismert

1. ábra

Az alkalmazott lektinek elnevezése, cukor- és vércsoport-specifitása

α -L-fuc = alfa-L-fukóz; α -D-Gal = alfa-D-galaktóz; α -D-GalNac = N-acetil-alfa-D-galaktózamin; β -D-Gal(1-3)-D-GalNac = béta-D-galaktóz(1-3)-N-acetil-D-galaktózamin; α -D-Gal(1-3 v. 1-4)-D-GalNac = alfa-D-galaktóz(1-3 vagy 1-4)-N-acetil-alfa-D-galaktózamin; α -D-GlcNac = N-acetil-alfa-D-glükózamin; α -D-Man = alfa-D-mannóz



2. ábra

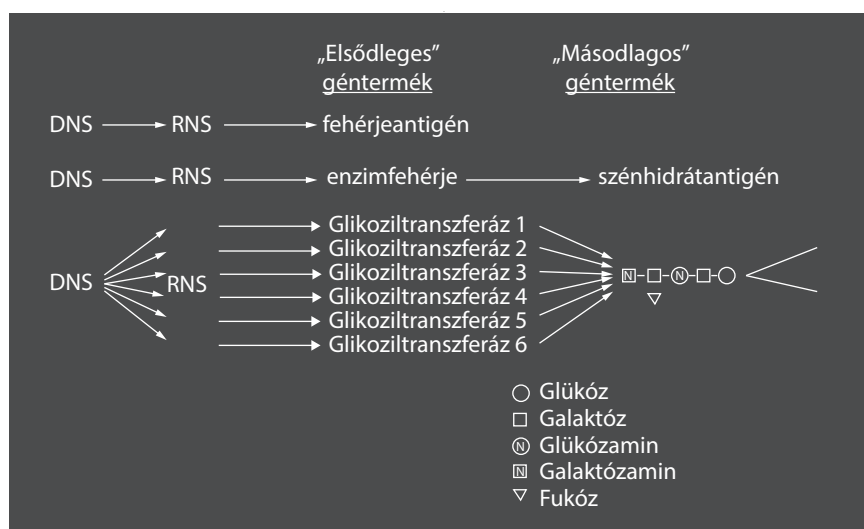
Az ABH-vércsoport-antigének sémás bioszintézise. Az elágazó laktózaminokat tartalmazó I-antigén a O/H-vércsoport-antigén előanyaga. A O/H-antigénhez hozzáadódó alfa-1-3-N-acetil-galaktózamin határozza meg az A-, míg az alfa-1-3-galaktóz hozzákapcsolódása a B-vércsoport-antigenitást

α -D-Gal = alfa-D-galaktóz; α -L-fuc = alfa-L-fukóz; α -D-GalNac = N-acetil-alfa-D-galaktózamin; β -D-Gal(1-4) = béta-D-galaktóz(1-4); β -D-Glc(1-3 v. 1-4) = béta-D-glükózamin(1-3 vagy 1-4)

O-vércsoportúakban anti-A- és anti-B-antitest, szintén főként a bélflórában lévő baktériumok tokjában lévő ABH-vércsoport-antigének elleni antitestes reakcióval magyarázható. Tisztázódott továbbá, hogy a vércsoport-antigének immundetermináns csoportjait a sejtmembrán glikolipid- és glikoprotein-molekulán lévő oligoszaharid-láncok terminális monoszaharid-egységei képezik [15]. A vércsoportantigének biokémiai szerkezetüket tekintve glikoproteinek és glikolipidek lehetnek, a glikoproteinek O-vagy N-glikoziláltak. Az O-glikozilált glikoproteinek a test védő, nyákos váladékaiban találhatók. A leggyakrabban az N-acetil-galaktózamin oxigénje (O-kötődés) kapcsolódik a szerin vagy treonin hidroxilcsoportjához. Fő cukorkomponense a galaktóz. A test szekretált fehérjéi 85%-ban O-glikoziláltak. Az N-glikozidos kötésnél a glikozidos hidroxilcsoport a leggyakrabban az aszparaginsav maradék amid-nitrogénjéhez kötődik. Az oligoszaharid-oldallánc magas mannóztartalmú, jelfelfogó, felismerésben részt vevő sejtfelszíni receptor-funkciókban vesz részt. A cukorkomponens a Golgi-ban adódik a peptidekhez, ami tisztán poszttranszlációs folyamat. Az oligoszaharidok dolikolhoz (lipid 'carrier') kapcsolódnak [16]. A 2. ábra az ABH-vércsoport-antigének sémás bioszintézisét mutatja. A vörösvértestek membránjaiban a vércsoportantigének jelentős hányada nem fehérjéhez, hanem lipidhez (ceramid) kötött formában van jelen. Az első, valóban tiszta ABH-glikoszfinolipidet vörösvértestmembránból csak 1968-ban sikerült izolálni először [17]. Az az észlelet, hogy vércsoportantigének előfordulhatnak ún. secretoros egyének legkülönbözőbb testváladékaiban (ovarialis cysta folyadékok-

