



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARININ
NK HÜCRELERİNDE NK YÜZEY AKTİVASYON
RESEPTÖRLERİNİN İFADESİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Alper HENGİRMEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Ferudun IŞIK

GAZİANTEP
TEMMUZ-2024



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KÜÇÜK HÜCRE DİŞİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARININ
NK HÜCRELERİNDE NK YÜZEY AKTİVASYON
RESEPTÖRLERİNİN İFADESİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Alper HENGİRMEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Ferudun IŞIK

GAZİANTEP
TEMMUZ- 2024

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİ HASTALARININ NK
HÜCRELERİNDE NK YÜZEY AKTİVASYON RESEPTÖRLERİNİN
İFADESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Alper HENGİRMEN

01/07/2024

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. A. Ferudun IŞIK
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Ferudun IŞIK
Tez Danışmanı

TEZJÜRİSİ:

1. Prof. Dr. A. Ferudun IŞIK
2. Prof. Dr. Maruf ŞANLI
3. Prof. Dr. Levent ELBEYLİ

I. TEŞEKKÜR

Tez danışmanım ve kıymetli öğretmenim, Sayın Prof. Dr. A. Ferudun IŞIK' a tezimin meydana gelmesinde gösterdiği katkıdan dolayı aynı zamanda beraber çalıştığımız süre boyunca gösterdiği örneklikten dolayı, memnuniyetimi sunar ve de saygılarımı iletirim.

Göğüs cerrahi asistanlığı sürecinde bana büyük katkıları olan değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunmak istiyorum. Başta Prof. Dr. Maruf ŞANLI' ya, eğitimimde önemli bir rol oynayan Doç. Dr. Ahmet ULUŞAN' a ve bilgi ve desteğiyle bana büyük katkı sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Bekir ELMA' ya şükranlarımı sunarım. Bu süreçte bana kattıkları her şey için minnettarım.

Hastane ve özel yaşantımda bana desteklerini hissettiren, beraber çalışmakla şanslı olduğum asistan arkadaşlarıma, intörn doktorlar arkadaşlarıma (Başta Dr. Merve olmak üzere), teknisyenlerimize, hemşirelerimize ve tüm personelimize sevgilerimi ve saygılarımı iletiyorum. Bu süreçte gösterdikleri destek ve katkılar için hepsine minnettarım.

Yaşadığım zorlu süreçlerde, yanımda olan aileme karşı da minnettar olduğumu belirtmek isterim.

Temmuz-2024

Dr. Mehmet Alper HENGİRMEN

II. ÖZET

HENGİRMEN M, Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının NK Hücrelerinde NK Yüzey Aktivasyon Reseptörlerinin İfadesinin Araştırılması, Gaziantep Üniversitesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2024

Amaç: Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin yaklaşık %85-90'ını oluşturur ve genellikle diğer akciğer kanseri türlerinden daha iyi prognoz gösterir. Erken evrede tespit edilip cerrahi müdahale yapıldığında, hastalığın sağkalım oranları belirgin şekilde artar. Ancak, geç evre ve metastatik hastalarda, cerrahi müdahaleye ek olarak kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi çeşitli seçenekler uygulanabilir. İmmünoterapinin, özellikle tümör mikroçevresi (TMÇ) tarafından oluşturulan direnç gibi faktörler nedeniyle başarısını etkileyen zorluklar olduğu bilinmektedir. Doğal öldürücü (NK) hücreler, TMÇ'ye karşı önemli bir immün yanıt gösterebilirler. Bu çalışmada KHDAK'de cerrahi rezeksiyon önce ve sonrası NK hücre aktivasyonu araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Şubat 2023 ve Mart 2024 tarihlerinde KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan 20 hastada kanda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası NK hücre aktivasyonuna CD3, CD16,566, CD94, CD2, CD69, CD226 ile bakılmıştır.

Bulgular: Sonuçlarımıza göre, CD94 ve CD226 biyomarkerlerinin cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. ($p=0,002$, $p=0.038$). Ancak CD16-56, CD2, CD3+ ve CD69 cerrahi önce ve sonrası değerlerinde farklılıklar görülmüş fakat anlamlı bulunmamıştır. KHDAK'lerinde, tümör ve tümör mikro çevresinin NK hücrelerinin aktivasyonunu azalttığı ve NK hücre aktivatör odaklı immünoterapilerin tedavi başarısını artırma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

Sonuçlar: Bu çalışma, NK hücrelerinin kanser tedavisinde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermiş olup, immünoterapiye yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesinde, faydalı bir yol haritası sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Doğal katil hücre, Küçük hücre dışı akciğer kanseri, Göğüs cerrahisi, İmmünoterapi, Akciğer kanseri

III. ABSTRACT

HENGIRMEN M, Investigation of the Expression of NK Surface Activation Receptors in NK Cells of Patients with Non-small Cell Lung Cancer, Gaziantep University Department of ThoracicSurgery, Medical Specialization Thesis, Gaziantep, 2024

Objective: Non-small cell lung cancer (NSCLC) account for the majority of lung cancers and when diagnosed at an early stage, surgical intervention significantly improves the chances of survival. However, in late stage and metastatic patients, in addition to surgery, treatment options such as chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy and targeted therapy can be applied. Immunotherapy is known to have challenges that affect its success, especially due to factors such as resistance generated by the tumor micro environment (TME). Natural killer (NK) cells can show an important immune response against the TME. We investigated NK cell activation pre- and post-surgical resection in NSCLC.

Materials and Methods: In this study, we investigated preoperative and postoperative activation of NK cell by CD3, CD16,56, CD94, CD2, CD69, CD226 in the blood of 20 patients who had surgery for NSCLC between February 2023 and March 2024.

Results: Statistically significant results were observed in the postoperative values of CD94 and CD226 biomarkers ($p=0.002$, $p=0.038$). However, differences in CD16-56, CD2, CD3+ and CD69 were observed but not significant. It is thought that the tumor and tumor's microenvironment decrease NK cell activation and NK cell activators have the potential to significantly enhance the success of immunotherapy treatments by boosting the immune system's natural ability to target and eliminate cancer and infected cells.

Conclusions: This study suggests that NK cells maybe show a role in cancer therapy and can be crucial for the new approaches to immunotherapy.

Keywords: Natural killer cell, Non small cell lung cancer, Thoracic surgery, Immunotherapy, Lungcancer

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	iii
II. ÖZET.....	iv
III. ABSTRACT	v
IV. İÇİNDEKİLER.....	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
VI. ŞEKİLLER.....	x
VII. TABLOLAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER.....	70
Ek-1. İntihal Raporu.....	
Ek-2. Etik Kurul Raporu.....	
Ek-3. Özgeçmiş	
Ek-4. Tez Danışmanı Kontrol Formu.....	

V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
ADCC	Antikora Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksiste
ADAM17	Disintegrin ve metalloproteinaz alanı içeren protein 17
BRAF	B-Raf Proto-Onkogen
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAR - T	Kimerik Antijen Reseptörü T Hücresi
CAR - NK	Kimerik Antijen Reseptörü NK Hücresi
CAR - M	Kimerik Antijen Reseptörü Makrofaj
CDKN2A	Siklin-Bağımlı Kinaz Reseptörü 2A
CTLA - 4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Protein - 4
DDBT	Düşük Doz Bilgisayarlı Tomografi
DLCO	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ES-KHAK	Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

GLOBOCAN	Küresel Kanser İzlemi
HIF - 1	Hipoksi İle İndüklenebilir Faktör - 1
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
IFNγ	İnterferon-Gama
ILC	Doğuştan Gelen Lenfoid Hücreler
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KIR	Öldürücü İmmünoglobulin Benzeri Reseptörler
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
LAG-3	Lenfosit Aktivasyon Geni 3
LIR	Lökosit İmmünoglobulin Benzeri Reseptör
mAB	Monoklonal Antikor
PD-1	Programlı Hücre Ölüm Proteini-1
PS	Performans Skoru
SEER	Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar

TGF	Transforme Edici Büyüme Faktör
TGF-beta	Transforme Edici Büyüme Faktör-beta
TH	T-Helper
TMÇ	Tümör Mikro Çevresi
TNF - α	Tümör Nekroz Faktör - Alfa
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VI. ŞEKİLLER

Şekil 4.1. CD94 ölçümlerinin cerrahi öncesi ve sonrası boxplot grafiği	35
Şekil 4.2. CD226 ölçümlerinin cerrahi öncesi ve sonrası boxplot grafiği	36
Şekil 4.3. CD94 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi.....	40
Şekil 4.4. CD226 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi.....	41
Şekil 4.5. CD94 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi.....	42
Şekil 4.6. CD226 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi.....	43
Şekil 4.7. CD94 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi.....	44
Şekil 4.8. CD226 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi.....	45

VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. Akciğer kanserinin histolojik sınıflandırması.....	9
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil olan hastalara ait tanımlayıcı istatistikler	30
Tablo 4.2. Tüm hastaların flow degerlendirmesi (yüzdelik değerlendirme).....	31
Tablo 4.3. Biyomarker değerlerinin cerrahi öncesi ve sonrası karşılaştırılması	34
Tablo 4.4. T gruplarında alt analizler.....	37
Tablo 4.5. T gruplarında pre-post analizler.....	39



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, dünyada en fazla tanı konulan kanserlerden biri ve kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen nedeni olup, yılda tahmini 2 milyon yeni vaka ve 1,76 milyon ölüme neden olmaktadır. Hastalık biyolojisi anlayışımızdaki önemli gelişmeler, öngörücü biyobelirteçlerin uygulanması ve tedavideki iyileştirmeler, son yirmi yılda kayda değer ilerlemelere yol açmış ve birçok hasta için sonuçları değiştirmiştir (1). Ortalama teşhis yaşı 70'tir ve erkeklerde bu kansere yakalanma olasılığı kadınlara göre iki kat daha fazladır. Kadınlarda ise epidermal büyüme faktörü reseptör mutasyonları ve östrojen etkileri nedeniyle duyarlılık yüksektir. ABD'deki Afro-Amerikan erkekler yüksek risk altındadır. Aile geçmişi riski 1,7 kat artırır. Akciğer kanseri vakalarının %90'ı tütün içimine bağlıdır. İkinci el duman, radon, asbest, hava kirliliği, arsenik, HIV, tüberküloz, esrar içimi, elektronik sigaralar, ısıtılmış tütün ürünleri ve COVID-19 da risk faktörleri arasındadır (2).

55 yaş üstü tütün kullanıcılarında öksürük, balgam, nefesdarlığı, göğüs ağrısı gibi belirtiler akciğer kanseri şüphesine yol açmalıdır. En yaygın tarama yöntemi düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) olup, X-ray görüntülemeye göre daha etkilidir. Akciğer kanser tanısı için farklı girişimsel ve girişimsel olmayan işlemler kullanılır, tanı patoloji sonucu ile belirlenir. Akciğer kanseri, iki ana gruba ayrılır: küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK). Küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin daha yaygın görülen türüdür. KHDAK, diğerine göre daha yavaş ilerleme eğilimindedir ve eğer erken teşhis edilirse, tedavi şansı artar ve sağkalım oranı önemli ölçüde yükselir. (3-6).

Akciğer kanseri genellikle geç evrede tespit edildiğinden, teşhis çoğunlukla ileri evrelerde yapılır ve tüm evrelerde beş yıllık sağ kalım oranı %20'nin altındadır. Erken evrede tespit edilen KHDAK cerrahiden sonra beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı %60-%80 civarındayken, bu oran ileri evrelerde %5-%10'e düşer. Hastalığın belirtilerinin geç ortaya çıkması ve spesifik olmaması erken teşhisi zorlaştırır (3,7,8).

KHDAK (Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri) tedavisinde cerrahi müdahale önemli bir rol oynar ve temel amaç, tümörün negatif cerrahi sınırlarla tamamen çıkarılması (rezeksiyon), lenf nodu bölgelerinin temizlenmesi ve hastanın fonksiyonel durumunun korunmasıdır. Cerrahi rezeksiyonun tipi, hastanın prognozunu ve tedavi planını doğrudan etkiler.

Cerrahi müdahalede üç temel rezeksiyon tipi vardır:

1. **R0 Rezeksiyonu:** Tümör tamamen çıkarılır ve cerrahi sınırda mikroskopik olarak tümör hücresi kalmaz. Bu en ideal sonuçtur ve genellikle en iyi prognozu sağlar.
2. **R1 Rezeksiyonu:** Tümör makroskopik olarak çıkarılmıştır, ancak cerrahi sınırda mikroskopik olarak tümör hücreleri kalmıştır. Bu durumda ek tedavi gereklidir.
3. **R2 Rezeksiyonu:** Tümör cerrahi olarak tam olarak çıkarılamamıştır ve makroskopik olarak geride kalan tümör dokusu mevcuttur. Bu durum daha kötü bir prognoza işaret eder ve agresif ek tedaviler gerektirir.

R1 ve R2 rezeksiyonlarında hastaya kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi veya hedefe yönelik tedaviler gibi ek tedavi yöntemleri uygulanır. Multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek her hasta için en uygun tedavi planı oluşturulur (9-17).

