

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda CD14 ve CD44s Ekspresyonu

## CD14 and CD44s Expression in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

Dr. Cansel ATINKAYA,<sup>a</sup>  
Dr. Emre BİLGİÇ,<sup>b</sup>  
Dr. Ülkü YAZICI,<sup>c</sup>  
Mehmet TAŞPINAR,<sup>d</sup>  
Dr. Gürhan ÖZ,<sup>c</sup>  
Dr. Sinan YÜRÜKER,<sup>b</sup>  
Dr. Berkant ÖZPOLAT,<sup>a</sup>  
Dr. Abdullah İrfan TAŞTEPE<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Göğüs Cerrahisi AD,  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kırıkkale

<sup>b</sup>Histoloji ve Embriyoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

<sup>c</sup>Göğüs Cerrahisi AD,  
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs  
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>d</sup>Tıbbi Biyoloji AD,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.01.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2010

*Bu çalışma IV. Türk Göğüs Cerrahisi Kongresi  
(17-20 Mayıs 2007 Antalya)'nde tarihleri tartış-  
malı poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Cansel ATINKAYA  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Cerrahisi AD,  
Denizli,  
TÜRKİYE/TURKEY  
catinkaya@pau.edu.tr

doi:10.5336/medsci.2010-16943

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

**ÖZET Amaç:** Akciğer kanseri yüksek ölüm oranına sahip en yaygın kanser türlerinden biridir. En gelişmiş tedavi uygulamalarına rağmen akciğer kanseri tanısı konmuş hastaların yalnızca %10-15'i beş yıldan fazla yaşayabilmektedir. Akciğer kanserinde tümör immünesinin özellikleri kanserin malignite süreci için önemlidir ve aydınlatılması gereken mekanizmalardan biridir. CD14 ve CD44s proteinlerinin akciğer kanseri tümör immünesindeki rolü tartışmalıdır ve bu proteinler ile ilgili çalışmalar daha çok kanser hücre dizileri üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada, CD14 ve CD44s proteinlerinin ekspresyonlarının küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış hastaların tümör ve sağlıklı normal dokularındaki öneminin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya akciğer kanseri tanısı almış 30 hasta (25 E ve 5 K) katılmıştır. Cerrahi sırasında alınan ve sıvı nitrojenle dondurulan dokular, mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığında kesilmiştir. Boyama ve görüntüleme işlemleri standart immünohistokimya metodu ile yapılmıştır. Sağlıklı ve tümörlü doku arasında boyanma farklılıkları ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. **Bulgular:** CD14 ve CD44s proteinlerinin ekspresyonları hastaların tüm tümör ve sağlıklı örneklerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak tümörlü ve sağlıklı dokuda boyanma farklılığı saptanmadı ( $p > 0.05$ ). **Sonuç:** Hem tümör dokusunda hem de sağlıklı dokuda her iki molekülün ekspresyonunun gözlenmesi, tümör immünesinde hastaların prognozlarını etkileyen başka moleküller üzerinden işleyen yollar da olduğunu göstermektedir. Kanser malignensilerinde CD14 ve CD44s proteinlerinin rollerinin aydınlatılması için farklı antikorlarla ve sayıca fazla kanser örnekleri değerlendirilerek yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** CD44 protein, insan; antijenler, CD14; karsinom, küçük hücreli olmayan

**ABSTRACT Objective:** Lung cancer is one of the most common cancers with high mortality. Only 10-15% of the patients with lung cancer survive more than five years despite advanced treatment strategies. Features of tumor immunity are important in carcinogenesis, and immunological mechanisms must be clarified. The role of CD14 and CD44s proteins in tumor immunity of lung cancer is controversial, and studies on these proteins mostly were held on cancer cell lines. In this study, we aimed to investigate CD14 and CD44s protein expressions in tumor and normal tissues in patients with non-small cell lung cancer. **Material and Methods:** Thirty patients (25 males and 5 females) with non-small cell lung cancer were included in this study. Specimens obtained during the surgery were frozen in liquid nitrogen, and sliced with a thickness of 5 µm using a microtome. Standard immunohistochemical procedures were used for staining and visualization. Differences in staining patterns between normal and tumor tissues were analyzed statistically with Chi-square test. **Results:** CD14 and CD44s protein expressions were found both in tumor and in the normal tissues. There was no statistically significant difference in staining patterns between normal and tumor tissues ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of the two molecules in both tumoral and healthy tissues demonstrates that different pathways of tumor immunity affect the prognosis of the patients. However, further studies are needed in different types of cancers with larger numbers of cases and different antibodies are needed to clarify the role of CD14 and CD44s.

