

Odol-taldeetako antigenoak eta urdaileko minbizia

A. Loizate, E. Blasco, M. Lojendio,
E. Alvarez & A. Zugasti

Abstract

The blood groups' antigens are found in almost all the body's tissues and when cancer takes place it has been found that important changes happen to them. This work presents a study of the changes those antigens suffer when stomach cancer takes place. In the stomach cancer, blood antigens of the cancer mucosa change and instead of showing the antigen that fenotipically correspond to them, they show its chain precursors. In the cases that fenotipically it is Lewis b they show Lewis a and in many cases it is made the precursor type 1.

Laburpena

Odol-taldeetako antigenoak, gorputzeko ia ehun guztietan daude, eta minbizia gertatzen denean, aldaketa garrantzitsuak jasaten dituztela ikusi da. Lan honetan, urdaileko minbizian odol-taldeetako antigeno hauek dituzten aldaketak aztertzen dira. Urdaileko minbizian, minbiziko mukosaren odol-antigenoak aldatu egiten dira, eta fenotipikoki tokatzen zaien antigenoa erakutsi beharrean, antigenoak ekoizteko kateako aitzindariak erakusten dituzte. Fenotipoz Lewis b diren kasuetan Lewis a erakusten dute, eta kasu askotan 1 motako aitzindaria egiten da.

Sarrera orokorra

Odol-taldeetako antigenoak, pertsona baten odola beste batenetik desberdintzen dutenak, oraintsu arte transfusioekin erlazioinaturiko zerbait ziren. Nahiz eta ezagutzen dugun lehen transfusio arrakastatsua 1818. urtekoa izan, 1901. urterarte ez zen jakin transfusio ondoren sarritan izaten zen erreakzio hiltzaila zergatik gertatzen zen. Gaixotasun ezezaguntzat hartzen zituzten transfusiotako erreakzioak. Urte hartan Landesteiner-ek pertsona baten plasman beste pertsona baten eritrozitoak aglutinatze eta deuseztatzeko gai ziren substantziak zeudela ikusi zuen, eta

substantzia horiek AB antigenoen aurkako antigorputzak ziren. Landesteinerrek ABH edo ABO odol-taldeetako antigeno-sistema aurkitu zuen, eta odol-transfusioek sortarazten zituzten arazoak antigeno/antigorputz erreakzio immunologikoan oinarritzen zirela ere bai.

Bere eritrozito edo hematietan A antigenoa duen pertsona, A odol-taldekoa da, eta anti-B antigorputzak ditu, eta pertsona horientzat B antigenoa duten hematien transfusioa ez da bateragarria. "O" odol-taldeko pertsonak, ez dute, ez A eta ez B antigenorik, baina A eta B antigenoen aitzindari den H antigenoa dute, eta ez dituzten bi antigenoen

aurkako antigorputzak daude beren odolean. Horregatik, beren "O" taldeko odola besterik ezin dezakete jaso. Hauek antigorputz naturalak dira; teorikoki antigenoarekin lehenago kontaktuan jarri gabe ekoiztutakoak. Nola sortzen diren nolabait azaltzeko, antigorputz hauen ekoizpena bultzatzen duten immunogeenok, antigenoen egitura berdintsua luketen bakterioen polisakaridoak direla uste da (1).

Urte askotan ABO eta Rh izan dira eza-gutzen ziren odol-taldeetako antigeno-sistema bakarrak, baina bitartekoak hobetuz joan direlarik, eta antigorputzak ekoizteko metodoak garatuz, batez ere antigorputz monoklonalak ekoizteko metodoarekin, odol-taldeekin erlazionaturiko antigeno sistema gehiago aurkitu dira. 1951. urterako 9 odol-talde sistema ezagutzen ziren jadanik: ABO, Rh, MNS, P, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy eta Kidd. Gaur egun 600 antigeno-sistema baino gehiago ezagutzen dira eta berriak ikertzen eta agertzen ari dira.

Nahiz eta odol-talde sistema hauen aplikaziorik garrantzitsuena transfusioak seguru egitea izan, beste era askotako aplikazio asko bilatu zaizkie, hala nola antropologian, medikuntza legalean, genetikan, aitasuna erabiltzeko sistemetan, immunologian eta minbizi-ikerkuntzan.