Son yıllarda immünoterapideki gelişmeler, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin ciddi yan etkilerine alternative olma potansiyeli göstermektedir. İmmünoterapilerde özellikle immune control noktası inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu tedaviler, tümör hücrelerinin immünsistemden kaçmasını önleyerek, PD-1, PD-L1 ve CTLA-4 gibi proteinlere karşı monoclonal antikorlarla çalışır. Ayrıca hedefe yönelik monoclonal antikorlar, kanser aşıları, spesifik olmayan immünoterapiler ve CAR-T, CAR-NK, CAR-M gibi adoptif hücresel immünoterapiler de bulunmaktadır. Özellikle CAR-T hücre tedavisi yan etkiler ve üretim zorlukları nedeniyle bazı sınırlamalara sahiptir. Alternatif olarak CAR-NK hücreleri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Bu hücreler, doku uyumsuzluğu problem olmadan ve daha az yan etki riskiyle kullanılabilirler (18-21).

NK hücre immünoterapi tedavi yöntemleri üzerine akciğer kanserinde araştırmalar devam etmektedir. İleri evre akciğer kanseri hastalarında kemoterapi ve radyoterapinin yetersiz kaldığı durumlarda, NK hücre tedavilerinin geliştirilmesi önemli bir tedavi planı olabilir. NK hücre terapileri, az sürede fazlaca hücre çoğantılabilmesi ve allojenik özellikte olduğundan umut vadetmektedir. Ancak, diğer tedavi yöntemlerinde karşılaşıldığı şekilde, NK odaklı immune terapilerde de tümör mikro çevresi (TMÇ) sorun oluşturmaktadır. Solid tümörlerde TMÇ, NK hücre aktivasyonunu baskılayabilmektedir. Bu çalışmada, KHDAK'li hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası periferik kanda NK aktivasyon düzeyleri karşılaştırılarak, TMÇ'nin NK hücre reseptörlerini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, ortalama beş yıllık sağkalım oranı %15 olan ABD'de ve dünya genelinde kadın ve erkeklerde kanser nedenli ölümlerin başlıca sebeplerindendir. Akciğer kanserinin %90'ı tütün ürünlerinden meydana gelmektedir. Ancak asbest, radon gazı, hava kirliliği ve kronik enfeksiyonlar gibi diğer faktörler de akciğer kanserine neden olabilir. Buna ek olarak, akciğer kanserine yatkınlığın birden fazla kalıtsal ve edinsel mekanizması olduğu öne sürülmüştür. Akciğer kanseri, iki ana sınıfa ayrılır: Küçük hücreli akciğer karsinomları (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomları (KHDAK). Tedavi yaklaşımları, hastalığın türüne, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna göre belirlenir. Akciğer kanseri tedavi seçenekleri şunları içerir:

1. **Cerrahi:** Tümörün bulunduğu bölgenin cerrahi olarak çıkarılması, genellikle erken evrede teşhis edilen KHDAK hastalarında uygulanır.
2. **Radyasyon Tedavisi:** Kanseri hücreleri yok etmek veya küçültmek için yüksek enerjili ışınlar kullanılır. Bu yöntem, cerrahiye uygun olmayan hastalar için bir seçenek olabilir.
3. **İmmünoterapi:** Bağışıklık sistemini güçlendirerek kanser hücrelerine saldırmasını sağlayan tedavi yöntemidir. Özellikle ileri evre KHDAK için umut verici sonuçlar sunmaktadır.
4. **Kemoterapi:** Kanseri hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini durdurmak için kullanılan ilaç tedavisidir. Hem KHAK hem de KHDAK tedavisinde yaygın olarak uygulanır.
5. **Hedefe Yönelik Tedavi:** Kanseri hücrelerinde bulunan spesifik moleküllere saldıran ilaçlar kullanılır. Bu tedavi, özellikle KHDAK'de genetik mutasyonlara sahip hastalarda etkili olabilir.

Her hasta için en uygun tedavi planı, kanserin tipi, evresi ve genetik yapısı dikkate alınarak belirlenir.

Terapötik yöntem önerileri çeşitli faktörlere bağlıdır. Tanı ve tedavide kaydedilen gelişmelere rağmen, akciğer kanserli hastalar için prognoz hala tatmin edici değildir. Mevcut standart tedavilere verilen yanıtlar, en lokalize kanserler dışında istenilen ölçüde değildir. Akciğer kanserinin biyolojisinin daha iyi anlaşılması, daha etkili ve spesifik tedavilerin geliştirilmesine büyük katkı sağlayabilir (22, 23).

2.2. Akciğer Kanseri Epidemiyolojisi

GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından oluşturulan ve dünya çapında kanserle ilgili verileri sağlayan bir platformdur. GLOBOCAN'ın 2018 verilerine göre, dünya genelinde 2.094.000 akciğer kanseri vaka tanısı konulmuştur. Bu durum, akciğer kanserini dünyada en fazla görülen kanser türü yapmıştır. Akciğer kanseri tanısı için yaşa göre standardize edilmiş kümülatif yaşam boyu risk erkeklerde %3,8 ve kadınlarda %1,77'dir (24).

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) çalışmasında, 2020 yılında ABD'de tahmini 229.000 kişide akciğer kanseri görüldü ve bu kanserin %12,7'sini oluşturdu. 100.000'de 45,6 olan mevcut insidans, büyük ölçüde sigarayı bırakma nedeniyle 1992'deki 100.000'de 69,5 olan zirve değerinden düşmüştür. Çoğu batı ülkesi benzer bir durum bildirirken, Türkiye, Çin ve eski Sovyetler Birliği ülkeleri gibi gelişmekte olan ülkeler sigarayı bırakma ve akciğer kanseri insidansı konusunda benzer başarı göstermemiştir. Dünya çapında sanayileşmenin ve tütüne erişimin artmasıyla, dünya çapında akciğer kanseri insidansı da artmaktadır (25).

Türkiye'de akciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Türkiye İstatistik Kurumu ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2020 yılında Türkiye'de yaklaşık 40,000 akciğer kanseri vakası tanı almıştır. Erkeklerde insidans oranı, 100,000 erkek başına yaklaşık 70-80 vaka olarak bildirilirken, kadınlarda bu oran 100,000 kadın başına yaklaşık 10-20 vaka olarak tahmin edilmektedir. Türkiye'de akciğer kanseri prevalansı, hastalığın yüksek mortalite oranı nedeniyle insidansına göre daha düşük olabilir (26).

Ölüm Oranı

Akciğer kanseri, dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerin başta gelen nedenidir. 2018'de akciğer kanseri, dünya çapındaki kanser ölümlerinin %18,4'ü olan tahmini 1.761.000 ölüme neden olmuştur. 2018'de tahmini 1.185.000 ölümle akciğer kanseri, ABD, Rusya ve Çin dahil 93 ülkede erkeklerde başta gelen ölüm nedeniydi. Kadınların akciğer kanserinden ölme olasılığı erkeklere göre yarıdan azdı ve 2018' de kadınlar arasında yaklaşık 576.000 ölüm gerçekleşti. Akciğer kanseri, ABD ve Çin dahil 28 ülkede kadınlarda önde gelen ölüm nedeniydi.

Erkeklerden farklı olarak, ABD ve Avrupa'da kadınlarda akciğer kanseri ve ölüm oranı artmaya devam ediyor. 2017 yılında akciğer kanseri, Avrupa'da kadınlarda kanser ölümünün başta gelen nedeni olarak meme kanserini geçerek 100.000 kadında 14,6 ölüme neden oldu (24,26).

Hayatta Kalma

SEER'e göre, ABD'de akciğer kanseri için son 5 yıllık sağkalım oranı (2010-2016) %20,5'ti. En erken bildirilen 5 yıllık sağkalım oranı, 1975'te %11,5'ti. Sağkalımdaki artışlar muhtemelen cerrahi yöntemlerin gelişmesi, sayısının artması ayrıca erken teşhis, hedefe yönelik tedavilerin (EGFR, ALK, ROS ve BRAF inhibitörleri) ve immünoterapilerin (PD-1, PDL-1 ve CTLA-4 inhibitörleri) tanıtılmasıyla tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerden kaynaklanmaktadır.

ABD'de lokalize hastalığı olanlarda (evre I-II) 5 yıllık sağkalım oranı %59,0 iken, bölgesel (evre III) hastalığı olanlarda %31,7'ye ve metastatik (evre IV) hastalığı olanlarda %5,8'e düşmektedir. ABD'de akciğer kanseri vakalarının %57'si metastazdan sonar teşhis ediliyor (27).

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: Akciğer kanseri tanısı konulan kişilerin ortalama yaşı 70 olup, vakaların çoğunluğu 55 üstünde görülmektedir. Yaşlanma ile birlikte biyolojik faktörler nedeniyle risk artmaktadır (28, 29).

Cinsiyet: Erkeklerin akciğer kanserine yakalanma ve ölme olasılığı kadınlardan iki kat fazla olmasına rağmen, kadınlar arasında özellikle sigara içmeyenlerde oranlar

artmaktadır. Kadınlarda EGFR pozitif adenokarsinomlar daha yaygındır ve hormonal etkiler riski artırabilir (30).

İrk/Etnisite: Afrikalı Amerikalı erkeklerde akciğer kanseri en yüksek oranda görülürken, Hispanikler ve Asyalılar/Pasifik Adalılar arasında en düşük oranda görülmektedir. Genetik ve çevresel faktörler, sigara içme oranları gibi etmenler risk farklılıklarına katkıda bulunur (29).

Aile Öyküsü: Aile öyküsünün pozitif olması akciğer kanser ihtimalini 1.7 kat artırır. Genetik yatkınlık ve belirli genetik varyantlar kalıtsal akciğer kanseri riskini artırmaktadır (31).

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Tütün İçmek: Batı dünyasında akciğer kanseri vakalarının %80'inden fazlası sigara içiminden kaynaklanmaktadır ve sigara içme yaygınlığı düşse de ikinci el dumana maruz kalma riski artırır (26).

Elektronik Sigara ve Isıtılmış Tütün Ürünleri: E-sigaralar ve HTP(Heatedtobaccoproducts)'ler daha güvenli olabilir ancak uzun vadeli etkileri bilinmemektedir ve E-sigara veya elektronik sigara kullanımıyla ilişkili akciğer hasarı(EVALI)vakaları nedeniyle genç yetişkinler ve sigara içmeyenler için güvenli kabul edilmemektedir (26,32,33).

Esrar İçmek: Esrarın yanması kanserojen maddeler üretir ve bronşiyal epitelde premalign değişikliklere neden olur, ancak akciğer kanseri üzerindeki etkileri hakkında daha fazla araştırma gereklidir (34).

Asbest: Asbest maruziyeti, sigara içmeyenlerde bile akciğer kanseri riskini artırmaktadır (35).

Radon: Radon maruziyeti, batı dünyasında akciğer kanseri için ikinci büyük risk etkenidir (36).

Hava Kirliliği: Daha çok gelişmekte olan ülkelerde hava kirliliği akciğer kanseri riskini artırır (37).

Arsenik: Arsenik maruziyeti akciğer kanseri riskini artırır ve daha çok tarım ve endüstri işçileri arasında olur, içme suyunda yüksek seviyelerde bulunması durumunda akciğer kanseri riskini artırır (38).

Enfeksiyon: Tüberküloz ve HIV gibi enfeksiyonlar, akciğer kanseri riskini artırır (39).
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH): KOAH, akciğer kanseri ihtimalini 6 ila 13 kat arasında artırır ve bu artış sigara içmeyle ilişkilidir (40).

2.3.Akciğer Kanseri Patolojisi

Akciğer kanseri, histolojik olarak farklı alt tiplere ayrılır ve bu alt tipler, hem tedavi stratejilerini hem de hastalığın prognozunu etkiler.

Başlıca histolojik sınıflar şunlardır:

1. **Adenokarsinom:** Genellikle akciğerin periferik bölgelerinde gelişen ve erken metastaz yapabilen bir tümördür. Bu alt tip, sigara içmeyenlerde daha yaygın görülen ve erken dönemde lenf nodlarına ve uzak organlara yayılabilen bir kanserdir.
2. **Skvamöz Hücreli Karsinom:** Akciğerin merkezine yerleşir ve endobronşiyal (hava yollarında) kitleler şeklinde büyür. Adenokarsinoma göre daha yavaş ilerler ve geç evrede metastaz yapma eğilimindedir. Sigara içiciliği ile güçlü bir ilişkiye sahiptir.
3. **Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu:** Oldukça agresif bir tümördür ve geniş mediastinal tutulum gösterir. Bu kanser türü genellikle erken dönemde akciğer dışı metastazlar yapar. Küçük hücreli karsinom, diğer akciğer kanseri türlerinden farklı olarak kemoterapiye genellikle iyi yanıt verir, ancak çoğunlukla tanı konduğunda ileri evrededir ve prognoz kötüdür.
4. **Büyük Hücreli Karsinom:** Bu tip az farklılaşmıştır ve genellikle akciğerin periferik bölgelerinde bulunur. Erken metastaz yapabilme yeteneğiyle tanınır. Mikroskop altında daha belirgin bir histolojik alt tipe benzemediği için "büyük hücreli" olarak adlandırılır.