ban, nyákokban, nyálban, könnyben, vizeletben stb.), valamint az, hogy egyes baktériumok – így például a korábbiakban már említett XIV-es pneumococcus tokfali antigénjei – az ABO- és Lewis-antigének nagyfokú hasonlatossága miatt nagy fokban megkönnyítette az ABH prekursor antigének (I és i) biokémiai feltárását [18]. A vörösvértest-fenotípus alapján a populáció mintegy 70%-ában secretoros Lewis a-b+, 25%-ában nem secretoros Lewis a+b-, 5%-ában Lewis a-b- található. A secretoros status a Lewis-gének kontrollja alatt áll [19]. Kémiaiailag jól definiált, emberi anyatejből származó vércsoportantigének glikoproteineiből izolált, ismert szerkezetű oligoszaharidokkal végzett hapténgátlásos reakciók mutattak rá arra, hogy a H és az A, B, illetve a Lewis-a, Lewis-b struktúrák között előanyag-végtermék viszony van [20]. Az elágazódó szerkezetű I-antigén az ősi, egyenes láncú i-antigénből szintetizálódik. Az i és I struktúrák a O/H antigén prekursorai, amely viszont az A és B antigének közös előanyaga [20]. Kiderült, hogy a Lewis-b-antigén fukozilációval a Lewis-a-ból képződik. Megjegyzendő, hogy a Lewis-vércsoport-antigének 70%-a fukozilált. Az is világossá vált, hogy a végálló monoszaharid-egységek lépésenként adódnak hozzá a megelőző struktúrákhoz. Ezt genetikailag meghatározott sorrend szerint glikoziltranszferázok végzik, melyek mint enzimfehérjék elsődleges géntermékek, azaz a DNS-ről közvetlenül íródnak át, egyéb fehérjeantigénekhez hasonlóan. A szénhidrátok egyébként általában gyenge antigének, a vércsoportantigénekkel ellentétben. A szénhidrátantigének másodlagos géntermékként szintetizálódnak (3. ábra).

A vércsoportantigén-kutatásban a specifikus kevert agglutináció felismerése és értelmezése igen jelentős előrelépést hozott. Wiener és Herman [21] észlelték, hogy a XIV-es típusú pneumococcus ellen termelődött antitest (lósérum) emberi vörösvértesteket agglutinál. Coombs feltételezte, hogy agglutináló antitestek akkor hoznak létre sejt-mikroorganizmus, sejt-sejt kapcsolódást, ha azonos, közös antigént hordoznak. Coombs és mtsai [22] tapasztalták először, hogy normál emberi hámsejtszuszpenzióban a hámsejteket a vércsoportantigén elleni savók agglutinálják. Ily módon igazolták, hogy a normálhámsejtek a vörösvértestek vércsoportantigénjével azonos, ún. izoantigént hordoznak, melyek bivalens antitestten keresztül specifikusan kapcsolódnak. Davidsohn [23] a specifikus kevert agglutináción alapuló vörösvérsejt-adszorpciós módszert alkalmazott az ABO-izoantigének hámsejtekben (metszeteken) történő kimutatására, mely SRCA (specific red cell adherence) teszt néven terjedt el. Köhler és Milstein [24] a szomatikus sejt-hibridizáció metodikáját alapul véve immunglobulinok genetikai térképezésére olyan módszert dolgozott ki, mellyel a legkülönbözőbb antigének, receptorok egyetlen immundeterminánsa ellen termeltethető egy izotípusú, azaz monoklonális antitest. Hibridomamódszerrel előállított számos monoklonális antitest áll rendelkezésre mind az ABH-, mind a Lewis-vércsoport-antigének el-