Baina nahiz eta guk odol-taldeetako antigenoak batez ere transfusioekin erlacionatu, argi dagoena honakoa da: hain talde zabal eta konplexuak, zelulen zeregin biologikoetan zerikusi handia izan behar duela. Odol-taldeetako antigenoak, batez ere ABO eta Lewis sistemakoak, odoleko eritrozitoetatik at, gorpuzteko ia ehun guztietako zelulen gainazalean ere present daude. Horregatik, zelulen gainazalean duten kokapena kontutan hartuta, antigeno hauek zelulen portaera erregulatzen duen informazioa daramatela uste da, eta genetikoki erregulatutako seinale-kode konplexua osatzen dutela, zelulen elkar eza-gutuzeko prozesuetan, zelulen bereizketa edo diferentziazioan eta zelulen hazkunderan parte hartzen dutelarik. Minbizi-prozesuan, antigeno hauek aldaketa garrantzitsuak jasatzen dituzte (2).

ABH eta Lewis odol-taldeetako antigenoen osaketa eta zeregin biologikoa

ABH eta Lewis antigeno-sistemak, elkarrekin erlazionaturiko antigeno-sistemak dira, gorpuzteko ehun guztietan daude, eta bi sistema hauek dira ongien ezagutzen direnak. Odol-talde hauetako antigenoak karbonozko hidratoak dira, karbohidratoak, eta zelulen mintzetan aurkitzen ditugu glikolipido-konplexuak osatuz. Antigeno hauen ekoizpena, karbohidrato edo azukre-aitzindari bati azukre-hondakinak gehituz lortzen da (2). Ekoizpenean entzimak parte hartzen dute eta entzimak genetikoki kodetuta daude. Normalean entzima bakoitzak, azukre hondakin baten gehitzea zuzentzen du, eta entzima bakoitza genomatikoki dauden gene ezberdinek kontrolatzen dute. Oligosakarido (karbohidrato txiki) diren antigenoen erregulazioa, polipeptido diren antigenoena baino konplexuagoa da. 4 aitzindari posible daude:

- 1 motakoa: Gal B 1-3 NAcGluc
- 2 motakoa: Gal B 1-4 NAcGluc
- 3 motakoa: Gal A 1-3 NAcGal
- 4 motakoa: Gal A 1-4 NAcGal.

Batez ere 1 eta 2 motako aitzindariak dira garrantzitsuak odol-talde hauen ekoizpenean. Bi hauei alfa 1-2 fukosiltransferasa baten bitartez fukosa-hondakin bat gehituz gero "H estruktura" sortzen da. H-1 eta H-2, eta "H estruktura" hau da ABO odol-taldearen sorburua. H estrukturarari azukre-hondakinak gehituz A eta B odol-taldeak sortzen dira, eta O odol-taldean ez A eta ez B ez daudenez, aitzindaria den H aurkitzen da.