Her histolojik türün farklı biyolojik davranışları, tedavi yaklaşımlarını şekillendirir. Örneğin, küçük hücreli akciğer kanseri için kemoterapi genellikle ilk tedavi seçeneğidir, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom için cerrahi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler sıklıkla kullanılır (41)

Tablo 2.1. Akciğer kanserinin histolojik sınıflandırması (41)

Sınıf	Prevalans (%)	Alt Türler
Adenokarsinom	40	Asiner, bronşioalveolar, papiller, mucus oluşumlu solid karsinom, miks
Skuamöz hücreli karsinom	25	—
Küçük hücreli karsinom	20	Saf küçük hücreli karsinom, combine küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli karsinom	10	Büyük hücreli nöroendokrin, bazaloid, lenfoepitelyal benzeri, rabdoid fenotipli büyük hücreli
Adenoskuamöz karsinom	< 5	—
Karsinoid	< 5	—
Bronşiyal gland karsinomu	< 5	—

2.4. Tümör Mikro Çevresi

Tümör mikro çevresi (TME), kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynar. TME, tümör hücreleriyle etkileşimde bulunan çeşitli hücre tipleri, matriks bileşenleri ve salınan sinyal moleküllerinin bir bileşenidir. Bu karmaşık çevre, kanser hücrelerinin davranışını, tümörün büyümesini ve metastaz yapma yeteneğini etkileyebilir. İşte TME'in bazı önemli bileşenleri ve özellikleri:

- 1. Kanser Hücreleri:** TME'de bulunan kanser hücreleri, çevrelerindeki diğer hücrelerle etkileşimde bulunur ve bu etkileşimler, tümörün biyolojik özelliklerini ve tedaviye yanıtını etkiler.
- 2. Bağışıklık Hücreleri:** TME, çeşitli bağışıklık hücrelerini içerir, örneğin makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler. Bu hücreler, tümörle savaşabilir veya tümörü destekleyen bir rol oynayabilirler.

Örneğin, tümör bağlı makrofajlar (TAM'ler) genellikle tümör büyümesini destekleyici ve anti-tümör etkilerini azaltıcı sitokinler salgılar.

3. **Endotel Hücreleri:** Tümörlerin kan damarları, tümör mikro çevresinin bir parçasıdır ve bu damarlar tümörün büyümesini destekler. Angiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu), tümörlerin yeterli oksijen ve besin maddesi almasını sağlar.
4. **Fibroblastlar ve Ekstraselüler Matris (ECM):** Fibroblastlar, TME'de bulunan ve ECM'yi oluşturan hücrelerdir. ECM, tümör hücrelerinin davranışını etkileyebilir ve tümör metastazını destekleyebilir.
5. **Sinyal Molekülleri:** TME, büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve diğer sinyal moleküllerini içerir. Bu moleküller, tümör hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmasını ve metastaz yapmasını etkileyebilir.
6. **Hücrelerarası Matris (ECM):** ECM, hücreler arası iletişimi düzenler ve tümör hücrelerinin davranışını etkileyebilir. ECM'nin yapısındaki değişiklikler, tümörlerin invazivliğini artırabilir.

Tümör mikro çevresi, tümör hücrelerinin genetik ve fenotipik özelliklerinin yanı sıra, tedaviye karşı yanıtlarını da etkileyebilir. Bu nedenle, TME'in detaylı bir şekilde anlaşılması, kanser tedavisinde önemli bir hedef olabilir. Özellikle immünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler, TME'i modifiye etmeyi ve tümör mikro çevresindeki immün yanıtı güçlendirmeyi amaçlayabilir (42). Stromal hücreler, kanserle ilişkili fibroblastlar, kök hücreler ve tümörlere dahil olan kapsamlı bir bağışıklık hücresi setinden oluşur. Tümör mikro çevresi, konakçı bağışıklık tepkilerini bastırmak, tümör büyümesini teşvik etmek ve kanser hücrelerinin bağışıklık gözetiminden kaçmasına yardımcı olmak için değiştirilir (43). Tümörle ilişkili immune hücreler arasında tümörle ilişkili makrofajlar (TAM), dendritik hücre (DC) alt kümeleri, sitotoksik ve düzenleyici T hücreleri (CTL'ler ve Treg'ler), doğal öldürücü (NK) hücreler ve miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC) bulunur. Tümör mikro çevresindeki farklı immune hücre alt kümelerinin miktarları hastalar arasında önemli ölçüde değişebilir ve bazı kanserlerde tedavi sonucu ve sağkalımın bir öngörücüsü olarak kullanılabilir (44-46). Değişmiş tümör mikro çevresi, kanser hücreleri tarafından MHC

sınıf I moleküllerinin kaybı, antijen varyantlarının kaybı ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin aktif salgılanması yoluyla oluşturulur. Tümör mikro çevresinde bulunan bağışıklık hücreleri işlevsel olarak bozulur ve yeni infiltrate olan bağışıklık hücreleri alternative olarak aktive olur, bu da bozulmuş bir fenotiple sonuçlanır (47).

Miyeloid türevli baskılayıcı hücreler (MDSC), makrofajlar ve dendritik hücreler (DC) dahil olmak üzere miyeloid hücreler, tümör mikro çevresinde düzenleyici hücreler olarak hareket edebilir. MDSC'ler tümör yanlısı etkilerini NO sentaz ve arginaz-1 (47-51) seviyelerini artırarak, IL-10 salgılayarak ve reaktif oksijen türlerini (ROS) aşırı üreterek (51) T hücresi çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek gösterirler. İleri evre KHDAK hastalarının periferik kanında, sağlıklı kontrollere kıyasla artmış MSDC seviyeleri tespit edilmiş ve daha düşük CD8+ T-hücresi seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (52).

Tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'lar), tümör mikro çevresinde bulunan bağışıklık hücreleridir ve genellikle iki ana fenotipte sınıflandırılır: M1 ve M2.

M1 Fenotipi: Genellikle tümör karşıtı (anti-tümör) etkilere sahiptir. M1 makrofajları, inflamasyonu teşvik eden sitokinler salgılar ve tümör hücrelerini doğrudan öldürebilir.

M2 Fenotipi: Tersine, M2 makrofajları pro-tümör etkilere sahiptir. Bu fenotip, tümör büyümesini, anjiyogenezi (yeni kan damarlarının oluşumunu) ve immünosupresyonu destekler. M2 makrofajları, yara iyileşmesi ve doku tamirinde de rol oynar, ancak tümör mikro çevresinde bulunduklarında, tümör ilerlemesine katkıda bulunurlar. Bu nedenle, M2 fenotipi, kötü prognoz ve azalmış genel sağkalım (OS) ile ilişkilidir. M2 fenotipi, tümörün büyümesine ve yayılmasına destek olan bir makrofaj alt tipini ifade eder (53).

Ayrıca, CD68+ makrofajların yüksek intratümöral yoğunluğu, KHDAK'de sağkalım artışı ile ilişkilidir (54,55).

DC'ler doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin sınırındaki en önemli antijen sunan hücrelerdir. Bununla birlikte, tümör mikro çevresinde, DC'ler genellikle CD80

ve CD86 gibi ko-stimülatör moleküllerin düşük ekspresyon seviyeleri ve zayıf antijen sunma kapasitesi nedeniyle T-hücrelerini verimli bir şekilde hazırlayamayan olgunlaşmamış bir durumdadır. Periferik kan lenfositleri de KHDAK'de prognostic bir belirteç olarak kullanılabilir (56-59).

Kronik inflamasyon, kanser gelişiminde önemli bir rol oynar ve çeşitli mekanizmalarla tümör mikroçevresini etkileyebilir. Bu süreçte reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ve sitokinler, özellikle TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü-alfa), kritik faktörlerdir. NF- κ B (Nükleer Faktör kappa B), kronik inflamasyon sırasında aktive olan ve birçok genin ifadesini düzenleyen önemli bir protein kompleksidir. NF- κ B'nin aktivasyonu, hem bağışıklık yanıtlarını hem de kanserin ilerlemesini etkileyen bir dizi biyolojik olaya yol açar.

Normalde NF- κ B, sitoplazmada baskılayıcı proteinler olan I κ B (Inhibitör kappa B) tarafından inaktif tutulur. Ancak kronik inflamasyon sırasında TNF- α ve ROS gibi sinyaller I κ B'nin yıkımını tetikleyerek NF- κ B'nin serbest kalmasını sağlar. Bu serbest kalan NF- κ B çekirdeğe girer ve burada, enflamasyonu artıran, hücre proliferasyonunu destekleyen ve bağışıklık yanıtlarını baskılayan genlerin ifadesini başlatır. Bu genler arasında anti-apoptotik proteinler, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri yer alır.

NF- κ B'nin kanserle ilişkili etkileri:

1. **Enflamasyonun sürdürülmesi:** NF- κ B aracılığıyla salınan sitokinler ve kemokinler, kronik inflamasyonu besler ve bu da kanserojen süreçleri hızlandırabilir.
2. **Hücre proliferasyonu ve hayatta kalma:** NF- κ B, tümör hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan anti-apoptotik genlerin ifadesini artırarak, kanser hücrelerinin ölümünü engeller.
3. **İmmün yanıtların baskılanması:** NF- κ B, bağışıklık sisteminin tümör hücrelerine karşı etkin bir şekilde yanıt vermesini zorlaştırarak, immün kaçışa katkıda bulunur.

4. Anjiyogenez: KHDAK tümörlerinde olduğu gibi, hipoksik ortamlar NF- κ B aracılığıyla pro-anjiyojenik faktörlerin, özellikle VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) gibi moleküllerin salınımını tetikler. Bu da tümörlerin yeni kan damarları oluşturarak büyümelerini ve metastaz yapmalarını kolaylaştırır.

Sonuç olarak, kronik inflamasyonun ve NF- κ B'nin aktivasyonu, kanserin ilerlemesini ve tedaviye yanıtını olumsuz etkileyen önemli mekanizmalardan biridir. Özellikle KHDAK gibi kanser türlerinde bu süreç, anjiyogenezi artırarak ve immün yanıtları baskılayarak tümör büyümesini kolaylaştırabilir (44, 60-63).

2.5. İmmünoterapi

İmmünoterapide, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ve aşı tedavileri önemli rol oynamaktadır. CTLA-4 inhibitörleri (ipilimumab ve tremelimumab) ve PD-1/PD-L1 inhibitörleri, tümörlerin bağışıklık sisteminden kaçışını engelleyerek tedaviye olanak sağlar. PD-1 inhibitörleri, özellikle nivolumab ve pembrolizumab, çeşitli kanser türlerinde etkin sonuçlar göstermiştir, ancak PD-L1 ekspresyonu ile yanıt arasında belirgin bir korelasyon bulunmuştur. Ayrıca, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) için aşı tedavileri araştırılmaktadır. MUC1, EGF, MAGE-A3, TGF-beta ve PRAME gibi çeşitli antijenlere yönelik aşılar, tedaviye ek olarak immünojenik yanıtlar oluşturmayı ve hastalık prognozunu iyileştirmeyi hedefler. Özetle, bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri ve aşı tedavileri, kanser tedavisinde yeni umutlar vaat eden stratejilerdir (64-67).

2.6. Kanser İmmünoterapisi İçin NK Hücre Platformu

Kanser için doğal öldürücü (NK) hücre tabanlı immünoterapi alanı heyecan verici bir dönüm noktasına ulaşmıştır. Bu tedaviler henüz adaptif T hücre tedavileri kadar klinik başarıya ulaşmamış olsa da, NK hücre tedavileri klinik başarı potansiyeli geliştirme konusunda artan bir coşkuya yol açmıştır. Bu yeni alanı yönlendiren temel hipotez, yaklaşık 20 yıl önce transplantasyon kliniğinden yapılan gözlemlere dayanmaktadır. Bu ortamda, NK hücrelerinin hematopoetik kök hücre nakli sonrasında hızla yeniden oluştuğu ve kötü huylu hücrelere karşı doğrudan sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Bu incelemede, bugüne kadar kanser tedavisi için kullanılan başlıca NK hücre tabanlı yöntemleri tartışıyoruz. Aktive edici ve inhibe

edici reseptörleri, efektör nitelikleri, alt popülasyonları, anatomic konumları ve gelişimsel süreçleri de dahil olmak üzere, antitumor işlevleriyle ilgili NK hücre biyolojisinin çeşitli yönlerini inceleyerek başlıyoruz. Herhangi bir hücre terapisinin gücü, içinde çalıştığı tümör mikro çevresinden büyük ölçüde etkilenir ve bu nedenle, NK hücre fonksiyonunu en güçlü şekilde baskılayan tümör bağışıklık kaçınma stratejilerine genel bir bakış da sunuyoruz; ilgili olduğunda, bu tümörle ilişkili engelleri aşmayı amaçlayan terapötik müdahaleleri vurguluyoruz. Ancak, bu incelemenin büyük kısmı, belki de NK hücre tabanlı tedavilerin etkinliğini yöneten en önemli iki ana faktöre odaklanmıştır: Hücre kaynağının seçimi ve NK hücre fonksiyonunun in vivo iyileştirilmesi. Bu ürünlerin ölçeğini ve standardizasyonunu artırmak için mevcut genişleme yöntemlerini kısaca ele alıyoruz. In vivo işlevsel iyileştirme yöntemlerinin tartışılması, sitokin tabanlı tedavileri, NK hücre bağlayıcılarını ve bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerini içerir. NK hücre kanser immünoterapisinin gelecekteki araştırmaları ve klinik testleri için en kritik noktalar hakkındaki düşüncelerimizi sunarak sonuca varıyoruz (68).