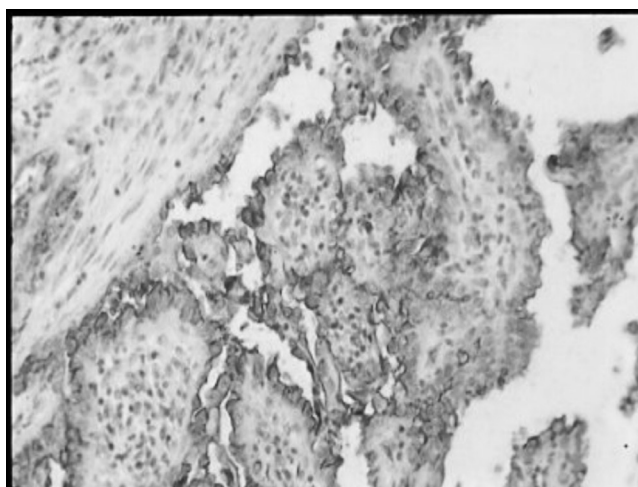
3. ábra

Egy fehérje- és egy szénhidrátantigén bioszintézisének sémás összehasonlítása. Szénhidrátantigénre példaként egy A-vércsoport, hexa-glikozil-ceramid szerepel. A 6 cukrot tartalmazó antigén bioszintéziséhez 6 különböző, genetikailag meghatározott, a prekursorstruktúrára nagy fokban specifikus enzim (glikoziltransferáz) szükséges. Ezek az enzimek egymástól távol eső kromoszómákon kódolódnak, és a neoplasztikus genetikai instabilitás miatt működési zavaruk, sorrendmódosulásuk könnyen bekövetkezhet

DNS = dezoxiribonukleinsav; RNS = ribonukleinsav

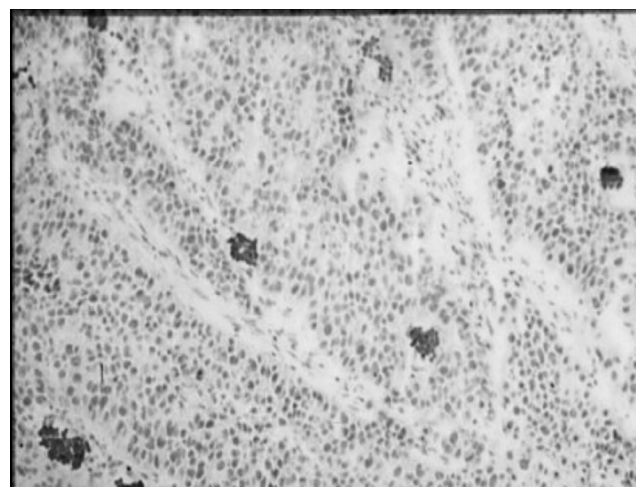
len. A vörösvérsejt-adszorbción alapuló SRCA-tesztet háttérbe szorítva kerültek alkalmazásra a különböző vércsoportantigének elleni monoklonális antitestes immunoperoxidáz-módszerek. A filogenezis során az ABH-Lewis antigének szövetekben először hüllőkben, kételtűekben nyáktermelő sejteken jelentek meg. Rágcsálókban hámszöveteken, idegi receptorokban is megtalálhatók. Főemlősökben (pávián) vascularis endothelsejteken is kimutatták. Az evolúció során a legkésőbb jelentek meg emberi vörösvértesteken. Már klasszikus immunhisztokémiai módszerekkel (SRCA-teszt, immunfluoreszcencia) igazolódott, hogy az ABH-vércsoport-antigének expressziója szoros kapcsolatban áll az embrionális diffe-

renciálódással [25]. Számos szervben (gyomor-bél traktus, húgyhólyag, prosztata, emlő, cervix, tüdő stb.) a carcinoma kialakulása során az A és B izoantigének elvesztését észlelték; egyes szervekben, például pajzsmirigy, májsejtek, a colorectalis átmenet hámsejtjei felnőttekben, kiérett szöveteken vércsoportantigént nem tartalmaznak, míg e szervek tumoros, carcinomás hámsejtjein (papillaris pajzsmirigy-carcinoma, 4. ábra), hepatocellularis carcinoma, colonadenocarcinoma sejtjein – ahhoz hasonlóan, mint az embrionális életben – a malignus transzformáció során újra megjelenhetnek (neoeffekció) [16, 26]. A szöveti vércsoportantigének a normálhúgyhólyag nyálkahártyáján jelen vannak, ex-



4. ábra

Pajzsmirigy papillaris carcinómában A-vércsoportú betegnél A-vércsoport-antigén mutatható ki, amely kiérett normál-pajzsmirigyhámsejteken nincs jelen, míg embrionális pajzsmirigysejteken megtalálható. Neoplasztikus neoeffekció (anti-A monoklonális antitest, immunoperoxidáz-reakció)