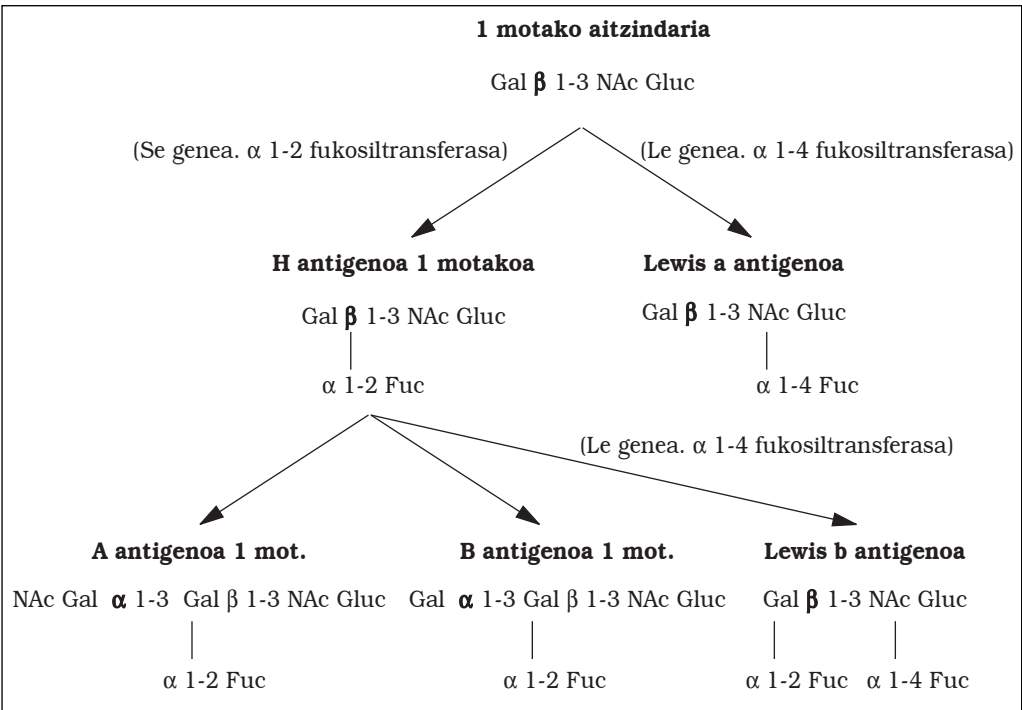
Lewis antigenoak, 1 motako aitzindariari fukosa-hondakinak gehituz sortzen dira. 1 motako aitzindariari "Le" geneak kodetzen duen alfa 1-4 fukosiltransferasa baten bitartez fukosa-hondakin bat gehituz, Lewis a antigenoa sortzen da. Fukosa-hondakina, N-azetilglukosaminari atxikitzen zaio. "Le" genea 19 kromosoman mapeatu da, eta "Se" edo "H" geneen tokietatik urrun dago, hauekin

inolako erlaziorik ez duelarik. 1 motako aitzindariari "Le" geneak kodetzen duen alfa 1-4 fukosiltransferasaz gainera, "Se" geneak kodetzen duen alfa 1-2 fukosiltransferasak parte hartzen badu, Lewis b antigenoa sortzen da. "Se" geneak kodetzen duen fukosiltransferasak, fukosa-hondakina galaktosari lotzen dio. Horregatik Lewis b ekoizteko Le geneak eta Se geneek present egon behar dute genoman, zeren Le besterik ez badago Lewis a izango da pertsona horrek erakutsiko duen fenotipoa (3). (Ikus 1. irudia.)

Antigeno hauek, odol-taldeetakoak, gure gorputz osoan daude, batez ere zelula epitelialetan, eta aldaketa garrantzitsuak izaten dituzte garapen filogenetikoan, garapen ontogenikoan eta minbizirako aldakuntzan (1). ABO (edo ABH, berdin dio) sistema osatzen

duten azukreak, eritrozitoen sistema antigeniko nagusitzat hartzen dira, baina kontzeptu hau, gizakietan soilik gauzatzen da. Animaliangen ABH antigenoak, ehun-antigeno bezala agertzen dira. Horregatik antigeno asko direnez eta odol transfusiotarako bik edo hiruk baino baliagarritasuna ez dutenez, argitalpenetan odol-taldeetako antigenoez baino maizago "odol-taldeetako antigenoekin erlazionaturiko antigenoez" hitz egiten da.

Behe-mailako ugaztunenagan, endodermo eta ektodermotik sortutako zelula epitelialetan egoten dira, baina ez zelula gorrietan (eritrozitoetan). Babuino delako goi-mailako hominidoan ere, ez daude eritrozitoetan; odol-hodietako epitelioan baizik. Eskala filogenetikoan, gizona, orangutana eta gorila bezalako



1. irudia. Hemen 1 motako aitzindariaren oinarriturik sortzen diren ABO eta Lewis antigenoen ekoizpena nolakoa den erakusten da. 1 motako A eta B antigenoen ekoizpenean, A eta B geneen agindupean dauden glikosiltransferasa bereziek parte hartzen dute. 2 motako aitzindariarekin lauki berdintsua marraz daiteke, baina Se-ren tokian H eta Le-ren tokian X geneek zuzendutako entzimak jarri beharko lirateke, eta H-2, A-2, B-2, X eta Y antigenoak ekoiztuko lirateke.