**Key Words:** CD44 protein, human; antigens, CD14; carcinoma, non-small-cell lung

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):518-24

**A**kcığer kanseri sıkça ölüme yol açan malign hastalıklardan biridir. En gelişmiş tedavi uygulamalarına rağmen tanı konulduktan sonra akciğer kanserli hastaların ancak %10-15'i beş yıldan fazla yaşabilmektedir. Son 10 yılda akciğer kanserinin moleküler biyolojisi ile ilgili çalışmalarda elde edilen veriler, hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Akciğer kanserine olan bireysel yatkınlığın belirlenmesinde moleküler epidemiyolojik araştırmaların önemi büyüktür. Yeni yüzyılda akciğer kanserinin moleküler temeli, bize akciğer kanserinin tedavisinde yeni yöntemler sunacaktır.<sup>1,3</sup> Bu moleküler temelde hücre aracılı immün yanıt ve sitokinler antitümör immünitesinde önemli rol oynayabilmektedir.<sup>1,2</sup> İmmün yanıtın aydınlatılmasında kullanılan bu sitokinlerden CD14 ve CD44, son yıllarda kanser hücre dizileri üzerinde sıklıkla çalışılan moleküllerdir.

Bir membran reseptörü olan ve hücre aracılı immünitede rol alan CD14 ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmalarda, CD14 düşüklüğünün tümör progresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>1-4</sup> CD14, ilk defa monositlerin ve makrofajların yüzeyinde tanımlanmıştır. CD14'e respiratuar epitelial hücrelerinde, korneada, silier cisim epitelial hücrelerinde, üroepitelial hücrelerinde de rastlanmıştır.<sup>5-9</sup> CD14, 5q 23-31 kromozomda kodlanan 356 aminoasit içeren bir glikoproteindir.<sup>10</sup> Membran subtipi CD14 (mCD14) olgun myeloid hücrelerde eksprese olur, 50-55 kDa ağırlığındadır ve çoğu insan dokusundaki makrofajlarda çeşitli yaygınlıkta bulunur. Çözülebilir (soluble) CD14s ise en az iki izoformda bulunur ve 48-56kDa ağırlığındadır.<sup>11</sup> Her ne kadar daha önceki çalışmalar myeloid hücrelerinden CD14 ekspresyonuna odaklansa da Fearn ve ark. tarafından yapılan çalışma myeloid dışı hücrelerde de CD14 ekspresyonunun olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada fare modeli kullanılarak Kupffer hücrelerinde CD14 ekspresyonu immünohistokimyasal boyama ve in situ hibridizasyon tekniği ile gösterilmiştir.<sup>12</sup>

CD44, 11p'de lokalizedir.<sup>13</sup> CD44 esas olarak hyalüronan için reseptör gibi davranan transmembran glikoproteinlerin bir ailesidir. Aynı zamanda bazı diğer ekstrasellüler matriks ligandlarına da

(kondroitin sülfat, heparan sülfat, fibronektin, sergulin, osteopontin) düşük afinite ile bağlanır.<sup>14</sup> CD44, lökositler, eritrositler, fibroblastlar, endotelial ve epitelial hücreler ve çeşitli tümör hücreleri gibi pek çok hücre tipinde eksprese olmaktadır. CD44'ün hücre adezyonu ve migrasyonu, lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu, NK (Natural Killer) hücrelerinin sitosidal aktivitesi ve tümör metastazı gibi çok çeşitli olayda rol aldığı bilinmektedir.<sup>1-4</sup> CD44 ekstrasellüler zinciri kodlayan 10 ekzonun üzerinde (v1-v10) multipl izoform şeklinde bulunur.<sup>15,16</sup> Tümör hücrelerinde genelde iki tip CD44 ekspresyonu gözlenir: 'Varyant' CD44 (CD44v) ve 'Standart' 85-90-kDa olan CD44s ikinci tipidir.<sup>17</sup> CD44s ile ilgili daha önceki çalışmalar, CD44'ün tümörün metastatik potansiyelini göstermede önemli bir biyolojik marker olduğunu düşündürmektedir. CD44 her ne kadar metastaz ve invazyonda rol alsada tek başına yeterli bir faktör değildir ve akciğer kanseri dışında yapılan diğer çalışmalarda ekspresyonu ile tümör metastazı ve invazyonu arasında bir ilişki gösterilememiştir. Hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda ise kesin rolü olduğu gösterilmiştir.<sup>3,18-21</sup> Tümör progresyonunda CD44'ün rolü hakkında görüş birliği yoktur. Malignite tiplerine göre sağlıklı dokunun transformasyonunun CD44 izoform ekspresyonlarına göre değiştiği bilinmektedir.<sup>4</sup>