5. ábra

Papillaris uroepithelialis carcinoma, grade III. Az éretlen carcinomás sejteken a beteg vércsoportjával (B) azonos vércsoport-antigén nem mutatható ki (deletio). Az endogén kontrollként is szolgáló endothelsejtek intenzíven reagálnak (anti-B monoklonális antitest, immunoperoxidáz-reakció)

pressziójukat a legkiterjedtebben felszínes húgyhólyag-tumorokban vizsgálták. Azt észlelték, hogy az ABH-antigének deletiója, eltűnése a tumoros hámsejtek felszínéről (5. ábra) a tumor agresszívebb biológiai viselkedésére, előnytelenebb prognózisra utalhat [27]. Az utóbbi évtizedekben a szöveti vércsoportantigének azért is kerültek az érdeklődés előterébe, mivel egyértelműen igazolódott, hogy a tumoros sejtek membránjából izolált, tumorspecifikusnak vélt antigének többsége embrionális-fetalis korban expresszáldó vércsoportantigénekkel (oncodevelopmental blood group associated antigens) mutat szerkezeti rokonságot [28, 29]. A stádiumspecifikus embrionális antigéneket teratocarcinomás őssejtvonalak ellen termeltetett monoklonális antitestekkel ismerték fel, ezek ugyanis szelektíven reagálnak olyan antigénekkel, melyek az ontogenezis egy meghatározott fejlődési szakaszában jelennek meg [30]. A stádiumspecifikus embrionális antigén-1 (SSEA1) ellen reagáló CD15- (Leu M1) savóval a 8 sejtés egérembrió sejtjei reagáltak. Érdekes módon a SSEA1-struktúra (3-fukozil-N-acetil-laktózin) a O/H-vércsoport-antigénnel rokon, és kimutatható számos normál humán – köztük a központi idegrendszer sejtjeiben –, valamint daganatos sejten és szöveten [31], továbbá myelomonocytaer sejteken, Hodgkin-kórban egyes Sternberg–Reed-sejt-variánsokban is. Az 1980-as évek második felében kezdődtek azok a szerológiai, biokémiai, immunhisztokémiai, molekuláris genetikai vizsgálatok, melyek a normális Lewis-vércsoport-antigén-statust secretumokban (nyálban, könnyben, valamint vörösvértesteken) hasonlították össze tumorsejt felszínén megtalálható Lewis-antigének expressziójával [32]. Mind több megfigyelés utal arra, hogy a daganatos transzformálódás korai fázisában a tumoros sejtek felszínén a nyálban, a vörösvértest felszínén talált Lewis-antigéneknek nem megfelelő Lewis-antigének jelennek meg. A Lewis az antigén immundeterminánsát a Lewis-gén által kódolt alfa-1-4-fukozil-transzferáz enzim szintetizálja, amely a nem secretoros egyének testváladékaiban mutatható ki a Lewis-x-antigénnel együtt. A secretoros egyénekben megjelenő Lewis-b-antigén-determináns (fukóz) a Lewis-struktúrára a secretor (Se/) gén által kódolt alfa-1-2-fukozil-transzferáz építi [18, 19]. A leggyakoribb malignus hámeredetű tumorokban (carcinomák) a daganatos transzformáció során a sejt felszíni, illetve szöveti ABH-vércsoport-antigének módosulása következhet be. Ezek közül a leggyakoribb az A, B antigének deletiója, a prekursor O/H-antigén akkumulációja, fetalis neoantigén megjelenése, és ritkán a tumoros sejteken inkompatibilis (a beteg vércsoportjával nem egyező) antigén jelenléte mutatható ki. A szöveti vércsoportantigéneknek, a sejt felszíni oligoszaharidoknak a közelebbi funkciója nem tisztázott. Az embrionális fejlődésben, differenciálódásban, felismerésben, sejtadhézióban, -migrációban, onkogenezisben játszanak szerepet [33, 34]. Külön megemlítem a Thomsen–Friedenreich-vércsoport- és oncofetalis antigént, amely a carcinomás sejtek felszínén mintegy 90%-