1. taula. Taula honetan jariatzaile-egoeraren eta Lewis antigenoen erregulazio genetikoa ikus daiteke eta gizakien artean duten portzentaia ere bai.

GENOTIPOA		FENOTIPOA		
Jariatzailea	Lewis	Jariatzailea	Lewis	%
se / se	Le/-	-	a + b -	20
Se / -	Le/-	+	a - b +	70
se / se	le/le	-	a - b -	1
Se / -	le/le	+	a - b -	9

goi-mailako hominidoengan daude antigeno hauek eritrozitoetan. Garapen ontogenikoari begiratu, umekian (fetus), hestelodiko azken zatiko zeluletan ABH eta Lewis antigenoak baldin badaude ere, gizaki garatzen desagertu egiten dira toki horretatik, gero prozesu neoplasikoetan berragertzeko (2). Gizakien % 80ak, bere jariakinetan (listuan, urdaileko zukuan, izerdian) ABH antigenoak izaten ditu, eta gizaki hauei jariatzaile deitzen diegu, eta Lewis b izaten dira (Le a-b+) % 70tan eta Lewis a-b- % 9tan. (Ikus. 1. taula).

Odol-taldeetako antigenoen aldaketak minbizi-prozesuan

Davidsohn-en lanek (1971) (4) erakutsi zuten, zelula epitelialak gaitzotzea (minbizia agertzea) sarritan ABH antigenoak galtzarekin erlazionatzen da. Hau izan daiteke, galera hau hain zuzen, zelula gaitztoen desberdintzeko prozesuan aldaketarik goiztiarrenetarikoa bat, eta horregatik garrantzitsua da minbiziaren diagnostiko eta jarraipenerako. Bide honetan hainbat ikerketa egin dira, eta aldaketa honen garrantzia maskuriko minbizian baieztatu da. Maskuriko kartzinoma trantsizionala gertatzen denean, kasu batzuetan epitelio honek ABH antigenoak galdu egiten ditu, eta ikusi denez antigenoen galeraren neurria ongi lotzen da tumorearen erasokortasunarekin (5). Hestelodiko minbizietan, alderantziz gertatzen da, eta gizaki helduan odol-taldeko antigenorik ez dago hestelodiko mukosan, baina minbizia agertzen denean kasu askotan berriz azaltzen dira antigeno hauek, antigeno onkofetal balira bezala (6). Prozesu onkogenikoan gerta daitezkeen alda-

ketak asko izan daitezke. Hauek besteak beste (7):

- Antigenoaren galera, tokatzen den glikosil-transferasa blokeatzeagatik, eta kasu haueetan aitzindariaren pilaketa kausituko da;
- Antigenorik ez zuten ehunetan antigenoak berriz agertzea;
- Antigeno bateraezinen bat agertzea;
- Aldaketa entzimatiakoak;
- Aldaketa genetikokoak;

Aurkikuntza hauetan oinarrituta, zelula-talde baten osagai normala izan daitekeen antigenoa, beste ehun baten neoplasiari loturik egon daitekeela ondoriozta dezakegu, tumore markatzaile bezala jokatu. Beste ondorio bat, karbohidratoz osaturiko antigeno hauek tumore espezifikoak ez izatea da, normalean ehun ezberdinetan ere aurkitzen ditugulako, eta tumore-markatzaile gehien arazo da. Horregatik antigeno hauek tumore-markatzaile gisa erabiltzeko, ongi ezagutu behar da beren erregulazio genetikoa ehunetan, eta ehun normaletan duten adierazpen-mapa ere bai.

Odol-taldeetako antigenoak somatzeko (detektatzeko) antigorputz monoklonalak (8) erabiltzen dira, eta Lewis fenotipoaz gain jariatzaile-egoera ere ezagutu behar da.