2.6.1. NK Hücre Biyolojisi

NK hücreleri (Natural Killer hücreleri), doğuştan gelen lenfoid hücrelerin ilk tanımlanan alt tipidir ve viral enfeksiyonlar veya hücresel değişiklikler gibi tehditlere karşı savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar. Bu hücreler, hücre öldürme kapasitesine sahip olmalarının yanı sıra pro-inflamatuar sitokinler üretirler. NK hücrelerinin işlevsel özellikleri, onları büyük ölçüde CD8⁺ T hücrelerine benzettir; zira her iki hücre tipi de enfekte hücreleri hedef alıp yok etme kapasitesine sahiptir. Diğer doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC'ler) de benzer kökenlere sahiptir. ILC'ler, genel olarak üç ana alt tipe ayrılır:

1. **ILC1'ler:** Bu hücreler, CD4⁺ T hücrelerinin TH1 alt grubuna benzer şekilde, intrazellüler patojenlere karşı savunmada önemli rol oynar ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi sitokinler üretirler.
2. **ILC2'ler:** Bu hücreler, CD4⁺ T hücrelerinin TH2 alt grubuna benzer şekilde çalışır ve genellikle IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler salgırlar. Bu sitokinler, alerjik reaksiyonlar ve paraziter enfeksiyonlara karşı yanıtı düzenler.

3. **ILC3'ler:** Bu hücreler, CD4+ T hücrelerinin TH17 alt grubuna benzer şekilde, IL-17 ve IL-22 gibi sitokinler üretirler. Bu sitokinler, bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde ve bazı iltihaplı hastalıkların patogeneğinde rol oynar.

Sonuç olarak, NK hücreleri ve diğer ILC alt grupları, hem doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hem de adaptif bağışıklık sisteminin önemli bileşenleri olarak, çeşitli patojenlere karşı vücudu koruyan karmaşık ve spesifik bir yanıt oluşturmada görev alır (71). NK hücrelerinin gelişimi için geçerli model, kemik iliği kaynaklı CD34+ CD45RA+ hematopoetik progenitor hücrelerin çeşitli anatomic bölgelere göç ettiğini ve burada IL-15'e bağlı sinyalizasyonun NK hücresi (CD3-CD56+) soyuna olgunlaşmalarını sağladığını ileri sürmektedir. NK hücre gelişim bölgeleri çok sayıdadır ve dalak, karaciğer, ikincil lenfoid organlar, timus, bağırsak, bademcikler ve uterus içerir (72,73). Bu bölgelerdeki NK hücre farklılaşmasının doğrusal mı yoksa doğrusal olmayan bir şekilde mi ilerlediği tartışılmaya devam etmektedir (74).

NK hücrelerinin en iyi karakterize edilmiş iki alt kümesi CD56^{bright}CD16- ve CD56^{dim}CD16+ popülasyonlarıdır. CD56^{bright} hücreler periferik kanda daha düşük sayılarda bulunur (dolaşımdaki NK hücrelerinin %90'ı CD56^{dim}'dir), ancak dokuda yerleşik NK hücreleri ağırlıklı olarak CD56^{bright} yapısıdır (75). CD56^{bright} NK hücreleri güçlü sitokin üreticileridir ve IL-15 gibi pro-inflamatuar sitokinlerle primer hale getirilmedikleri sürece zayıf sitotoksiktirler. Buna karşın, CD56^{dim} NK hücre popülasyonu, ağırlıklı olarak granzim B ve perforin içeren önceden birleştirilmiş sitolitik granüllerin immünolojik sinaps boyunca ekzositozu yoluyla enfekte veya malign hücrelerin seri öldürülmesine aracılık edebilir ve sonuçta hedef hücrenin apoptozunu indükler. Kanıtlar, granzimB'ye bağlı öldürmenin tipik olarak bir NK hücresinin aracılık ettiği bir dizi öldürmenin başında meydana geldiğini, oysa bu hücre tarafından indüklenen daha sonraki sitolitik olayların ölüm reseptörü aracılı olduğunu göstermektedir (örneğin, NK hücreleri tarafından ifade edilen Fas ligandı ve TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) yoluyla) (76, 77).

Aktif ve İnhibitor Reseptörler

B hücreleri ve T hücrelerinin aksine, NK hücreleri somatik olarak yeniden düzenlenmiş antijen reseptörlerini değil, aktive edici reseptörler ve inhibe edici reseptörlerin stokastik (rastgele) kombinasyonlarını ifade eder. Somatik terimi, bireyin üreme hücreleri dışında kalan somatik hücrelerinde meydana gelen genetik değişiklikleri ifade eder. Bu değişiklikler, yaşam boyunca hücrelerde birikerek tümör oluşumu gibi durumlarda etkili olabilir. Örneğin B hücreleri ve T hücreleri, antijenlere özgü farklı reseptörleri üretmek için somatik rekombinasyon adı verilen genetik değişiklikler yapar (68).

Öte yandan, stokastik terimi, rastgele veya olasılıksal süreçleri tanımlar. Stokastik bir süreç, belirli bir düzen veya kesinlik olmaksızın rastgele bir dağılım veya değişim içerir. NK hücrelerinde, antijen reseptörlerinin çeşitli aktive edici ve inhibe edici kombinasyonları stokastik olarak ifade edilir; yani bu kombinasyonlar belirli bir düzen veya kalıptan ziyade rastgele olarak oluşur. Özetle, somatik değişiklikler belirli genetik düzenlemeleri ifade ederken, stokastik değişiklikler rastgele ve olasılıksal süreçleri ifade eder. NK hücrelerinde, antijen reseptörleri somatik olarak yeniden düzenlenmediğinden, çeşitli reseptör kombinasyonları rastgele ve stokastik bir şekilde ortaya çıkar. Bu çeşitli reseptörler aracılığıyla uyarıcı ve baskılayıcı sinyallerin net dengesi, hedef hücrelere karşı bir yanıt veya toleransla sonuçlanır. Aktive edici reseptörlerin çapraz bağlanması, adaptor proteinler içinde bulunan immünoresseptör tirozin bazlı aktivasyon motiflerinin fosforilasyonunu indükler ve bu da sinyal kaskadlarını başlatabilen birden fazla proteini devreye sokar. CD16 olarak da bilinen düşük afiniteli IgG Fc bölgesi reseptörü III, NK hücreleri tarafından ifade edilen en güçlü aktive edici reseptördür. Buna göre, opsonize hücreler üzerindeki IgG antikollarının Fc bölgeleri, CD16 moleküllerini çapraz bağlamaya ve böylece antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) olarak adlandırılan bir süreç yoluyla NK hücrelerini aktive etmeye hizmet eder. CD16, diğer reseptörler aracılığıyla herhangi bir ek aktivasyon olmaksızın NK hücrelerini kendi başına aktive edebilen tek reseptördür (78). CD16 ifadesi, in vivo olarak aktive edildikten sonra bu reseptörü NK hücrelerinin yüzeyinden ayıran metalloproteinaz ADAM17 tarafından negative olarak düzenlenir (79). Tümör infiltre eden NK hücrelerinde CD16 ekspresyonunun aşağı regülasyonunun önlenmesi, terapötik müdahalenin potansiyel bir hedefidir. Gerçekten

de, NK hücresi aracılı ADCC için CD20+ tümör hücrelerini hedeflemek üzere kullanılan bir monoklonal antikor (mAb) olan rituksimab ile kombinasyon halinde bir ADAM17 inhibitörünün güvenliği ve etkinliği şuanda yaygın büyük B hücreli lenfoma hastalarını içeren bir faz I/II çalışmasında araştırılmaktadır (68).

Doğal öldürücü (NK) hücreler aktive edici veya inhibe edici işlevlere (veya her ikisine) sahip çeşitli reseptörler ifade eder ve bu reseptörler aracılığıyla sinyal girdilerinin dengesi, hedef hücrelere karşı sitotoksitenin toleransını veya aktivasyonunu belirler. a| Genel inhibitor reseptör sinyal seviyesi aktive edici reseptör sinyaline ağır bastığında, NK hücre aktivasyonu engellenir ve sinyal veren hücrenin toleransı ile sonuçlanır. b | Viral enfeksiyon veya transformasyon üzerine, hücreler tipik olarak NKG2D gibi NK hücresi aktive edici reseptörler için uyarıcı ligandları yukarı regüle eder ve sonuçta ortaya çıkan etkileşimler, inhibitor reseptörler (öldürücü immunoglobulin benzeri reseptörler (KIR'ler) ve NKG2A gibi) aracılığıyla NK hücresi sitokin salınımını ve hedef hücreye karşı sitotoksiteyi aktive eden konstitütif (sürekli ve doğal) sinyalleme aşan bir aktivator sinyal seviyesini indükler. Bu senaryo 'indüklenmiş-kendiliğinden' yanıt olarak adlandırılır. c| NK hücre inhibitor reseptörlerinin sınıf I MHC ligandları aşağı regüle edildiğinde, ki bu genellikle tümör hücrelerinde meydana gelir, inhibitor sinyallerin kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan azalmayan pozitif sinyal de NK hücre aktivasyonuna yol açar. Bu olgu 'kayıp-kendilik' ('missing-self') yanıtı olarak adlandırılır.

IL-12 ve IL-18 gibi pro-inflamatuar sitokinler NK hücre efektör işlevini ve sitokin salgısını artırırken, IL-37 ve TGF β gibi anti-inflamatuar sitokinler NK hücre işlevini baskılar. IL-15, NK hücreleri için çok önemli bir homeostatik sitokindir; sitokinle indüklenebilir SH2 içeren protein, IL-15 sinyalinin negative bir düzenleyicisidir ve bu nedenle potansiyel bir terapötik hedeftir. Rekombinant IL-15 ve IL-15 süperagonisti N-803, tümör mikro çevresinde NK hücre proliferasyonunu ve kalıcılığını teşvik eder. NK hücreleri üzerindeki CD16'ya (düşük afiniteli IgG Fc bölgesi reseptörü III) bağlanabilen ve onu aktive edebilen NK hücre angajmanları (örneğin, NK hücre aktivasyonunu artırmak için bir IL-15 alanı da içeren tri-spesifik öldürücü hücre angajmanları) ve monoklonal antikorlar (mAb'ler), bu hücrelerin spesifik antijenleri ifade eden tümör hücrelerine doğru hedeflenmesini sağlar. Disintegrin ve

metalloproteinaz alanı içeren protein 17 (ADAM17) inhibitörleri CD16'nın hücre yüzeyinden ayrılmasını azaltır ve bu nedenle NK hücre aktivitesini artırabilir. Kimerik antijen reseptörü (CAR) NK hücreleri veya CD16'nın değiştirilmiş formlarına sahip NK hücreleri (örneğin FT-516) gibi genetik olarak değiştirilmiş hücre ürünleri de adaptif NK hücre tedavilerinin anti tümör aktivitesini geliştirmenin bir yolu olarak araştırılmaktadır. Ayrıca, GSK3 inhibisyonu ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, olumlu klinik sonuçlarla ilişkilendirilen hiperfonksiyonel adaptif NK hücrelerine yol açmaktadır. Adoptif transfer edilen NK hücrelerinde daratumumab gibi protein hedefleyen mAb'lerle tedavi sırasında antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) ile ilişkili fratrisiti önleyebilir. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri PD-1, NKG2A ve öldürücü immunoglobulin benzeri reseptörler (KIRs) aracılığıyla inhibitor sinyalleşmeyi önleyerek NK hücresi aracılı sitotoksistenin baskılanmasını potansiyel olarak hafifletebilir. Sonuçta, NK hücreleri üzerinde Fas ligand (FASL) ve TNF ile ilişkili apoptoz indükleyici ligand (TRAIL) tarafından indüklenen sinyalizasyon, hedef hücrelerin apoptozunu tetikleyebilir. Buna ek olarak, NKp46 ve NKG2D gibi doğal sitotoksiste reseptör ailesinin üyelerinin aktivasyonu, granzim B ve perforin içeren önceden oluşturulmuş sitolitik granüllerin salınmasıyla sonuçlanır. NK hücreleri ayrıca potansiyel antitumor işlevleri olan çok sayıda immune hücre alt kümesini çeken kemokinler salgılar (68,73).

NK hücreleri, doğal sitotoksiste reseptör ailesinin üyeleri aracılığıyla aktivasyon sinyallerini alabilirler. Bu reseptörler arasında NKp30, NKp40, NKp44, NKp46 gibi doğrudan viral, bakteriyel veya tümör ilişkili ligandlara bağlanabilenler bulunur. Ayrıca, NKG2D ve NKG2C gibi diğer aktive edici reseptörler de NK hücrelerinin aktivasyonunu sağlayabilir. Bu reseptörler özellikle MICA, MICB, RAET1/ULBP gibi tümör ve viral enfekte hücreler üzerinde bulunan ligandlara bağlanarak NK hücrelerinin hücre öldürme yeteneğini artırır.