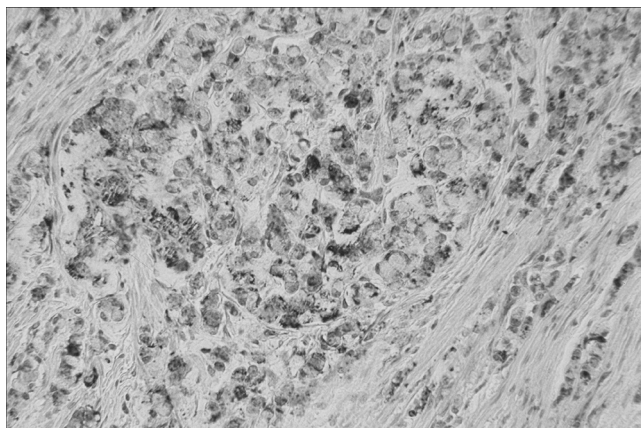
ban megtalálható [35]. A T-antigén glikoforinhoz kapcsolódik, és MN-vércsoport-asszociált. Kimutatták, hogy aktív szerepe van a carcinomák progressziójában, metasztázálásában. A T-antigén diszaharid, Gal-beta-(1-3)-GalNac. Gyakran sziaállsavval (Neu Ac [alfa2-6]) maszkírozott, és neuraminidázemésztéssel tártatható fel (Tn-antigén). A terminális végálló galaktózt ezután *Arachis hypogaea* (peanut agglutinin [PNA]) lektinnel immunhisztokémiai eljárással is kimutathatjuk. Az egészen rövid szénláncú O-GalNac glikánokat melanomás, cervix-, gyomor- stb. carcinomás sejt vonalakon tesztelték. Klinikai próbálkozások is történtek. Számos erőfeszítés dacára a legtöbb vakcina a tumorantigének ellen nem indukált erős T-sejt-választ [36].

Daganatos sejtekben a módosult sejt felszíni glikoziláció új lehetőséget nyithat az antitumor-stratégiában [37], valamint a vércsoport (szénhidrát)-antigének elleni aktív, specifikus immunterápiában [38].

A tumorspecifikus inkompatibilis vércsoportantigének vonatkozásában a legismertebb *Levine* 1976-ban közölt esete [39]. Egy gyomorrákos, O-vércsoportú nőbetegről volt szó, akinél a P-vércsoport-antigén ritka variációját (pp) azonosították. A beteget transzfundálták, ami súlyos hemolitikus reakciót okozott emelkedett (8–512) anti-PP-, -Pk-, -IgG -antitest-titerrel. A tumort inoperábilisnak tartva, részleges gyomorresekciót végeztek. A tumoros beteg kimutatható daganat nélkül még 22 évig élt. A reszekált, lefagyasztott gyomorcarcinomás szövetet utólag megvizsgálva, abban P- és P1-antigéneket azonosítottak. A magas titerű antitest immunválasz – feltehetően egyéb mechanizmusokkal együtt – szelektíven pusztította el az összeférhetetlen P és P1 antigéneket tartalmazó daganatsejteket.

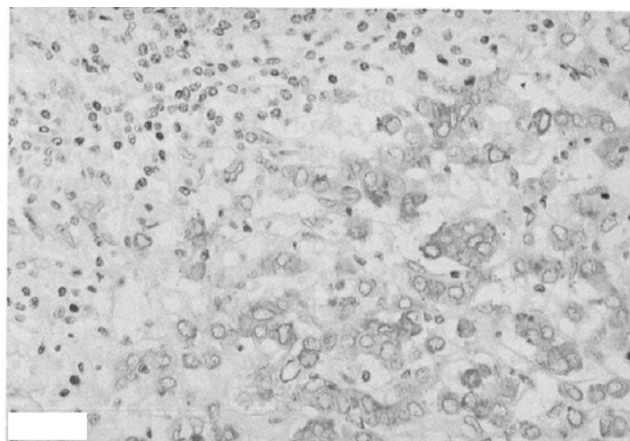
Ezt az esetet ismerte, immunhisztokémiai módszerrel a primer daganatot és a metasztázisokat vércsoportspecifikus monoklonális antitestekkel és lektinnekkel összehasonlítva vizsgáltam carcinomás bonceseteket inkompatibilis vércsoportantigénekre [40]. Egy A-vércsoportú 10 éves kislány esetében pecsétgyűrűsejtes distalis coloncarcinomát utánvizsgálva a primer colontumor, a metasztatikusan nyirokcsomók és a Krukenberg-tumor pecsétgyűrűsejtjei intenzíven reagáltak az anti-B monoklonális antitesttel és a B-vércsoport-antigénre specifikus *Bandeiraea* (*Griffonia*) *simplicifolia* agglutinin I-lektinnel (6. ábra). Csak a kétoldali ovarialis metasztázis tumorsejtjei tartalmaztak inkompatibilis B-vércsoport-antigéneket, máshol tumor nem volt fellelhető.