Odol-taldeetako antigenoak urdaileko minbizian

Sarrera

Urdaileko minbizia ikertzean, antigeno hauen baliagarritasuna aztertu nahi izan dugu. Horretarako, urdaileko minbizia zuten pazien-

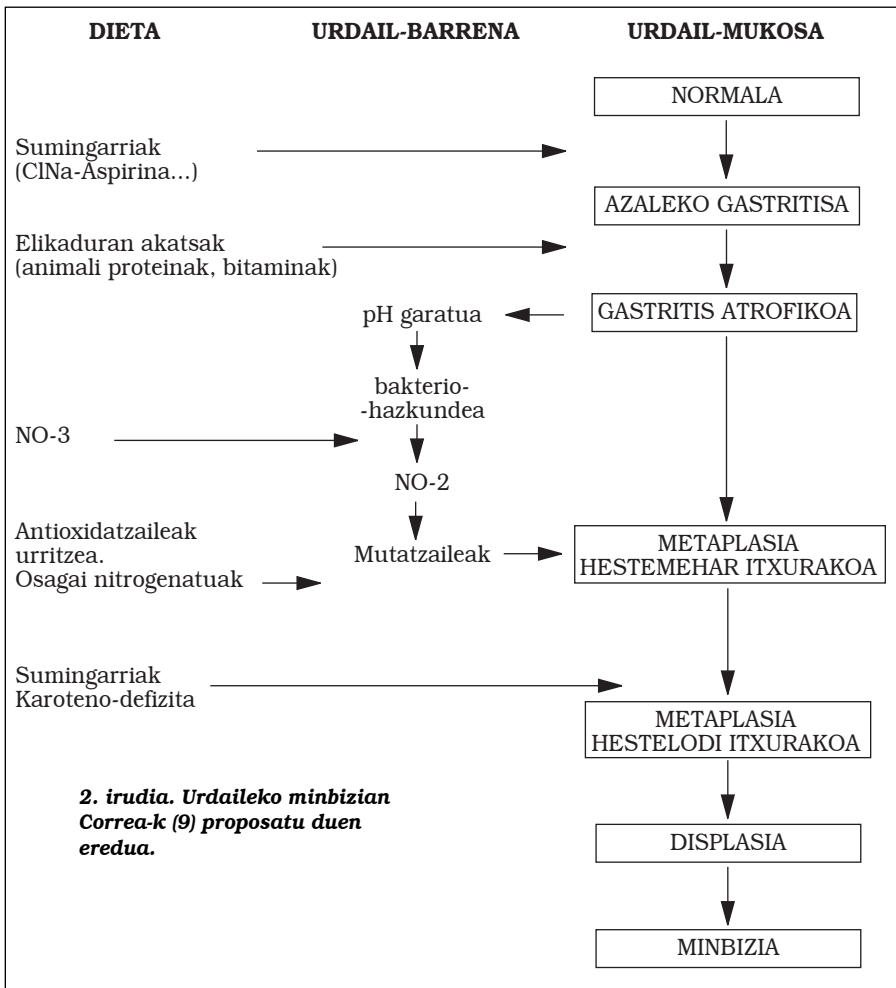
teengan eta minbizi bidean kausitzen diren urdaileko aldaketak zituzten pazienteengan, odol taldeetako antigenoak eta hauen aldaketak aztertu dira.

Antigeno hauek behar bezala erabiltzeko, pazientearen jariatzaile-egoera ezagutu behar da, eta ondoren duten Lewis fenotipoa aztertu. Lau Lewis fenotipo daude: Lewis a+ (Le a+b-, ez-jariatzailea), Lewis b+ (Le a-b+, jariatzailea), Lewis a-b- (jariatzailea), Lewis a-b- (ez-jariatzailea). (Ikus 1. taula).

Lewis b fenotipoa duten pazienteek, Lewis b antigenoa dute urdaileko mukosaren gaina-

zalean, eta "jariatzaile" izaten dira. Horrek, beren jariakinetan (listuan, urdaileko zuku-an...) A, B edo H antigenoak dituztela esan nahi du, eta duten ABH antigenoa urdaileko mukosaren gainazalean nahiz sakonean, toki bietan, detekta daiteke. Gizakien % 70 da mota honetakoa.

Lewis a fenotipoa duten pazienteek, Lewis a antigenoa dute urdail-mukosaren gainazalean, "ez-jariatzaile" dira, eta ABH antigenoak, mukosaren gainazalean soilik soma daitezke; ez sakonean. Gizakien % 20 da mota honetakoa.