Bu çalışmada tümör immünitesi üzerinde net rolü tartışmalı olan ve daha çok hücre hatları üzerinde incelenen CD14 ve CD44s izoform ekspresyonları akciğer kanseri tanısı alan hastalar üzerinde değerlendirilecektir. Yapılan az sayıda klinik çalışmaların genelde tümörlü doku örneklerinde değerlendirilmesinden dolayı, bu moleküllerin ekspresyonlarının tümör immünitesinde tek başına rol aldığını belirtmek yanıltıcı olabilir. Bu yüzden çalışmamızda hem sağlıklı doku hem de tümörlü dokudan örnekler alınarak çalışılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmada 30 (25 E, 5K) akciğer kanseri tanısı almış hastanın tümör ve sağlıklı dokuları değerlendirilmiştir. Hastalardan 'Bilgilendirilmiş olur' formları alındı. Kırıkkale Üniversitesi Rektörlüğü

Bilimsel Etik Kurulundan 2008/013 sayılı ve Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 125 nolu kararlarla etik onamlar alındı. Tümörlü ve sağlıklı doku örnekleri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D. ve Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinden sağlanmıştır. Histolojik analiz Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine göre gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı ve tümörlü doku arasında değerlendirilen parametre 'ekspresyon var ya da yok' olarak belirlendi. Farklılık olup olmadığı Ki-kare testi ile değerlendirildi. P değeri eğer 0.05'ten küçükse istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Tüm istatistiksel değerlendirmeler Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket'le değerlendirildi (SPSS, versiyon 11, Chicago, IL, USA).

İntraoperatif olarak tümör ve sağlıklı dokulardan örnekler alındı. Alınan akciğer örnekleri SF içine atılıp kısa süre içerisinde (1-25 dakika) sıvı azot içerisinde donduruldu. Alınan dokular sıvı azotta (-170°C) ile dondurulduktan sonra kriyomikrotomda (Leica 1900) 5 µm kalınlığında kesildi. Kesitler oda ısısında kurumaya bırakıldı, 10 dk asetonda fikse edildi ve ardından 30 dk kurumaya bırakıldı. Dokuların etrafı dakopenle çizildikten sonra Triton X (1/100'lük) dokuya damlatıldı ( 1µlt Triton X + 99 µlt PBS). Triton X'de 10 dk kaldıktan sonra doku yıkama solüsyonu ile yıkandı. Primer antikor damlatıldı ve bu şekilde bir saat kaldı. Primer antikoru yıkama solüsyonu ile yıkadıktan sonra sekonder antikor damlatıldı (CD44, CD14).<sup>22,23</sup> Sekonder antikor yıkama solüsyonu ile yıkandı ve DAB ile boyandı. Dokunun üzeri propidium, propidium + antifade ya da antifade damlatılarak lamel ile kapatıldı. Boyanan kesitler Leica DM6000B araştırma mikroskopunda incelendi ve Leica DC490 dijital kamera ile görüntülendi.

## BULGULAR

Hastaların 18'i yassı hücreli karsinom, 10'u adenokarsinom, ikisi ise büyük hücreli karsinom nedeniyle opere edildi. Hastaların patolojik evresi 7

hastada Evre IB, dokuzunda Evre IIB, 10'unda Evre IIIA ve dördünde Evre IIIB olarak belirlendi. On altı hastaya lobektomi, dokuz hastaya pnömonektomi, dört hastaya bilobektomi, bir hastaya ise sleeve lobektomi uygulandı (Tablo 1). Hastaların tümünün preoperatif uzak metastaz taramaları negatifti. Tümörlü ve sağlıklı dokudan alınan örneklerde CD14 ve CD44 immünohistokimyasal olarak pozitif boyanma gösterdi (Resim 1A, 1B ve 2A, 2B). İstatistiksel olarak tümörlü ve sağlıklı doku arasındaki boyanma açısından farklılık gözlenmedi (p> 0.05).