Egy 78 éves nőbeteg kórboncolásakor szabad szemmel tumor nem látszott, a kissé megnagyobbodott lép diffúz amyloidosis által érintett „sonka” lépre utalt. Meglepetésre a lép diffúz adenocarcinomás infiltrációt tartalmazott, mintázata emlőcarcinomás eredetű sejtet. Ezt igazolta az emlőcarcinoma-antigén (BioGenex, San Ramon, CA, Egyesült Államok) elleni immunhisztokémiai reakció. A beteg O-vércsoportú volt. A metasztatikusan sejteken a B-vércsoport-specifikus *Bandeiraea* (*Griffonia*) *simplicifolia* agglutinin I-lektinnel és anti-B



6. ábra

A Krukenberg-metasztázis pecsétgyűrűsejtjei a beteg vércsoportjával (A) nem egyező, inkompatibilis B-vércsoport-antigént hordoztak (*Bandeiraea [Griffonia] simplicifolia* I-lektin, immunoperoxidáz-reakció)



7. ábra

A lépállományt diffúzan infiltráló metasztatikus sejtcsoportok B-vércsoport-antigén-specifikus BSA-I-lektinnel intenzíven jelölődnek maradvány, csekély számú lymphocytával

monoklonális antitesttel intenzív jelölődés mutatkozott (7. ábra). Tehát O-vércsoport mellett tumorspecifikus B-vércsoport-antigének expresszálódtak. *Cummings és Mazur* [41] közölt az itt ismertetetthez kísértetiesen hasonló 2 emlőcarcinomás esetet: a betegeknél radio- és kemoterápia után idiopathiás thrombocytopeniás purpura (ITP) lépett fel 5 és 13 évi remisszió után. Splenectomiát követően az ITP megszűnt. Mindkét eltávolított lépben csupán mikroszkóposan találtak diffúz metasztázist. „Betegemnél” is cataractaműtét előtt súlyos anémiát és thrombocytopeniát igazoltak, de a beteg a kivizsgálásokba nem egyezett bele. *Metoki és mtsai* [32] 53 ovarialis carcinomából 10, B-vércsoportú betegnél két esetben és 9, O-vércsoportú betegből szintén két esetben tumorspecifikus inkompatibilis A-antigén-expressziót észleltek. *Clausen és mtsai* [42] 15 esetből két O-vércsoportú coloncarcinomás betegnél a tumorsejteken A-vércsoport-antigén jelenlétét figyelték meg. *Hattori és mtsai* [43] egy O-vércsoportú gyomorrákos beteg tumorszöveti mintájában inkompatibilis A-vércsoport-aktív glikolipidet találtak, amely a tumormentes nyálkahár-

tyáról hiányzott, tehát csak a tumorsejtek tartalmazták az inkompatibilis A-antigént. *Häkkinen* [44] O- és B-vércsoportú gyomorcarcinomás betegeknél a tumorsejteken A-szerű vércsoportantigéneket talált. *Itzkowitz és mtsai* [45] carcinomaasszociált vércsoportantigéneket észleltek pancreascarcinomás esetek 33%-ában. Az inkompatibilis, tumorszöveti A, B antigéneket a szervezet immunrendszere a carcinoma kifejlődésének korai szakaszában felismeri. Az inkompatibilis A-antigén-expresszió incidenciája B- és O-vércsoportú tumorokban 10–15%-nál is magasabb lehet [32]. Logikus a következtetés, hogy B- és O-egyéneknél a tumorspecifikus A-antigénnel (N-acetil-galaktózámin) végzett vakcináció a carcinoma prevenciójában hatásos lehet. A Krukenberg-tumoros kislánynál A-vércsoport mellett a természetesen jelen lévő anti-B-antitestek a tumorantitest-specifikus citotoxicitással feltehetően eliminálódtak, és csak az immunfelügyelet alól „kivont” ovariumokban tudtak perzisztálni. Az okkult emlőcarcinomás beteg immunrendszere O-vércsoport mellett, a tumorsejteken B-inkompatibilis antigénnel – a szervezetében jelen lévő természetes anti-B-antitesttel immunfelismeréssel, immuncitolízissel – a tumor lényegében a lépre korlátozódott. Carcinomákban a lépmetasztázisok nem ritkák, 5–13%-ban fordulnak elő [46]. 1) A pecsétgyűrűsejtes carcinomás beteget A-vércsoport mellett B tumorspecifikus daganatos sejtekkel, 2) az okkult emlőcarcinomás betegnél O-vércsoport mellett szintén inkompatibilis B-vércsoportot hordozó tumorsejtekkel – korai felismerés esetén – az immunonkológiai kezelések elmúlt éveiben történt sikerét látva felmerül, hogy az anti-B monoklonális antitesttel kezelve és/vagy a B-vércsoport végálló cukorantigénjével (béta-galaktóz) vakcinálva a cikkben bemutatott két carcinomás beteg gyógyításában jelentős eredményt lehetett volna elérni.