Lewis a-b- fenotipoa dutenek, ez dute ez Lewis a ez Lewis b beren urdaileko mukosan, eta mota bietakoak izan daitezke; jariatzai-leak % 9 eta ez-jariatzai-leak % 1.

Anatomopatologikoki urdaileko bi minbizi-mota daude. Bata "hedakorra" edo "infiltragarria", eta bestea "heste itxurakoa". Bigarrena ("heste itxurakoa") da maizen kausitzen dena, eta minbizi aurreko prozesurik luzeena ere berak du, gizonezkoengan eta zaharregan agertzen da batez ere, eta pronostiko hobekoa da. "Hedakorra", emakumeengan eta gazteengan izaten da gehiago, eta ez du minbizi aurretiko horrelako prozesu luzerik. Maiztasun apalagoa eta pronostiko okerragoa ditu. Urdaileko minbizia agertzeko prozesuak, batez ere "heste itxurako" minbizietan, pauso batzuk ditu, eta arlo honetan egin diren ikerketa anitzetan oinarrituta ondoriozta dezakeguna hau da: hasiera batean gainazaleko gastritis kronikoa izaten dela, gero gastritis atrofikoa, ondoren hestemehar itxurako metaplasia, gero hestelodi itxurako metaplasia eta azkenik minbizia (9). Prozesu hau urte askoren buruan burutzen da. (Ikus 2. irudia).

Metaplasiaaren barnean, eta aipatu dugun hestemehar itxurako eta hestelodi itxurakoaren sailkapenetik at, beste sailkapen bat ere badago; Filipe-rena, hain zuzen: I, II, eta III motetan banatzen da gastritisa. I mota hestemehar itxurakoarekin bat etorriko litzateke, eta II eta III motetakoak hestelodi itxurakoarekin, eta azken hau kartzinogenesi-prozesuan minbizitik hurbilago legoke (10).

Materiala eta metodoa

Arantzazuko Ama Ospitaleko Anatomia Patologikoko artxibotik hartutako endoskopia bidezko biopsiak eta ebakuntza-zatiak aztertu egin da lana. Horretarako, minbizia zuten pazienteen biopsia eta ebakuntza-zatiak aztertu dira alde batetik, eta gastritis kronikoa zuten pazienteenak bestetik, azken hauek zuten metaplasia-motaren arabera sailkatuz.

Kasu guztietan ABH, Lewis a, b eta l motako aitzindarien presentzia erakusteko antigorputz monoklonalak erabili ziren:

Antigorputz monoklonalak	Espezifitate	Jatorria
A 581	A	DAKO
2521 B8	A	DIAGAST
A-582	B	DAKO
16A B5 G10	B	DIAGAST
A-583	H	DAKO
7.LE	Le a	J.BARA Dra
2.25 LE	Le b	J.BARA Dra
K-21	1 motako aitzind.	SIGNET.

Antigorputzaren eta antigenoaren arteko erreakzioa agerian uzteko, eta horrela present zegoen antigenoa ezagutu ahal izateko, zeharkako immunoperoxidasa-metodoa erabili zen: materiala, biopsiak edo tumorearen zatia parafinaturik zeuden eta ebaki, desparafinatu, berhidratatu, garbitu eta metanol peroxidoan sartu; ondoren antigorputz ezberdinekin inkubatu ordubetean; gero garbitu eta peroxidasaz markaturiko untxearen xagu-immunoglobulinen aurkako elkarketaz kontaktuan jarri; ostean garbitu eta peroxidasaz markaturiko ahuntzaren untxe-immunoglobulinen aurkako elkarketaz inkubatu; peroxidasa tindaketa errebelatzeko, diaminobenzidina peroxido soluzioa erabili zen, Mayers-en hematoxilinarekin batera.

Emaitzak

Gastritis kronikoa zuten 210 biopsia aztertu ziren (11), sorreraz Lewis b fenotipoa zutenak. Beraz, jariatzai-leak ziren, eta urdaileko mukosaren zeluletan Lewis b antigenoa erakutsi behar zuten. Baina kasu askotan egon behar ez zuen Lewis a antigenoa present zegoela ikusi zen. Antigenoaren aldaketa % 68 kasutan agertzen zen.