## TARTIŞMA

İn vitro çalışmalarda CD44 ekspresyonundaki değişikliklerin tümörlerin invaziv özelliklerin değişmesine yol açtığı ve deneysel tümörlerde metastatik potansiyel ile sonuçlandığı bildirilmektedir.<sup>15</sup> Gonzalez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 20 akciğer kanseri hücre hattında ve 64 primer tümörlü hastalarda PCR ve immünohistokimyasal kullanılarak değerlendirilen CD44v ekspresyonunun küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK)'de yüksek, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu mevcuttu ve kontrol grubuna göre tümörlü dokuda daha fazla ekspresyon gözlemlendi.<sup>1</sup> Çalışmamızda CD44s ekspresyonu KHDAK'li tümörlü ve sağlıklı dokuda pozitif bulunmuştur. Hem CD44s hem de CD44v izoformları aktive tip 2 pnömositler, metaplastik yassı hücreli epitel hücrelerinde, bronşial bazal tabaka hücrelerinde ve KHDAK'de tanımlanmıştır.<sup>24</sup> Bu dokulardaki CD44 ekspresyonu, büyük bir olasılıkla fonksiyonel açıdan hyalüronan reseptörüne bağlanmada yüksek afinite ile açıklanabilir.<sup>25-27</sup> Eğer CD44-hyalüronan etkileşimi bir bölgede hücreleri birbirine bağlamada görevli ise, fonksiyonel olarak CD44 kaybının ya da ekspresyonunun olmamasının hyalüronandan zengin dokularda hücreleri engelleyip metastaz sürecinin başladığını varsaymak mantıklı bir açıklama değildir. Çalışmamızdaki gibi sağlıklı ve tümörlü dokuda CD44s pozitifliği, tümör progresyonu ile ilişkiyi destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Düşük CD44s ekspresyonu ile yüksek oranda metastatik potansiyel arasındaki

**TABLO 1:** Hastaların demografik ve histopatolojik özellikleri.

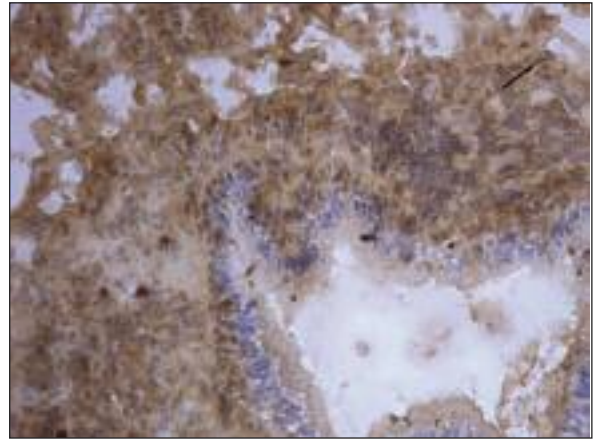
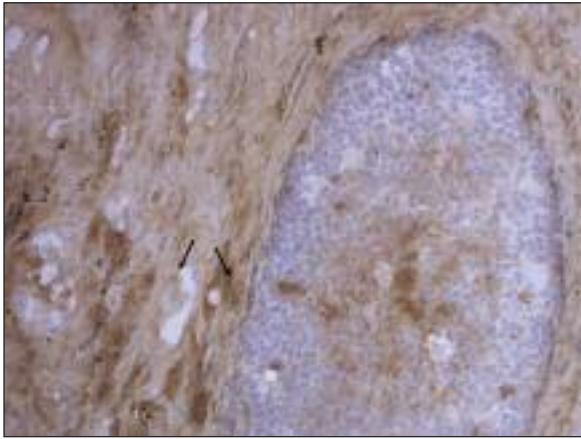
Hasta Sayısı	Cinsiyet	Yaş	Hücre tip	T ve N faktörü	Evre	Operasyon
1	E	58	ADENO CA	T3N1M0	IIIA	Sağ Torakotomi +Üst Lobektomi +Parsiyel Dekortikasyon+ 1 Ve 2. Kosta Rezeksiyonu
2	E	71	YHC	T2N2M0	IIIA	Sağ Torakotomi+Üst Lobektomi+1.Ve 2. Kosta Rezeksiyonu
3	E	74	BÜYÜK HÜCRELİ CA	T2N2M0	IIIA	Sol Torakotomi+Pnömonektomi
4	E	67	YHC	T2N0M0	IB	Sol Torakotomi+Intraperikardial Pnömonektomi
5	E	49	ADENO CA	T2N0M0	IB	Sağ Torakotomi+Üst Lobektomi
6	E	62	YHC	T2N0M0	IB	Sol Torakotomi+Alt Lobektomi
7	E	74	YHC	T1N2M0	IIIA	Sağ Torakotomi+Üst Lobektomi
8	E	57	ADENO CA	T2N2M0	IIIA	Sağ Torakotomi+Üst Lobektomi
9	E	64	YHC	T3N1M0	IIIA	Sağ Torakotomi+Bilobektomi
10	K	65	YHC	T4N0M0	IIIB	Sağ Torakotomi+Alt Lobektomi
11	E	58	ADENO CA	T3N1M0	IIIA	Sağ Torakotomi+Üst Lobektomi+1.Ve 2. Kosta Rezeksiyonu
12	E	45	YHC	T2N0M0	IB	Sol Torakotomi+Pnömonektomi
13	E	50	ADENO CA	T4N0M0	IIIB	Sol Torakotomi +Üst Lobektomi+Alt Loba Wedge Rezeksiyon
14	E	61	YHC	T3N0M0	IIIB	Sol Torakotomi+Pnömonektomi
15	E	57	ADENO CA	T4N0M0	IIIB	Sağ Torakotomi +Alt Lobektomi
16	E	60	YHC	T4N1M0	IIIB	Sol Torakotomi +Sleeve Üst Lobektomi
17	E	70	YHC	T2N1M0	IIIB	Sağ Torakotomi +Bilobektomi İnf
18	E	67	YHC	T2N1M0	IIIB	Sol Torakotomi+Pnömonektomi
19	E	58	YHC	T2N0M0	IB	Sağ Torakotomi+Pnömonektomi
20	E	62	YHC	T2N1M0	IIIB	Sağ Torakotomi+Bilobektomi İnf
21		54	YHC	T2N1M0	IIIB	Sol Torakotomi+ Alt Lobektomi
22	E	45	ADENO CA	T3N1M0	IIIA	Sol Torakotomi+Üst Lobektomi+Parsiyel Kot Rezeksiyonu
23	E	74	YHC	T2N1M0	IIIB	Sol Torakotomi+ Alt Lobektomi
24	E	64	ADENO CA	T2N0M0	IB	Sağ Torakotomi+Üst Lobektomi
25	E	73	ADENO CA	T2N1M0	IIIB	Sağ Torakotomi+Üst Lobektomi
26	K	65	YHC	T2N1M0	IIIB	Sol Torakotomi+Pnömonektomi
27	K	64	YHC	T3N0M0	IIIB	Sağ Torakotomi+Pnömonektomi
28	K	63	ADENO CA	T2N2M0	IIIA	Sağ Torakotomi+Bilobektomi
29	K	67	BÜYÜK HÜCRELİ CA	T2N2M0	IIIA	Sağ Torakotomi +Pnömonektomi
30	K	76	YHC	T2N0M0	IB	Sağ Torakotomi +Alt Lobektomi