Irodalom

- [1] Landsteiner K. Agglutination phenomena of normal human blood. [Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes.] Wien Klin Wochenschr. 1901; 14: 1132–1134. [German]
- [2] International Society of Blood Transfusion: 38 major human systems are identified as of August 2019. <https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>
- [3] Franchini M, Bonfanti C. Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. Clin Chim Acta 2015; 444: 66–71.
- [4] Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: old dogma, new perspectives. Clin Chem Lab Med. 2013; 51: 1545–1553.
- [5] Kenéz J. In memoriam K. Landsteiner, inventor of blood grouping. [In memoriam K. Landsteiner, a vércsoportrendszer felfedezője.] Orv Hetil. 1963; 104: 1232–1234. [Hungarian]
- [6] Kenéz J. Milestones in blood transfusion development. [A vérátömlesztés fejlődésének fontosabb szakaszai.] Orv Hetil. 1968; 109: 2441–2444. [Hungarian]
- [7] Rex-Kiss B. Karl Landsteiner. Commemoration of centenary of his birth. [Karl Landsteiner. Megemlékezés születésének 100. évfordulója alkalmából.] Orv Hetil. 1969; 110: 1567–1570. [Hungarian]

- [8] Rex-Kiss B. Brief history of blood group research. [A vércsoport-kutatás rövid története.] Orv Hetil. 1980; 121: 2335–2339. [Hungarian]
- [9] Boyd WC, Shapleigh E. Specific precipitating activity of plant agglutinins (lectins). Science 1954; 119: 419.
- [10] Sharon N, Lis H. Lectins as cell recognition molecules. Science 1989; 246: 227–234.
- [11] Stillmark H. About ricin, the gift ferment from the seed of *Ricinus communis* L. and some other Euphorbiaceen. [Über Ricin, ein giftiges Ferment aus den Samen von *Ricinus communis* L. und einigen anderen Euphorbiaceen.] Inaug Diss. Dorpat, Schnakenburg, 1888. [German]
- [12] Nowell PC. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes. Cancer Res. 1960; 20: 462–466.
- [13] Aub JC, Sanford BH, Cote MN. Studies on reactivity of tumor and normal cells to a wheat germ agglutinin. Proc Natl Acad Sci USA 1965; 54: 396–399.
- [14] Prokop O, Uhlenbruck G. Textbook of the human blood and serum groups. [Lehrbuch der menschlichen Blut- und Serumgruppen.] VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1966. [German]
- [15] Holborow EJ, Loewi G. The immune response to blood group substances. Immunology 1962; 5: 278–286.
- [16] Varki A, Kannagi R, Toole B, et al. Glycosylation changes in cancer. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. (eds.) Essentials of glycobiology [Internet]. 3rd edn. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 2015–2017.
- [17] Hakomori SI. Possible functions of tumor-associated carbohydrate antigens. Curr Opin Immunol. 1991; 3: 646–653.
- [18] Grollman EF, Kobata A, Ginsburg V. An enzymatic basis for Lewis blood types in man. J Clin Invest. 1969; 48: 1489–1494.
- [19] Orntoft TF, Holmes EH, Johnson P, et al. Differential tissue expression of the Lewis blood group antigens: enzymatic, immunohistologic, and immunochemical evidence for Lewis a and b antigen expression in Le(a–b–) individuals. Blood 1991; 77: 1389–1396.
- [20] Feizi T. Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens. Nature 1985; 314: 53–57.
- [21] Wiener AS, Herman M. The second stage of the agglutinative reaction. J Immunol. 1939; 36: 255–259.
- [22] Coombs RR, Bedford D, Rouillard IM. A and B blood-group antigens on human epidermal cells. Demonstrated by mixed agglutination. Lancet 1956; 270: 461–463.
- [23] Davidsohn I. Early immunologic diagnosis and prognosis of carcinoma. Philip Levine Award Address. Am J Clin Pathol. 1972; 57: 715–730.
- [24] Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495–497.
- [25] Szulman AE. The histological distribution of the blood group substances in man as disclosed by immunofluorescence. II. The H antigen and its relation to A and B antigens. J Exp Med. 1962; 115: 977–996.