NK hücreleri aynı zamanda immünolojik öz-toleransı sağlayan ve aktive edici reseptörlerden gelen uyarıcı sinyallere karşı negative geri bildirim mekanizmaları sunan inhibitor reseptörleri de ifade eder. Bu inhibitor reseptörler genellikle sınıf I HLA molekülüne (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-G) bağlanır ve NK hücre aktivasyonunu azaltarak immünolojik toleransı desteklerler. Örneğin, KIR (katil

immune globulin benzeri reseptör) ailesi, bu inhibitor reseptörlerden biridir ve çeşitli işlevsel roller olan 14 polimorfik reseptör içerir (68).

Bu çeşitli reseptörlerin anlaşılması, NK hücrelerinin immünolojik yanıtlardaki rolünü ve potansiyel terapötik hedeflerini daha iyi anlamamıza yardımcı olur.

Antitümör NK hücreleri

Doğal öldürücü (NK) hücreleri, kanser hücrelerini tanıma ve yok etme yetenekleri sayesinde bağışıklık sisteminin tümörlere karşı önemli savunma mekanizmalarından biridir. Bu hücreler, kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını sınırlayabilen çok çeşitli işlevlere sahiptir. NK hücreleri, doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleridir ve tümör mikroçevresinde (TMÇ) pro-enflamatuar sinyaller aracılığıyla harekete geçirilirler.

NK hücrelerinin tümör mikroçevresine yönelimi:

1. Pro-inflamatuar kemokinler:

NK hücrelerinin kanserli bölgelere yönlendirilmesinde kemokinler kritik rol oynar. TMÇ'deki doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık hücreleri, tümörle savaşmak için pro-inflamatuar kemokinler salgılar. Bu kemokinler, NK hücrelerinin tümör bölgesine göç etmesini sağlar.

2. Ana kemotaktik reseptörler:

CXCR3 ve CXCR4 kemokin reseptörleri, tümör mikroçevresinde NK hücrelerinin migrasyonunu düzenleyen önemli kemokin gradyanlarına yanıt verir. CXCR3 daha çok inflammatuar mikroçevrede ifade edilirken, CXCR4 ise tümör invazyonu ve metastaz süreçlerinde önemli bir rol oynar.

CX3CR1 kemokin reseptör, NK hücrelerinin hem tümörle doğrudan temasını hem de dolaşım yoluyla tümör bölgesine göçünü düzenler.

CCR3 ve CCR5 kemokin reseptörleri, tümör mikroçevresinde oluşan spesifik kemokin sinyallerine yanıt verir. Özellikle CCR5, birçok kanser türünde kritik rol oynayan kemokinlerle etkileşime girerek NK hücrelerinin hedef bölgelerine ulaşmasını sağlar.

Kemotaktik Gradyan kemokin reseptörleri, TMC'de kanser hücreleri ve bağışıklık hücreleri tarafından oluşturulan kemokin gradyanlarına yanıt vererek NK hücrelerinin tümör oluşum bölgelerine yönlendirilmesini sağlar. NK hücreleri, kemokinler aracılığıyla tümör hücrelerini hedefleyerek sitotoksik aktivitelerini artırır ve kanserin yayılmasını engeller.

Sonuç olarak, NK hücreleri pro-inflamatuar kemokinlerin ve kemotaktik reseptörlerin etkileşimi aracılığıyla tümör bölgelerine çekilir. CXCR3, CXCR4, CX3CR1, CCR3 ve CCR5 gibi kemotaktik reseptörler, NK hücrelerinin kanserle savaş kapasitesinde kritik rol oynar ve bu mekanizmalar, kansere karşı geliştirilmiş immünoterapiler için önemli hedefler oluşturur (80).

Doğal öldürücü (NK) hücreleri, kanser hücrelerini tanıma ve ortadan kaldırmada önemli bir mekanizmaya sahiptir ve bu mekanizma, "Kayıp-kendilik" (Missing-self) olarak bilinir. Kayıp-kendilik mekanizması, NK hücrelerinin hedef hücreleri MHC I (HLA sınıf I) moleküllerine göre tanınmasına dayanır.

Normalde, NK hücreleri üzerindeki inhibitör reseptörler, vücuttaki sağlıklı hücrelerde bulunan MHC I moleküllerine bağlanarak NK hücre aktivasyonunu baskılar. Böylece, sağlıklı hücreler NK hücre saldırısından korunur. Ancak birçok kanser hücresi, bağışıklık sisteminin sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından tespit edilmekten kaçmak için MHC I moleküllerinin ekspresyonunu azaltır veya tamamen kaybeder.

NK hücrelerinin MHC I kaybına yanıtı:

1. **İnhibitör sinyallerin eksikliği:** Kanser hücrelerinin MHC I moleküllerini düşük düzeyde veya hiç eksprese etmemesi, NK hücrelerinin inhibitör reseptörlerine bağlanacak bir hedef bırakmaz. Bu durumda, NK hücreleri inhibitör sinyal almaz ve bu eksiklik hücreyi anormal olarak tanınmasına yol açar.
2. **Aktivatör sinyallerin artışı:** NK hücrelerinde, aktivatör reseptörler de bulunur ve bu reseptörler hedef hücrelerdeki stres belirtilerine (örneğin, DNA hasarı, enfeksiyon, malignite) yanıt verir. MHC I eksikliği nedeniyle baskılayıcı sinyal

olmadığında, aktivatör reseptörlerin sinyalleri baskın hale gelir. Bu durum, NK hücrelerini aktive ederek hedef hücrelerin öldürülmesi sürecini başlatır.

3. Hedef hücrelerin öldürülmesi: Aktivatör sinyallerin baskın olması, NK hücrelerinin perforin ve granzim gibi sitotoksik moleküller salgılamasına neden olur. Bu moleküller hedef hücrelerin zarında delikler açarak içeri granzimlerin girmesine yol açar, böylece hücre içinde apoptozu başlatır ve kanser hücreleri yok edilir.

Önemli noktalar:

- Kanser hücreleri, MHC I moleküllerini azaltarak CD8+ T hücrelerinin saldırısından kaçmaya çalışır. Ancak bu strateji, NK hücrelerinin "kayıp-kendilik" mekanizmasıyla onları hedef almasına yol açar.
- NK hücreleri, MHC I eksikliği olan hücrelerde inhibitör sinyal alamadıkları için aktifleştirilir ve bu hücreleri doğrudan öldürebilir.
- NK hücrelerinin bu işlevi, kanserli hücrelerin bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını aşan kritik bir savunma hattı sağlar.

Bu mekanizma, immün onkoloji alanında önemli bir hedef olarak görülmektedir ve NK hücrelerinin tümörlerle savaşmada nasıl daha etkili hale getirilebileceği üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır (81). Dolayısıyla NK hücreleri, MHC I down regülasyonunun bir sonucu olarak T hücrelerinin kanser hücrelerini tanıyamadığı durumlarda terapötik potansiyele sahiptir.

Antikor bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC), NK hücrelerinin kanser hücrelerini öldürmesinin önemli bir mekanizmasıdır. Bu süreç, özellikle terapötik monoklonal antikorlar (mAb'ler) aracılığıyla kanser tedavisinde etkili bir strateji olarak kullanılır. ADCC, NK hücrelerinin, kanser hücrelerine bağlanmış antikorları tanıyarak hedef hücreleri öldürmesi sürecine dayanır.

ADCC mekanizması:

1. **Antikorların bağlanması:** Kansere hücreleri, yüzeylerinde tümörle ilişkili antijenler eksprese eder. Terapötik monoklonal antikorlar (örneğin, rituximab ve trastuzumab), bu antijenlere özgü olarak geliştirilir ve kanser hücrelerine bağlanır.
2. **NK hücrelerinin tanınması:** NK hücreleri, yüzeylerinde Fc-gamma reseptörü IIIA (CD16) olarak bilinen bir reseptör bulundurur. Bu reseptör, antikorların Fc bölgesine bağlanır. Kansere hücrelerine bağlanmış antikoru tanıyan NK hücreleri, bu hücreyi hedef alır.
3. **Aktivasyon ve öldürme:** Antikor aracılığıyla aktive edilen NK hücreleri, sitotoksik etkilerini başlatır. Perforin ve granzim gibi moleküller salgılanır ve kansere hücrelerine doğrudan zarar verilir, bu da hedef hücrenin apoptoza (programlanmış hücre ölümü) girmesine neden olur.

Terapötik mAb'ler ile ADCC'nin kullanımı:

- **Rituximab:** CD20 antijenine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur ve özellikle hematolojik kanserler (örn. non-Hodgkin lenfoma) tedavisinde kullanılır. NK hücreleri rituximab aracılığıyla kansere hücrelerini tanıyarak ADCC yoluyla öldürebilir.
- **Trastuzumab:** HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) pozitif meme kanserlerinde kullanılan bir monoklonal antikordur. NK hücreleri, trastuzumab ile işaretlenmiş kansere hücrelerini tanır ve ADCC aracılığıyla hücre ölümünü sağlar.

ADCC'nin klinik önemi: ADCC, özellikle antikor temelli immünoterapilerde kansere tedavisinde büyük bir rol oynar. Hem solid hem de hematolojik kanserlerde, bu mekanizma terapötik mAb'lerin etkinliğine önemli katkılarda bulunur. Rituximab ve trastuzumab gibi antikorların başarılı klinik sonuçlarının arkasında, NK hücrelerinin ADCC aracılığıyla kansere hücrelerini öldürmesi yatar. ADCC, kansere hücrelerini doğrudan hedef almakla kalmaz, aynı zamanda doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkileriyle sinerji oluşturur ve tedavi etkinliğini artırır.

Sonuç olarak, NK hücre aracılı ADCC, kanser tedavisinde güçlü bir bağışıklık mekanizmasıdır ve mAb'ler ile kombinasyon halinde kanser hücrelerinin hedeflenmesine önemli katkılar sağlar. Bu nedenle, NK hücrelerinin ADCC kapasitesini artırmak, kanser immünoterapilerinin geliştirilmesinde önemli bir strateji olarak kabul edilir. (82,83). Bu mAb'lerin birçoğu geniş kullanım alanına sahiptir ve kanser tedavisi uygulamalarını değiştirerek NK hücrelerinin önemli terapötik potansiyelini ortaya koymuştur.

NK hücreleri doğrudan sitotoksisiteyi indüklemenin yanı sıra, IFN γ ve TNF dahil olmak üzere pro-inflamatuvar sitokinler üreterek de dönüştürülmüş hücrelere yanıt verir. Bu pleiotropik proteinler, sitotoksik CD8⁺ T hücre yanıtlarını artırma yeteneklerine ek olarak kanser hücreleri üzerinde güçlü anti-proliferatif, anti-anjiyojenik ve pro-apoptotik etkilere sahiptir (84).

CD226

CD226 (DNAM-1), IgSF (immüoglobulin süper ailesi) üyelerinden bir aktivatör reseptördür ve esas olarak CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, NK hücreleri ve monositler üzerinde eksprese edilir. Bu reseptör, kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen CD155 (necl-5) ve CD112 (nectin-2) gibi ligandlara bağlanarak immün yanıtları tetikler. CD226, NK ve T hücrelerinin aktivasyonu yoluyla sitotoksisiteyi artırır, yani bu hücrelerin kanser hücrelerini öldürme yeteneğini güçlendirir.

CD226'nın önemi, özellikle T hücrelerinin farklılaşması ve NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesiyle ilişkilidir. İlk başta TLI SA1 olarak tanımlanan CD226, CD8⁺ T hücrelerinin işlevinde önemli bir rol oynar. CD226'nın özellikle hematolojik kanserlerde (örneğin, multipl miyelom ve akut miyeloid lösemi) ve solid tümörlerde (örneğin, melanoma ve Ewing sarkomu) sitotoksik etkiler oluşturma kapasitesi yoğun bir şekilde araştırılmıştır.

CD226'nin ligandları olan CD155 ve CD112, tümör hücrelerinde sıkça yukarı doğru düzenlenir, yani bu ligandlar kanser hücrelerinde fazla miktarda üretilir. Bu durum, CD226'nın kanser hücrelerine bağlanarak sitotoksik etkiler oluşturmaya yol açar. İlginç bir şekilde, bu ligandların ifadesinin kemoterapiye yanıt olarak DNA hasarı

yanıt yolu aracılığıyla artırıldığı bildirilmiştir. Yani, kanser hücreleri kemoterapi aldığı anda bu ligandların seviyesi yükselebilir ve bu da immün yanıtı artırabilir.

Klinik açıdan, CD226'nın immün yanıtlardaki rolü, kanser immünoterapileri için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bu mekanizmalar, T ve NK hücrelerinin hedef alınarak kanser hücrelerinin daha etkili bir şekilde ortadan kaldırılmasına olanak tanıyabilir (85).

CD94

CD94/NKG2 reseptör kompleksi, doğal öldürücü (NK) hücreler ve CD8+ T hücrelerinin küçük bir alt kümesinde eksprese edilen ve immün yanıtları düzenlemede önemli rol oynayan bir heterodimerdir. Bu kompleks, reseptörün hangi izoformunun (NKG2A, B, C, D, E, F, H) eksprese edildiğine bağlı olarak hem inhibitör hem de aktivator bir rol oynayabilir. CD94/NKG2'nin ana ligandları, insanda HLA-E ve farede homologu olan Qa1'dir; bu moleküller, diğer sınıf I MHC moleküllerinin lider peptitlerine bağlanan klasik olmayan sınıf I molekülleridir.