CA: Karsinom; YHC: Yassı hücreli karsinom.

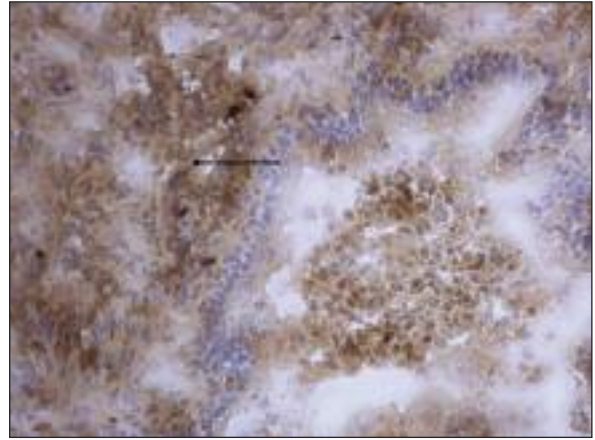
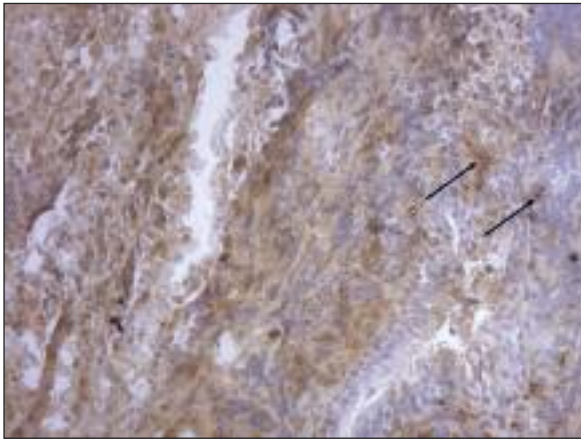
ters ilişki nöroblastomalı olgularda gösterilmiştir. CD44 ekspresyonunun fonksiyonel sonuçları, hyalüronan reseptörüne bağlanma özelliği, akciğer kanseri hücrelerinde metastatik potansiyeli günümüzde inceleme altındadır.<sup>17</sup>

KHDAK'de daima CD44s ve CD44v ekspresyonu olduğu da bildirilmektedir. Miyoshi ve ark. tarafından RT-PCR ile dokuz KHDAK hücre hattından sekizinde CD44s tespit edilmiştir ve immünohistokimyasal boyama ile de sonuçlar doğrulanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak 13 KHDAK'de cerrahi olarak rezeke edilen CD44s ekspresyonu pozitif bulunmuştur. Aynı otürün daha önceki çalışmasında tüm normal akciğer dokusu ve