Lewis a negatiboa	66 kasu	% 32
Lewis a positiboa	144 kasu	% 68
Guztira	210 kasu	

Adinari begiratur, Lewis a antigenoa normal ez izatea, batez ere 70 eta 89 urteko pazienteengan maizagoa zen:

Lewis a	30-49	50-69	70-89
negatiboa	28 (% 38)	25 (% 30,5)	13 (% 24)
positiboa	47 (% 62)	57 (% 69,5)	40 (% 76)

Lewis a antigenoa ez zutenen kasuak aztertuz, gauzak alderantziz doaz, eta 30-49 urterartekoen taldean negatibotasuna % 38 zen bitartean, 70-89 urtekoen artean % 24era jaisten zen.

Metaplasiaari dagokionez, I motako metaplasian, edo "hestemehar itxurako" metaplasian, Lewis a antigenoa positiboa izan zen 43 kasutan (% 43), baina II eta III motako metaplasietan ("hestelodi itxurakoetan"), 110 kasutatik 101 positiboak ziren (% 91,8).

	I mota	II mota	III mota	Guztira
Negatiboak	57	9	0	66
Positiboak	43	43	58	144
Guztira	100	52	58	210

Minbizien kasuan eginiko bi ikerketen emaitzak emango ditugu. Lan batean 30 urdail-minbizi kasuko ebakuntza-zatiak aztertu ziren (12). Hemen fenotipikoki Lewis a (ez-jariatzaileak) 8 kasu, Lewis b (jariatzaileak) 16 kasu, eta Lewis a-b- 6 kasu aztertu ziren. Fenotipoz Lewis b ziren kasuetan, minbizia-aren barneko zelulek, 16 kasutik 12-tan, Lewis a antigenoa erakusten zuten (% 75), baina minbizia-aren alboko mukosa normalean (ehun sindoan), ez zen Lewis a antigenoa detektatzen. Fenotipikoki Lewis a ziren kasuetan (8 kasu) 6 kasutan 1 motako aitzindaria zegoen.

Eta oro har, 30 kasuak talde bezala hartuz, 25 kasutan minbizi-zelulek 1 motako aitzindaria zuten (% 83).

Beste lan batean 49 minbizi-kasu aztertu ziren, fenotipoz Lewis b zirenak (13) ikusi zen 49 kasutik 37 kasutan (% 75,5), Lewis a antigenoa tumorearen barneko zeluletan, minbizi-zeluletan aurkitzen zela. 11 kasutan ez zegoen, ez Lewis a ez Lewis b minbizi zeluletan, baina hauetatik 7 kasutan 1 motako aitzindaria zegoen. Kasu batek bakarrik erakusten zuen bere fenotipo normala. Tumore-zeluletan, % 87,5 kasutan, 1 motako aitzindaria zegoen.

Tumorearen alboko ehun normalean, fenotipo normala Lewis b+ zen, baina tumoretik hurbil zegoen ehunak, batez ere metaplasia eta displasia zuten tokietan, Lewis a antigenoa agertzen zen. Orain odol-taldeetako antigenoen aldaketekin bat datozen DNA-aldaketak aztertzen ari gara.

Ondorioak

Odol-taldeetako antigenoak detektatzeko sistema, bereziki guk aztertutako Lewis sistema, modu erraz eta errepikakorrez egin daiteke, ospitale arrunt bateko bitartekoekin.


Lewis a antigenoa normal ez agertzea, metaplasia-mota ezberdinekin parekatuta, antigenoaren agerpena metaplasia-ekin bat datorrela ikusten da, eta metaplasia-mota aurreratuagoetan (Filipe-ren II eta III edo "hestelodi itxurakoan) Lewis a antigenoa agertzeko kopurua handiagoa dela baieztatuta da.

Odol-taldeetako antigenoak ehunetako tumore-markatzaile bezala erabili ahal izateko, aztertuko den ehun normalean antigeno hauen agerpen-eredua ezagutu behar da, hala nola jariatze-unea eta odol-fenotipoa.