CD94/NKG2'nin İmmün Düzenleyici Rolü:

Aktivatör ve İnhibitör Roller: CD94/NKG2 reseptör ailesi, C-tipi lektin reseptör ailesine aittir ve NK hücreleri ile CD8+ T hücrelerinde eksprese edilir. NKG2'nin inhibitör izoformları (örneğin, NKG2A) sitotoksik aktiviteyi baskılar, aktivatör izoformları (örneğin, NKG2C ve NKG2D) ise NK hücreleri ve T hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarını uyarır.

NK Hücrelerinde Rolü: NK hücrelerinde, NKG2A genellikle inhibitör bir rol oynar ve bu rol, NK hücrelerinin hedef hücreleri tanımasına ve saldırmasını engeller. NKG2A ile bağlanan CD94 reseptör kompleksi, hedef hücre yüzeyinde HLA-E veya Qa1 ile etkileşime girerek NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini baskılar. Diğer yandan, NKG2D aktivatör bir reseptördür ve NK hücrelerinin hedef hücreleri öldürmesine yardımcı olur.

CD8+ T Hücrelerinde Rolü: CD8+ T hücrelerinin küçük bir alt kümesi, CD94/NKG2 reseptörlerini eksprese eder ve bu reseptörler antijenle karşılaşma sonrasında yukarı düzenlenir. Özellikle NKG2A ekspresyonu, CD8+ T hücrelerinin sitotoksik işlevlerini

baskılayabilir. Bu inhibitör etki, bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyon göstermesini engeller ve immün yanıtın dengelenmesine yardımcı olur.

Hücre Sağkalımı ve Apoptoz: CD94 ekspresyonunun, hücrelerin sağkalımı ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Yüksek CD94 ekspresyonu, hücrelerde apoptoz seviyesini düşürebilir ve böylece hücre sağkalımına katkıda bulunabilir. Bu durum, NK hücrelerinin ve CD8+ T hücrelerinin uzun süre hayatta kalabilmesini sağlayarak immün yanıtın sürekliliğini sağlar.

NKG2D'nin İstisnai Durumu: NKG2 ailesindeki diğer reseptörlerden farklı olarak, NKG2D bir homodimer olarak işlev görür ve çoğunlukla aktivatör bir reseptördür. NK hücrelerinde ve bazı T hücrelerinde, NKG2D ligandları tümör hücrelerinde veya stres altındaki hücrelerde yukarı düzenlenir ve hücrelerin öldürülmesini sağlar.

Klinik Önemi: CD94/NKG2 reseptörlerinin rolü, özellikle kanser immünoterapisi ve enfeksiyonlarla savaşma stratejilerinde önemlidir. Özellikle NKG2A inhibitörleri gibi moleküller, bağışıklık hücrelerinin sitotoksik potansiyelini artırarak kanser hücrelerine karşı daha güçlü bir yanıt oluşturabilir (86, 87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

KHDAK tanısı ile anatomik akciğer rezeksiyonu geçiren 20 hasta dahil edilmiştir. Cerrahi süreç, Gaziantep Üniversitesi Göğüs Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiş; moleküler analizler, Gaziantep Üniversitesi İleri Düzey Eğitim Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmış; patolojik materyallerin incelenmesi ise Gaziantep Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Kan Toplama;

Çalışmada patolojik olarak küçük hücre dışı akciğer kanser teşhisi konmuş hastalardan ameliyat öncesi ve sonrası akım sitometrisi ile saflık ve fenotip analizi için 2 ml tam kan örneği alınacaktır. Çalışma için 20 hasta kullanılacaktır.

Akım Sitometrisi ile NK/T Hücrelerinin Saflık ve Fenotip Analizi;

Hücreleri saptanması için hücreler, CD3, CD56, CD16, CD94, CD2, CD69, CD226, Zombi green ile floresan olarak boyanacaktır. Hücre artıkları ve ölü hücreler, saçılma sinyallerine ve PI floresansına dayalı olarak analizin dışında tutulur. C6 (BD, Accuri) akım sitometri cihazı kullanılacaktır. 50 µl kanın üzerine 5 µl antikor koyulur. Kan ile antikor 30 dakika inkübe edilir. Sonrasında 500 µl cell lysing eklenip 10 dakika inkübe edilir ve 300g de 10 dakika santrifüj edildikten sonar üst faz (superlatant) ortamdan uzaklaştırılır. Üzerine 500 µl cell wash eklenip 300g de 10 dakika santrifüj yapılır. Tekrar 500 µl cell wash eklenip 300g de 10 dakika santrifüj yapılır ve üst faz superlatant dökülüp 300 µl cell wash eklenip C6 akım sitometri cihazında okutulur.

Akciğerin Cerrahi Rezeksiyonu:

Kardiyopulmoner Sistem Değerlendirmesi: Cerrahi adaylarının kardiyopulmoner rezervleri, cerrahiye dayanıklılıklarını değerlendirmek için incelenmiştir. Bu, özellikle akciğer fonksiyonlarını etkileyen büyük ameliyatlarda öncesinde önemlidir.

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): Hastaların solunum kapasitesini ve akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu testler cerrahinin riskini ve hastaların iyileşme potansiyelini tahmin etmede kullanılır.

Görüntüleme Teknikleri: Tümörün yayılımını ve evresini belirlemek için PET-BT, kranial MR gibi ileri görüntüleme tekniklerinden faydalanılmıştır. Bu, tedavi planını belirlemek için önemli bir aşamadır.

Cerrahi Planlama: Operasyon öncesinde bronkoskopi ve radyolojik incelemelerle tümörün lokalizasyonu ve cerrahi yaklaşıma karar verilmiştir. Bu incelemeler, cerrahi sırasında tümörün tamamen çıkarılmasını sağlamak amacıyla yapılır.

Rezeksiyon Teknikleri ve Mediastinal Lenf Nodu Diseksiyonu: Lobektomi (Bir akciğer lobunun çıkarılması işlemidir.) veya pnömonektomi (Tüm akciğerin çıkarılması işlemidir) gibi cerrahi yöntemler uygulanmıştır. Ayrıca, tümörün yayılma potansiyelini değerlendirmek için mediastinal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

Postoperatif Komplikasyonların Takibi ve Yönetimi: Ameliyat sonrası gelişebilecek komplikasyonlar dikkatle izlenmiştir ve gerektiğinde müdahalede bulunulmuştur. Bu aşama, başarılı bir cerrahi sonrası iyileşmenin sağlanmasında kritik bir rol oynar.

Bu çalışma, akciğer kanseri cerrahisi sonrası NK hücre aktivasyonu ve immünolojik yanıtların değerlendirilmesi üzerine odaklanmış ve etik kurul onayıyla gerçekleştirilmiştir.

Etik Kurul Onayı: Araştırma, 04.01.2023 tarihinde 2022/152 numaralı etik kurul kararıyla onaylanmıştır. Bu onay, çalışmanın etik standartlara uygunluğunu ve insan katılımcıların haklarının korunmasını güvence altına alır.

NK Hücre Aktivasyonu ve İmmünolojik Yanıtlar: Cerrahi sonrası NK hücrelerinin aktivasyonu değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen biyomarkerların cerrahi öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows yazılımının 22. versiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 18'i (%90) erkek, 2'si (%10) kadındır (Tablo 4.1). Hastaların yaş ortalaması $65,20 \pm 9,25$ yıl olup, medyan yaş 67 olarak saptanmıştır (Tablo 4.1).

Patoloji verileri incelendiğinde, 10 hasta (%50) skuamöz hücreli karsinom, 5 hasta (%25) adenokarsinom, 1 hasta (%5) pleomorfik karsinom, 1 hasta (%5) büyük hücreli karsinom, 1 hasta (%5) miks (skuamöz hücreli karsinom ve pleomorfik komponent) ve 2 hasta (%10) büyük hücreli nöroendokrin karsinom tanısı almıştır.

Hastaların patolojik evrelemesi sonucunda, 20 hastanın 2'si (%10) T1B, 2'si (%10) T1C, 5'i (%25) T2, 6'sı (%30) T3 ve 5'i (%25) T4 evresinde yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın biyomarkerlarının cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında CD16,56, CD3+, CD2 ve CD69 genelde düşüş görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

CD94 ve CD 226 biyomarkerlarının cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil olan hastalara ait tanımlayıcı istatistikler

		Tanımlayıcı istatistikler (n=20)	
Değişkenler		Ortalama ±SS	Medyan (min-maks)
Yaş		65.20±9.2 5	67 (51-85)
		n	%
Cinsiyet	Erkek	18	90.0
	Kadın	2	10.0
T	T1B	2	10.0
	T1C	2	10.0
	T2B	5	25.0
	T3	6	30.0
	T4	5	25.0
Tanı	SCC	10	50.0
	Pleomorfik Karsinom	1	5.0
	Büyük Hücreli Karsinom	1	5.0
	Büyük Hücreli Neroendokrin	2	10.0
	Miks (SCC+PLEOMORFİK)	1	5.0
	Adenokarsinom	5	25.0

Tablo 4.2. Tüm hastaların flow değerlendirilmesi (Yüzdelik değerlendirme)

Hastalar		CD 16,56	CD 3+	CD 2	CD 69	CD 94	CD 226
1	Ameliyat Öncesi	11,3	73,6	80,7	1,6	6,9	66,0
	Ameliyat Sonrası	18,1	58,0	76,5	0,7	6,7	69,2
2	Ameliyat Öncesi	8,9	81,5	84,2	3,8	5,1	63,4
	Ameliyat Sonrası	10,0	70,0	81,8	1,8	5,0	51,4
3	Ameliyat Öncesi	10,5	70,3	69,6	4,8	13,8	66,1
	Ameliyat Sonrası	16,5	68,5	46,4	4,3	13,0	33,3
4	Ameliyat Öncesi	17,9	64,2	79,0	3,1	12,0	74,0
	Ameliyat Sonrası	12,9	65,9	75,3	1,8	6,8	60,8
5	Ameliyat Öncesi	12,2	50,6	78,9	10,1	6,3	61,7
	Ameliyat Sonrası	3,3	**	72,0	13,6	1,7	51,1
6	Ameliyat Öncesi	20,4	70,5	79,3	10,3	6,8	77,7
	Ameliyat Sonrası	13,2	75,9	77,9	4,9	5,4	78,6
7	Ameliyat Öncesi	7,9	39,2	73,5	12,4	18,7	85,6
	Ameliyat Sonrası	10,4	79,6	87,8	4,1	11,8	87,4

8	Ameliyat Öncesi	14,8	70,2	89,4	8,2	24,6	69,8
	Ameliyat Sonrası	12,8	77,7	10,5	4,2	15,2	54,6
9	Ameliyat Öncesi	11,6	68,3	68,0	0,5	17,0	66,1
	Ameliyat Sonrası	24,2	40,2	51,6	2,4	9,6	40,2
10	Ameliyat Öncesi	25,1	24,8	77,4	28,5	13,9	72,2
	Ameliyat Sonrası	20,5	59,7	87,4	4,6	7,1	67,2
11	Ameliyat Öncesi	4,0	83,8	93,2	2,2	18,4	89,7
	Ameliyat Sonrası	4,7	86,8	91,0	4,4	14,1	82,4
12	Ameliyat Öncesi	2,2	**	65,5	8,4	15,8	76,8
	Ameliyat Sonrası	5,7	66,4	52,5	3,9	5,3	44,4
13	Ameliyat Öncesi	25,4	50,2	76,9	2,4	20,7	74,7
	Ameliyat Sonrası	10,0	52,2	61,0	5,3	9,1	54,8
14	Ameliyat Öncesi	8,0	81,0	83,5	2,3	15,3	71,3
	Ameliyat Sonrası	8,0	58,3	79,6	3,8	10,4	43,7
15	Ameliyat Öncesi	16,4	65,9	81	6,9	22,8	84,8
	Ameliyat Sonrası	9,9	79,2	90,1	6,2	29,6	86,5

16	Ameliyat Öncesi	7,3	76,7	82,4	2,1	4,7	69,2
	Ameliyat Sonrası	14,7	25,6	63,3	1,2	1,8	63,5
17	Ameliyat Öncesi	47,7	36	81,1	6,6	21,1	73,3
	Ameliyat Sonrası	14,5	50,2	73,2	3,7	12,6	71,5
18	Ameliyat Öncesi	24,8	38,2	46,0	6,8	20,1	46,4
	Ameliyat Sonrası	16,1	61,1	82,7	4,0	21,3	61,4
19	Ameliyat Öncesi	18,8	52,2	70,4	20,5	24,3	56,0
	Ameliyat Sonrası	13,5	60,1	79,6	2,4	10,4	76,6
20	Ameliyat Öncesi	10,9	76,1	72,9	5,0	5,6	71,2
	Ameliyat Sonrası	9,8	78	86,4	6,6	9,9	81,5