KHDAK'li tümör dokusunda CD44s pozitifliği saptanmış.<sup>28</sup> Bu sonuçlar çalışmamızla uyumludur. Muhtemelen farklı moleküller üzerinden işleyen başka yollar vardır. Olasılıkla bu yolların kullanılmasından dolayı değişik ekspresyonlarla karşılaşılmaktadır. Tümör hücrelerinde CD44 ekspresyonunda üç değişik ekspresyon gözlenmektedir:1) Nöroblastomada CD44s düşüklüğü, 2) Orofarinkste yassı hücreli karsinom, endometrium kanserinde CD44v düşüklüğü, birçok kanser tipinde CD44s ve CD44v ekspresyonunda artış (meme ve kolorektal kanserler gibi).<sup>17,29-32</sup> Özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde CD44 ekspresyonunun düşüklüğünün yüksek derecede metastatik potansiyel ile



**RESİM 1: A** 5 µm kalınlığında alınan tümörlü doku kesitinde tümör hücrelerinin CD14 ekspresyonuna ait immünohistokimyasal boyanma görünmekte (x100). CD14 molekülü kahverengi olarak boyanmıştır (Oklarla gösterilmiştir). Koyu kahverengi alanlar hücreleri, açık kahverengi alanlar ise ekstraselüler matriksi göstermektedir. **B** 5 µm kalınlığında alınan sağlıklı doku kesitinde hücrelerin CD14 ekspresyonuna ait immünohistokimyasal boyanma görünmekte (x100). CD14 molekülü kahverengi olarak boyanmıştır (Oklarla gösterilmiştir). Koyu kahverengi alanlar hücreleri, açık kahverengi alanlar ise ekstraselüler matriksi göstermektedir.



**RESİM 2: A** 5 µm kalınlığında alınan tümörlü doku kesitinde tümör hücrelerinin CD44s ekspresyonuna ait immünohistokimyasal boyanma görünmekte (x100). CD44s molekülü kahverengi olarak boyanmıştır (Oklarla gösterilmiştir). Koyu kahverengi alanlar hücreleri, açık kahverengi alanlar ise ekstraselüler matriksi göstermektedir. **B** 5 µm kalınlığında alınan sağlıklı doku kesitinde hücrelerin CD44s ekspresyonuna ait immünohistokimyasal boyanma görünmekte (x100). CD44s molekülü kahverengi olarak boyanmıştır (Oklarla gösterilmiştir). Koyu kahverengi alanlar hücreleri, açık kahverengi alanlar ise ekstraselüler matriksi göstermektedir.

ilişkili olduğu belirtilmektedir.<sup>33</sup> Bu konuda daha fazla sayıda kontrol grubunun değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>34</sup> Çalışmamız da kontrol grubunun gerekliliği açısından yol göstermektedir.

Hem CD44s hem de CD44v normal solunum epitelinde ve KHDAK'de gözlenmiştir.<sup>24</sup> Kargı ve ark. tarafından otuz KHDAK'li hastada metastatik süreçteki CD44s rolünü araştırmak için yapılan çalışmada metastatik potansiyel ile korelasyon gözlenmiş; ancak bu çalışmada sağlıklı dokudan örnek alınmamıştır.<sup>22</sup>

Çalışmamızda aynı kişilere ait sağlıklı ve tümörlü dokularda CD14 ekspresyonu gözlenmiştir. Akciğer kanserli hastaların sağlıklı ve tümörlü dokudan CD14 ekspresyonu çok az sayıda çalışma mevcuttur. Beschorner ve ark. tarafından dokudaki CD14 ekspresyonu fokal beyin infarktı geçiren 18 otopsi vakasında immünohistokimyasal olarak incelendi. Kontrol grubu ile karşılaştırılarak yapılan çalışmada sessiz CD14<sup>-</sup> parankimal mikroglyal hücrelerin iskemisi sonrası aktive mikroglyal/makrofajlarda bol miktarda CD14 ekspresyonu gözlenmiştir.

olduğu gösterilmiştir. Erken dönemdeki CD14 ekspresyonunun iskemi sonrası akut inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu düşünülmüştür.<sup>23</sup> Katakı ve ark. KHDAK'li hastaların doku kesitlerinde tümörü infiltre eden, CD14+ TNF- $\alpha$  üreten makrofaj sayısında azalma tespit ettiler.<sup>35</sup> Akciğer kanserli hastalarda periferik kandan ve adenokarsinomlu hastaların plevral sıvılarından alınan örneklerde yapılan bir çalışmada TNF- $\alpha$ -pozitif CD14 + hücrelerde azalma tespit edilmiştir. Tümörün ileri evresinde sistemik ve lokal immün yanıtın etkilenmesinden dolayı bu hücre sayılarının azaldığı düşünülmüştür.<sup>1</sup> Bu çalışmalara göre akut inflamatuvar yanıt ya da immün yanıtın erken ve ileri dönemde değişikliklerine bağlı CD14 ekspresyonunun değişikliğe uğradığı düşünülmektedir.