- [26] Vowden P, Lowe AD, Lennox ES, et al. Thyroid blood group isoantigen expression: a parallel with ABH isoantigen expression in the distal colon. Br J Cancer 1986; 53: 721–725.
- [27] Coon JS, Weinstein RS. Blood group-related antigens as markers of malignant potential and heterogeneity in human carcinomas. Hum Pathol. 1986; 17: 1089–1106.
- [28] Feizi T, Kabat EA, Vicari G, et al. Immunochemical studies on blood groups. XLVII. The I antigen complex – precursors in the A, B, H, Le^a, and Le^b blood group system – hemagglutination-inhibition studies. J Exp Med. 1971; 133: 39–52.
- [29] Kannagi R, Miyake M, Zenita KM, et al. Cancer-associated carbohydrate antigens: modified blood group substances and onco-developmental antigens on tumor cells. Gann Monogr Cancer Res. 1988; 34: 15–28.
- [30] Fujimoto J, Hata JI, Ishii E, et al. Differentiation antigens defined by mouse monoclonal antibodies against human germ cell tumors. Lab Invest. 1987; 57: 350–358.
- [31] Fox N, Damjanov J, Knowles BB, et al. Immunohistochemical localization of the mouse stage-specific embryonic antigen 1 in human tissues and tumors. Cancer Res. 1983; 43: 669–678.
- [32] Metoki R, Kakudo K, Tsuji Y, et al. Deletion of histo-blood group A and B antigens and expression of incompatible A antigen in ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 1989; 81: 1151–1157.
- [33] Hakomori SI. Glycosphingolipids in cellular interaction, differentiation, and oncogenesis. Annu Rev Biochem. 1981; 50: 733–764.
- [34] Hakomori S, Kannagi R. Glycosphingolipids as tumor-associated and differentiation markers. J Natl Cancer Inst. 1983; 71: 231–251.
- [35] Sindrewicz P, Lian LY, Yu LG. Interaction of the oncofetal Thomsen–Friedenreich antigen with galectins in cancer progression and metastasis. Front Oncol. 2016; 6: 79.
- [36] Chia J, Goh G, Bard F. Short O-GalNAc glycans: regulation and role in tumor development and clinical perspectives. Biochim Biophys Acta 2016; 1860: 1623–1639.
- [37] Brooks SA, Carter TM, Royle L, et al. Altered glycosylation of proteins in cancer: what is the potential for new anti-tumour strategies. Anticancer Agents Med Chem. 2008; 8: 2–21.
- [38] Ragupathi G. Carbohydrate antigens as targets for active specific immunotherapy. Cancer Immunol Immunother. 1996; 43: 152–157.
- [39] Levine P. Illegitimate blood group antigens P₁, A, and MN (T) in malignancy – a possible therapeutic approach with anti-Tj^a, anti-A, and anti-T. Ann NY Acad Sci. 1976; 277: 428–436.
- [40] Baranyay F. Diffuse splenic metastasis of occult breast cancer with incompatible blood group antigenic determinants. Acta Histochem. 2009; 111: 344–349.
- [41] Cummings OW, Mazur MT. Breast carcinoma diffusely metastatic to the spleen. A report of two cases presenting as idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Clin Pathol. 1992; 97: 484–489.
- [42] Clausen H, Hakomori SI, Graem N, et al. Incompatible A antigen expressed in tumors of blood group O individuals: immunochemical, immunohistologic, and enzymatic characterization. J Immunol. 1986; 136: 326–330.
- [43] Hattori H, Uemura KI, Ogata H, et al. Characterisation of glycolipids from the gastric cancer of a patient of p,O,Le(a–, b+) blood type: presence of incompatible blood group antigens in tumor tissues. Cancer Res. 1987; 47: 1968–1972.
- [44] Häkkinen I. A-like blood group antigen in gastric cancer cells of patients in blood groups Q or B. J Natl Cancer Inst. 1970; 44: 1183–1193.
- [45] Itzkowitz SH, Yuan M, Ferrell LD, et al. Cancer associated alterations of blood group antigen expression in the human pancreas. J Natl Cancer Inst. 1987; 79: 425–434.
- [46] Berge T. Splenic metastases. Frequencies and patterns. Acta Pathol Microbiol Scand A 1974; 82: 499–506.

(Baranyay Ferenc dr.,
Pécs, Gadó u. 26., 7636
e-mail: fbaranyay@hotmail.com)