** CD3 markeri ölçüm alınmadı.

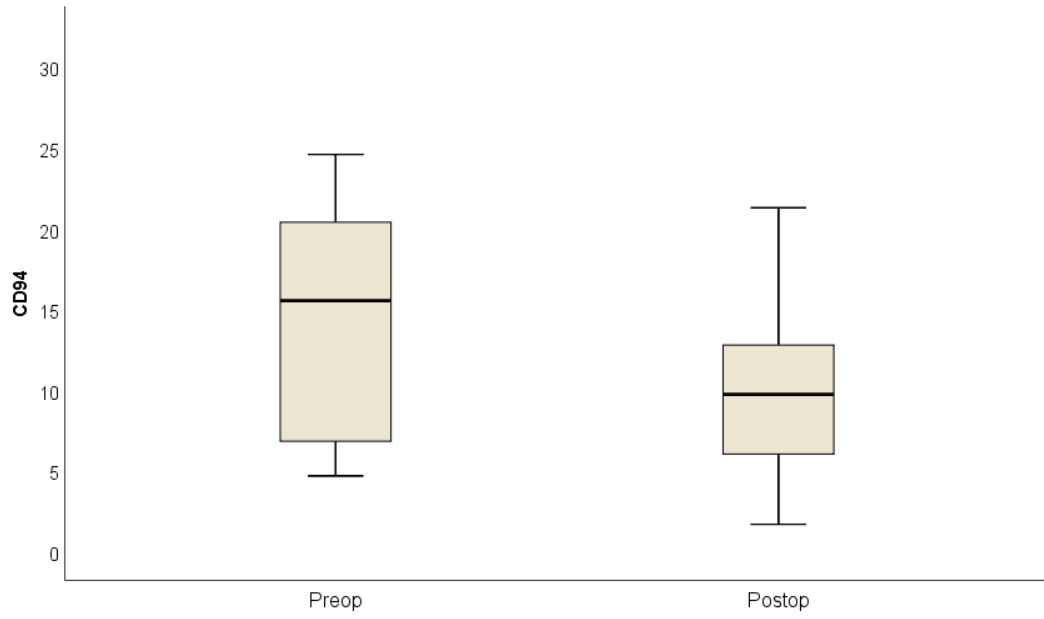
Tablo 4.3. Biyomarker değerlerinin cerrahi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

	N	Ortalama	Std. Sapma	Percentiles			P
				Median	25 th	75 th	
pre_CD16_56	20	15,31	10,20	11,90	8,23	20,00	0,268
postCD16_56	20	12,44	5,20	12,85	9,83	15,75	
preCD3+	19	61,75	17,55	68,30	50,20	76,10	0,472
postCD3+	19	63,86	15,03	65,90	58,00	77,70	
preCD2	20	76,65	10,00	78,95	71,03	82,08	0,279
postCD2	20	71,33	19,46	77,20	61,58	85,48	
preCD69	20	7,33	6,85	5,80	2,33	9,68	0,076
postCD69	20	4,20	2,71	4,05	2,40	4,83	
preCD94	20	14,70	6,79	15,55	6,83	20,55	0,002*
postCD94	20	10,34	6,52	9,75	5,73	12,90	
preCD226	20	70,80	10,03	71,25	66,03	76,28	0,038*
postCD226	20	63,01	16,17	62,45	51,18	78,10	

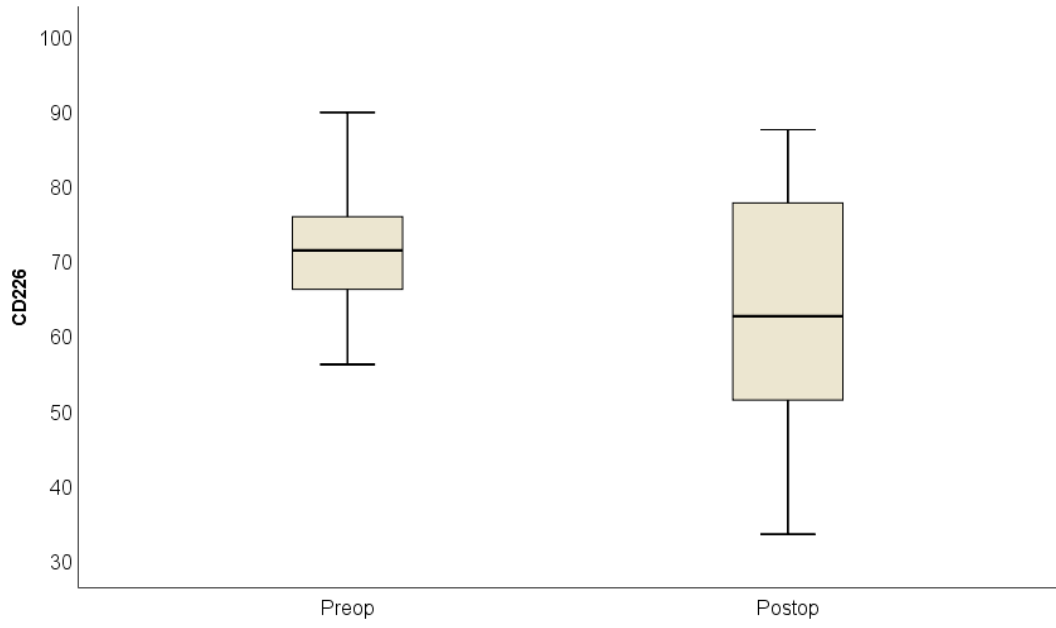
*0,05 düzeyinde anlamlı; Wilcoxon testi.

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın biyomarkerlarının cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında CD16,56, CD3+, CD2 ve CD69 genelde düşüş görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

CD94 ve CD 226 biyomarkerlarının cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.



Şekil 4.1. CD94 ölçümlerinin cerrahi öncesi ve sonrası boxplot grafiği



Şekil 4.2. CD226 ölçümlerinin cerrahi öncesi ve sonrası boxplot grafiği

Tablo 4.4. T gruplarında alt analizler

T		N	Mean	Std. Deviation	Percentiles		
					25 th	50 th (Median)	75 th
T1B	pre_CD16_56	2	9.3000	2.82843	5.4750	9.3000	8.4750
	preCD3	2	75.1500	2.19203	55.2000	75.1500	57.5250
	preCD2	2	81.5500	1.20208	60.5250	81.5500	61.8000
	preCD69	2	1.8500	0.35355	1.2000	1.8500	1.5750
	preCD94	2	5.8000	1.55563	3.5250	5.8000	5.1750
	preCD226	2	67.6000	2.26274	49.5000	67.6000	51.9000
	postCD16_56	2	16.4000	2.40416	11.0250	16.4000	13.5750
	postCD3	2	41.8000	22.91026	19.2000	41.8000	43.5000
	postCD2	2	69.9000	9.33381	47.4750	69.9000	57.3750
	postCD69	2	0.9500	0.35355	0.5250	0.9500	0.9000
	postCD94	2	4.2500	3.46482	1.3500	4.2500	5.0250
	postCD226	2	66.3500	4.03051	47.6250	66.3500	51.9000
T1C	pre_CD16_56	2	6.0000	2.82843	3.0000	6.0000	6.8000
	preCD3	2	82.4000	1.97990	60.7500	82.4000	63.6500
	preCD2	2	88.3500	6.85894	62.6250	88.3500	70.7000
	preCD69	2	2.2500	0.07071	1.6500	2.2500	2.5250
	preCD94	2	16.8500	2.19203	11.4750	16.8500	14.6000
	preCD226	2	80.5000	13.01076	53.4750	80.5000	68.0750
	postCD16_56	2	6.3500	2.33345	3.5250	6.3500	6.8000
	postCD3	2	72.5500	20.15254	43.7250	72.5500	65.9000
	postCD2	2	85.3000	8.06102	59.7000	85.3000	69.0500
	postCD69	2	4.1000	0.42426	2.8500	4.1000	4.1000
	postCD94	2	12.2500	2.61630	7.8000	12.2500	11.3750
	postCD226	2	63.0500	27.36503	32.7750	63.0500	62.6000
T2B	pre_CD16_56	5	13.1200	3.82975	9.9000	12.2000	16.8000
	preCD3	5	66.1200	14.03057	51.4000	70.2000	78.8000
	preCD2	5	79.1600	7.84621	71.6500	78.9000	86.8000
	preCD69	5	9.5200	6.62925	4.4000	8.2000	15.3000
	preCD94	5	13.1800	10.29743	5.3500	6.3000	24.4500
	preCD226	5	64.4200	6.20983	58.8500	63.4000	70.5000
	postCD16_56	5	9.8800	4.02952	6.5500	10.0000	13.1500
	postCD3	4	71.4500	8.42397	62.5750	73.8500	77.9250
	postCD2	5	66.0600	31.49203	41.2500	79.6000	84.1000
	postCD69	5	5.7200	4.78456	2.1000	4.2000	10.1000
	postCD94	5	8.4400	5.21852	3.3500	9.9000	12.8000

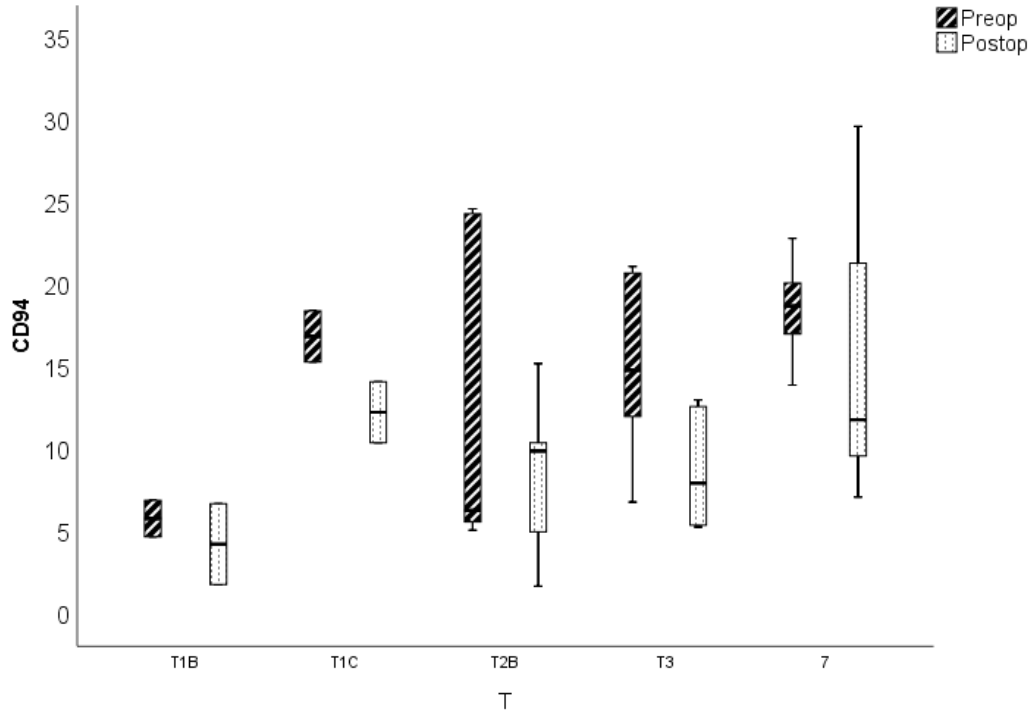
	postCD226	5	63.0400	14.78117	51.2500	54.6000	79.0500
T3	pre_CD16_56	6	20.6833	15.52616	8.4250	19.1500	30.9750
	preCD3	5	58.2400	14.92089	43.1000	64.2000	70.4000
	preCD2	6	75.2333	6.23528	68.5750	77.9500	79.7500
	preCD69	6	5.9333	3.07874	2.9250	5.7000	8.8750
	preCD94	6	15.0333	5.44083	10.7000	14.8000	20.8000
	preCD226	6	73.7667	4.11323	71.5000	74.3500	77.0250
	postCD16_56	6	12.1333	3.80351	8.9250	13.0500	15.0000
	postCD3	6	63.1833	9.96904	51.7000	66.1500	70.3500
	postCD2	6	64.3833	13.08181	50.9750	67.1000	75.9500
	postCD69	6	3.9833	1.22706	3.2250	4.1000	5.0000
	postCD94	6	8.7000	3.46179	5.3750	7.9500	12.7000
	postCD226	6	57.2333	16.82981	41.6250	57.8000	73.2750
T4	pre_CD16_56	5	17.1600	7.72418	9.7500	16.4000	24.9500
	preCD3	5	47.2800	18.98439	31.5000	39.2000	67.1000
	preCD2	5	69.1800	13.82613	57.0000	73.5000	79.2000
	preCD69	5	11.0200	10.64082	3.6500	6.9000	20.4500
	preCD94	5	18.5000	3.33542	15.4500	18.7000	21.4500
	preCD226	5	71.0200	16.07955	56.2500	72.2000	85.2000
	postCD16_56	5	16.2200	6.24155	10.1500	16.1000	22.3500
	postCD3	5	63.9600	16.33808	49.9500	61.1000	79.4000
	postCD2	5	79.9200	16.05793	67.1500	87.4000	88.9500
	postCD69	5	4.2600	1.36308	3.2000	4.1000	5.4000
	postCD94	5	15.8800	9.36467	8.3500	11.8000	25.4500
	postCD226	5	68.5400	19.58438	50.8000	67.2000	86.9500