## SONUÇ

Erken dönem örnekleri kullanılarak yapılan kanser çalışmalarında CD44'ün metastazdaki rolü vurgulansa da daha erken evrelerde tümörün transformasyonunda ve progresyonunda da rolü olduğu net olarak belirtilmemektedir. Hücrenin adezyon özelliklerini kazanması ya da kaybetmesinin nasıl olduğu halen tam olarak açıklanamamıştır. CD44'ün neoplastik ve neoplastik olmayan hücrelerde pleotrofik ekspresyonu tümör progresyonu ile ilişkisinin olmadığını göstermemektedir.<sup>14</sup> CD14 fonksiyonu da farklı moleküllerin rol oynamasından dolayı karışıktır. İn vivo hastalıklardaki rolü net değildir. Hücresel düzeyde her iki molekülün izoformları fonksiyonel çalışmalarla daha geniş serilerde çalışılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Lopez-Gonzalez JS, Avila-Moreno F, Prado-Garcia H, Aguilar-Cazares D, Mandoki JJ, Meneses-Flores M. Lung carcinomas decrease the number of monocytes/macrophages (CD14+ cells) that produce TNF-alpha. *Clin Immunol* 2007;122(3):323-9.
- Babatz J, Röllig C, Oelschlägel U, Zhao S, Ehninger G, Schmitz M, et al. Large-scale immunomagnetic selection of CD14+ monocytes to generate dendritic cells for cancer immunotherapy: a phase I study. *J Hematother Stem Cell Res* 2003;12(5):515-23.
- Ortega JW, Staren ED, Faber LP, Warren WH, Braun DP. Cytokine biosynthesis by tumor-infiltrating T lymphocytes from human non-small-cell lung carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2000;48(11):627-34.
- Teder P, Bergh J, Helden P. Functional hyaluronan receptors are expressed on a squamous cell lung carcinoma cell line but not on other lung carcinoma cell lines. *Cancer Res* 1995;55(17):3908-14.
- Haziot A, Rong GW, Lin XY, Silver J, Goyert SM. Recombinant soluble CD14 prevents mortality in mice treated with endotoxin (lipopolysaccharide). *J Immunol* 1995;154(12):6529-32.
- Schimke J, Mathison J, Morgiewicz J, Ulevitch RJ. Anti-CD14 mAb treatment provides therapeutic benefit after in vivo exposure to endotoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(23):13875-80.
- Amano S, Kawakami K, Iwashita H, Kitano S, Hanazawa S. Functional role of endogenous CD14 in lipopolysaccharide-stimulated bone resorption. *J Cell Physiol* 1997;173(3):301-9.
- Fassbender K, Walter S, Küh S, Landmann R, Ishii K, Bertsch T, et al. The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004;18(1):203-5.
- Vasselon T, Pironkova R, Detmers PA. Sensitive responses of leukocytes to lipopolysaccharide require a protein distinct from CD14 at the cell surface. *J Immunol* 1997;159(9):4498-505.
- Goyert SM, Ferrero E, Rettig WJ, Yenamandra AK, Obata F, Le Beau MM. The CD14 monocyte differentiation antigen maps to a region encoding growth factors and receptors. *Science* 1988;239(4839):497-500.
- Durieux JJ, Vita N, Popescu O, Guette F, Calzada-Wack J, Munker R, et al. The two soluble forms of the lipopolysaccharide receptor, CD14: characterization and release by normal human monocytes. *Eur J Immunol* 1994;24(9):2006-12.
- Fearn C, Kravchenko VV, Ulevitch RJ, Loskutov DJ. Murine CD14 gene expression in vivo: extramyeloid synthesis and regulation by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1995;181(3):857-66.
- Liu YJ, Yan PS, Li J, Jia JF. Expression and significance of CD44s, CD44v6, and nm23 mRNA in human cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(42):6601-6.
- Rudzki Z, Jothy S. CD44 and the adhesion of neoplastic cells. *Mol Pathol* 1997;50(2):57-71.
- Jackson DG, Buckley J, Bell JI. Multiple variants of the human lymphocyte homing receptor CD44 generated by insertions at a single site in the extracellular domain. *J Biol Chem* 1992;267(7):4732-9.
- Screaton GR, Bell MV, Bell JI, Jackson DG. The identification of a new alternative exon with highly restricted tissue expression in transcripts encoding the mouse Pgp-1 (CD44) homing receptor. Comparison of all 10 variable exons between mouse, human, and rat. *J Biol Chem* 1993;268(17):12235-8.
- Shtivelman E, Bishop JM. Expression of CD44 is repressed in neuroblastoma cells. *Mol Cell Biol* 1991;11(11):5446-53.
- Shimizu T, Yokota S, Takahashi S, Kunishima Y, Takeyama K, Masumori N, et al. Membrane-anchored CD14 is important for induction of interleukin-8 by lipopolysaccharide and peptidoglycan in uroepithelial cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(5):969-76.
- Sugawara S, Arakaki R, Rikiishi H, Takada H. Lipoteichoic acid acts as an antagonist and an agonist of lipopolysaccharide on human gingival fibroblasts and monocytes in a CD14-dependent manner. *Infect Immun* 1999;67(4):1623-32.
- Vives-Pi M, Somoza N, Fernández-Alvarez J, Vargas F, Caro P, Alba A, et al. Evidence of expression of endotoxin receptors CD14, toll-like receptors TLR4 and TLR2 and associated molecule MD-2 and of sensitivity to endotoxin (LPS) in islet beta cells. *Clin Exp Immunol* 2003;133(2):208-18.