Badirudi fenotipoz Le a-b+ diren pertsonengan, eta urdaileko metaplasia hestelodi itxurakoa denean (Filiperen II eta III ereduak), Lewis a antigeno ez-normala agertzea, metaplasia-aren gogortasunaren aldeko datu bat dela, eta bide batez erasokortasunaren mar-

katzaile ere bai, eta kasu hauetan minbizi bihurtzeko arrisku gehiago egongo litzateke. Hau nabarmenagoa litzateke adineko pertsonen kasuan, hauetan Lewis a antigenoaren maizago agertzen delako, eta adineko pertsonengan minbizi bihurtzeko arrisku handiagoa dagoelako. Horrela odol-taldeetako antígenoek, minbizia jasateko arrisku-taldea bereizteko lagungarri izan daitezke, eta jarraipen klinikoa hurbilagotik egin behar litzaioke talde honi (metaplasia hestelodi itxurakoa, adinekoak eta Lewis a antigeno ez-normala duten taldeari).

1 motako aitzindaria agertzeak, Lewis antigenoen ekoizpenean blokeaketa bat dagoela adierazten du, eta horren ondorioz aitzindariaren pilaketa; kasu batzuetan Lewis a antigenoarena eta beste batzuetan 1 motako aitzindariarena.

Gure emaitzek baieztatu egiten dute urdaileko mukosaren aldaketa kartzinogenikoan Lewis odol-taldeetako antigenoen sintesia aldatu egiten dela, fukosilazioa bloketatuz, eta horrek aitzindariaren pilaketa lekarke, Lewis b diren kasuetan Lewis a antigenoa agertuz, edota 1 motako aitzindaria pilatuz. 

Bibliografia

- (1) MOLLISON, P. L.: Transfusion de sangre en medicina clínica. Reverté argit., Bartzelona, 1987.
- (2) LLOYD, K. O., LLOYD, J. O. Human Monoklonal antibodies to glycolipids and other carbohydrate antigens: dissection of the humoral immune response in cancer patients. *Cancer Res.* 1989; 49:3445-3451. orr.
- (3) ORIOI, R., LE PENDU, J., MOLLICONE, R.: Genetics of ABO, H, Lewis, X and related antigens. *Vox. Sang.* 1986; 51:161-171. orr.
- (4) DAVIDSOHN, I., NI, L. Y., STESKAL, R.: Tissue isoantigens A, B and H in carcinoma of the stomach. *Arch. Pathol.* 1971; 92:456-464. orr.
- (5) TORRADO, J., BLASCO, E., COSME, A., et al.: Expression of type 1 and type 2 blood group related antigens in normal and neoplastic gastric mucosa. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 91,3:249-254. orr.
- (6) BLASCO, E., TORRADO, J., COSME, A., et al.: Expression of Lewis antigenic determinants in colorectal adenocarcinomas. *Experimental Cell Biology*, 1989; 57:153-158. orr.
- (7) LLOYD, K. K.: Blood group antigens as markers for normal differentiation and malignant change in human tissues. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 87:129-139. orr.
- (8) LOIZATE TOTORIKAGUENA, A.: Tumore-markatzaileak eta antigorputz monoklonalak. *Elhuyar* 1990; 16:61-73. orr.
- (9) CORREA, P. A human model of gastric carcinogenesis. *Perspectives in cancer research.* *Cancer Res.* 1988; 48:3554-3560. orr.
- (10) FILIPE, M. I., BOGOMELETA, W. V., BAWSON, P. et al.: Intestinal metaplasia subtypes in the assesment of gastric cancer risk. A multicentre prospective study. *Gut*, 1983; 24:974-978. orr.
- (11) LOJENDIO OSBORNE, M. Estudio comparativo de la expresión de antígenos de grupo sanguíneo y mucinas en los diferentes tipos de metaplasia intestinal. *Doktorego-tesia.* Sevilla-ko Unibertsitatea; 1990.
- (12) BLASCO, E., GUTIERREZ-HOYOS, A., LOJENDIO, M.: Expression of type 1 blood group precursor in human gastric carcinoma. *Eur. J. Cancer*, 1991; 27,4:501-503. orr.
- (13) TORRADO, J., BLASCO, E., GUTIERREZ HOYOS, A., et al.: Lewis system alterations in gastric carcinogenesis. *Cancer*, 1990; 66: 1769-1774. orr.