21. Sreaton GR, Bell MV, Jackson DG, Cornelis FB, Gerth U, Bell JI. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(24):12160-4.
22. Kargi HA, Kuyucuoğlu MF, Alakavuklar M, Akpınar O, Erk S. CD44 expression in metastatic and non-metastatic non-small cell lung cancers. *Cancer Lett* 1997;119(1):27-30.
23. Beschoner R, Schliesener HJ, Gözalan F, Meyermann R, Schwab JM. Infiltrating CD14+ monocytes and expression of CD14 by activated parenchymal microglia/macrophages contribute to the pool of CD14+ cells in ischemic brain lesions. *J Neuroimmunol* 2002;126(1-2):107-15.
24. Fox SB, Fawcett J, Jackson DG, Collins I, Gatter KC, Harris AL, et al. Normal human tissues, in addition to some tumors, express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* 1994;54(16):4539-46.
25. Goldstein LA, Zhou DF, Picker LJ, Minty CN, Bargatze RF, Ding JF, et al. A human lymphocyte homing receptor, the hermes antigen, is related to cartilage proteoglycan core and link proteins. *Cell* 1989;56(6):1063-72.
26. Stamenkovic I, Amiot M, Pesando JM, Seed B. A lymphocyte molecule implicated in lymph node homing is a member of the cartilage link protein family. *Cell* 1989;56(6): 1057-62.
27. Culty M, Miyake K, Kincade PW, Sikorski E, Butcher EC, Underhill C. The hyaluronate receptor is a member of the CD44 (H-CAM) family of cell surface glycoproteins. *J Cell Biol* 1990;111(6 Pt 1):2765-74.
28. Miyoshi T, Kondo K, Hino N, Uyama T, Monden Y. The expression of the CD44 variant exon 6 is associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3(8):1289-97.
29. Salmi M, Grön-Virta K, Sointu P, Grenman R, Kalimo H, Jalkanen S. Regulated expression of exon v6 containing isoforms of CD44 in man: downregulation during malignant transformation of tumors of squamocellular origin. *J Cell Biol* 1993;122(2):431-42.
30. Koopman G, Heider KH, Horst E, Adolf GR, van den Berg F, Ponta H, et al. Activated human lymphocytes and aggressive non-Hodgkin's lymphomas express a homologue of the rat metastasis-associated variant of CD44. *J Exp Med* 1993;177(4):897-904.
31. Wielenga VJ, Heider KH, Offerhaus GJ, Adolf GR, van den Berg FM, Ponta H, et al. Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression. *Cancer Res* 1993;53(20):4754-6.
32. Dall P, Heider KH, Hekele A, von Minckwitz G, Kaufmann M, Ponta H, et al. Surface protein expression and messenger RNA-splicing analysis of CD44 in uterine cervical cancer and normal cervical epithelium. *Cancer Res* 1994;54(13):3337-41.
33. Viallet J, Ihde DC. Small cell carcinoma of the lung: clinical and biologic aspects. *Crit Rev Oncol Hematol* 1991;11(2):109-35.
34. Kondo K, Miyoshi T, Hino N, Shimizu E, Masuda N, Takada M, et al. High frequency expressions of CD44 standard and variant forms in non-small cell lung cancers, but not in small cell lung cancers. *J Surg Oncol* 1998;69(3): 128-36.
35. Katakai A, Scheid P, Piet M, Marie B, Martinet N, Martinet Y, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and macrophages have a potential dual role in lung cancer by supporting both host-defense and tumor progression. *J Lab Clin Med* 2002;140(5):320-8.