Tablo 4.5. T gruplarında pre-post analizler

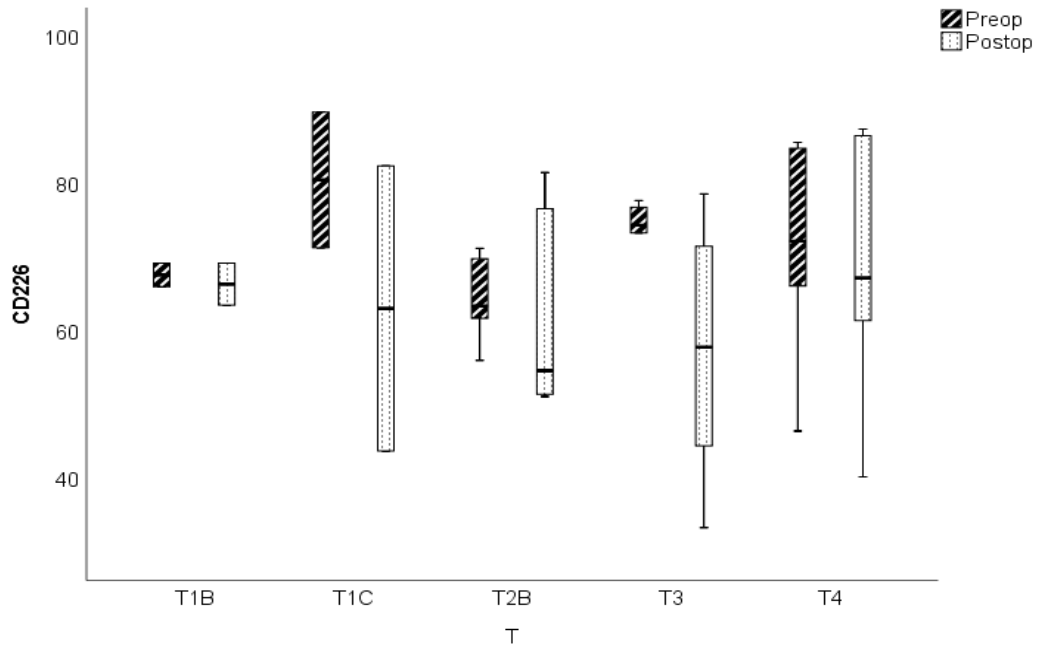
Test Statistics ^a							
T		postCD16_56 – pre_CD16_56	postCD3 – preCD3	postCD2 – preCD2	postCD69 – preCD69	postCD94 – preCD94	postCD226 – preCD226
T1B	Z	-1.342 ^b	-1.342 ^c	-1.342 ^c	-1.414 ^c	-1.342 ^c	-0.447 ^c
	P	0.180	0.180	0.180	0.157	0.180	0.655
T1C	Z	-1.000 ^b	-.447 ^c	-1.342 ^c	-1.342 ^b	-1.342 ^c	-1.342 ^c
	P	0.317	0.655	0.180	0.180	0.180	0.180
T2B	Z	-1.625 ^c	-0.365 ^b	-0.135 ^c	-0.944 ^c	-1.483 ^c	-0.405 ^c
	P	0.104	0.715	0.893	0.345	0.138	0.686
T3	Z	-1.363 ^c	-1.483 ^b	-2.201 ^c	-1.472 ^c	-2.201 ^c	1.992 ^c
	P	0.173	0.138	0.028	0.141	0.028	0.046
T4	Z	-0.405 ^c	-1.214 ^b	-0.944 ^b	-1.483 ^c	-1.084 ^c	-0.135 ^c
	P	0.686	0.225	0.345	0.138	0.279	0.893
a. Wilcoxon Signed Ranks Test							
b. Based on negative ranks.							
c. Based on positive ranks.							

Biomarkerın en anlamlı düşüş gösterdiği grup T3

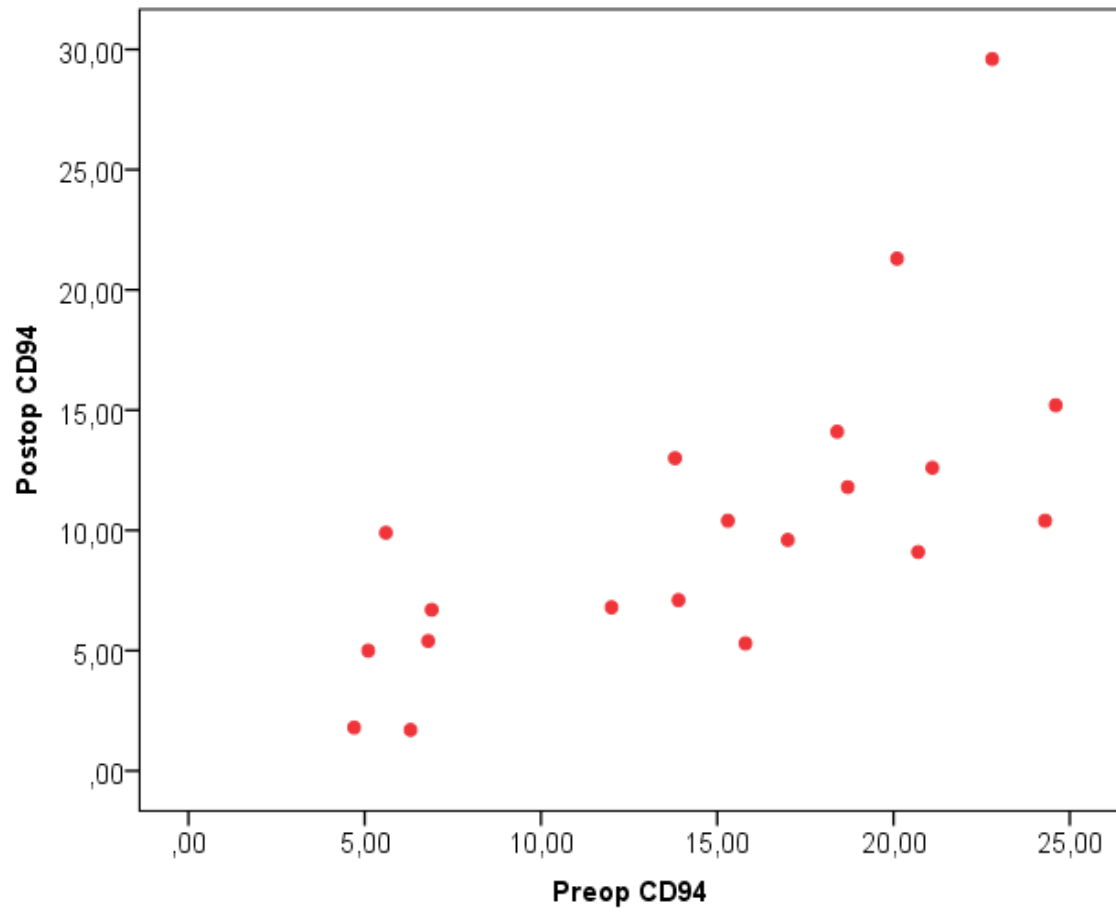
Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın biyomarkerlarının cerrahi öncesi ve sonrası T gruplarında alt analizler değerlendirmesinde biyomarkerların en anlamlı düşüş gösterdiği grup T3 olarak saptandı.



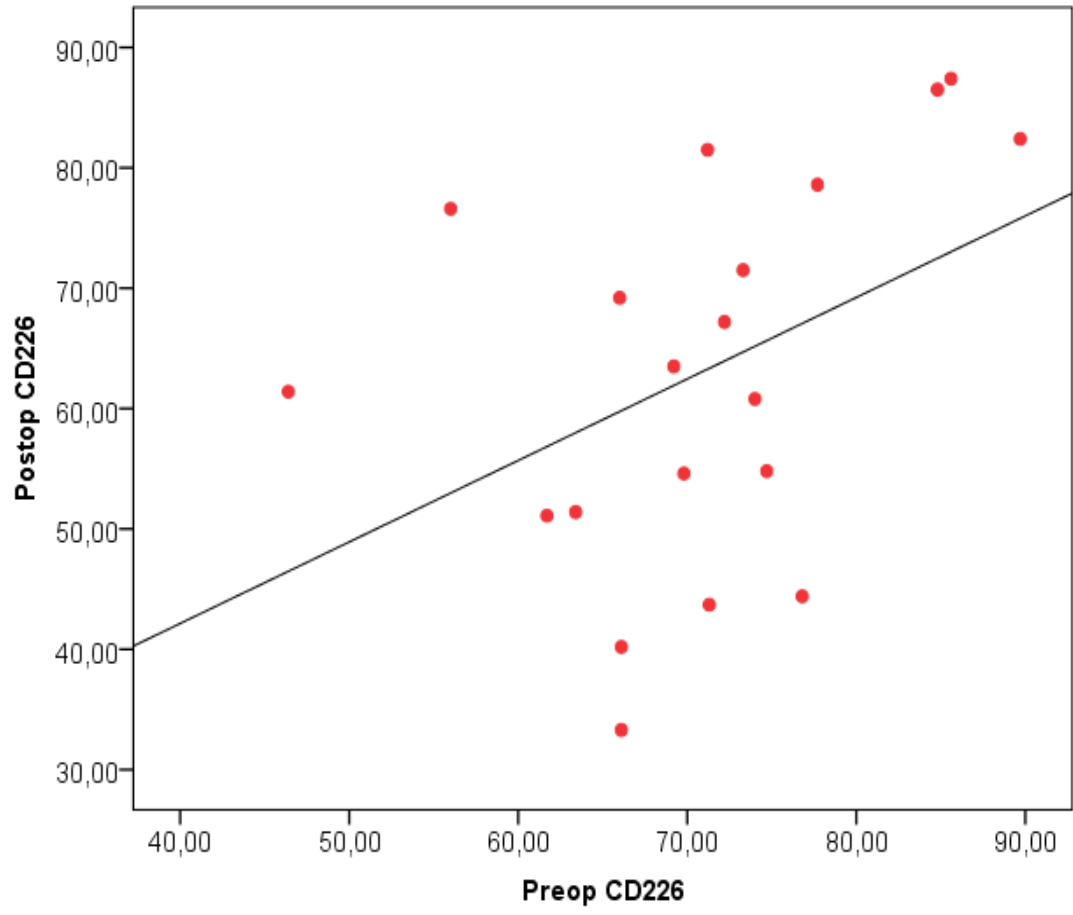
Şekil 4.3. CD94 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi



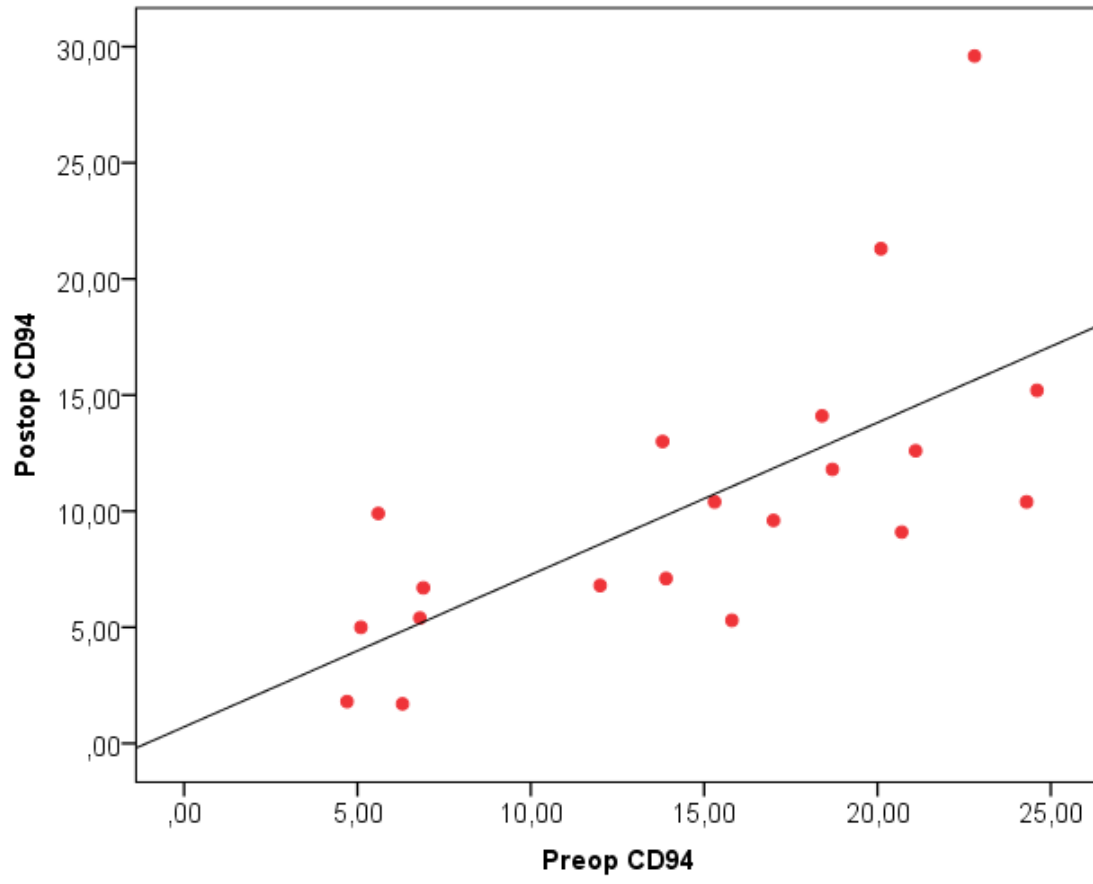
Şekil 4.4. CD226 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi



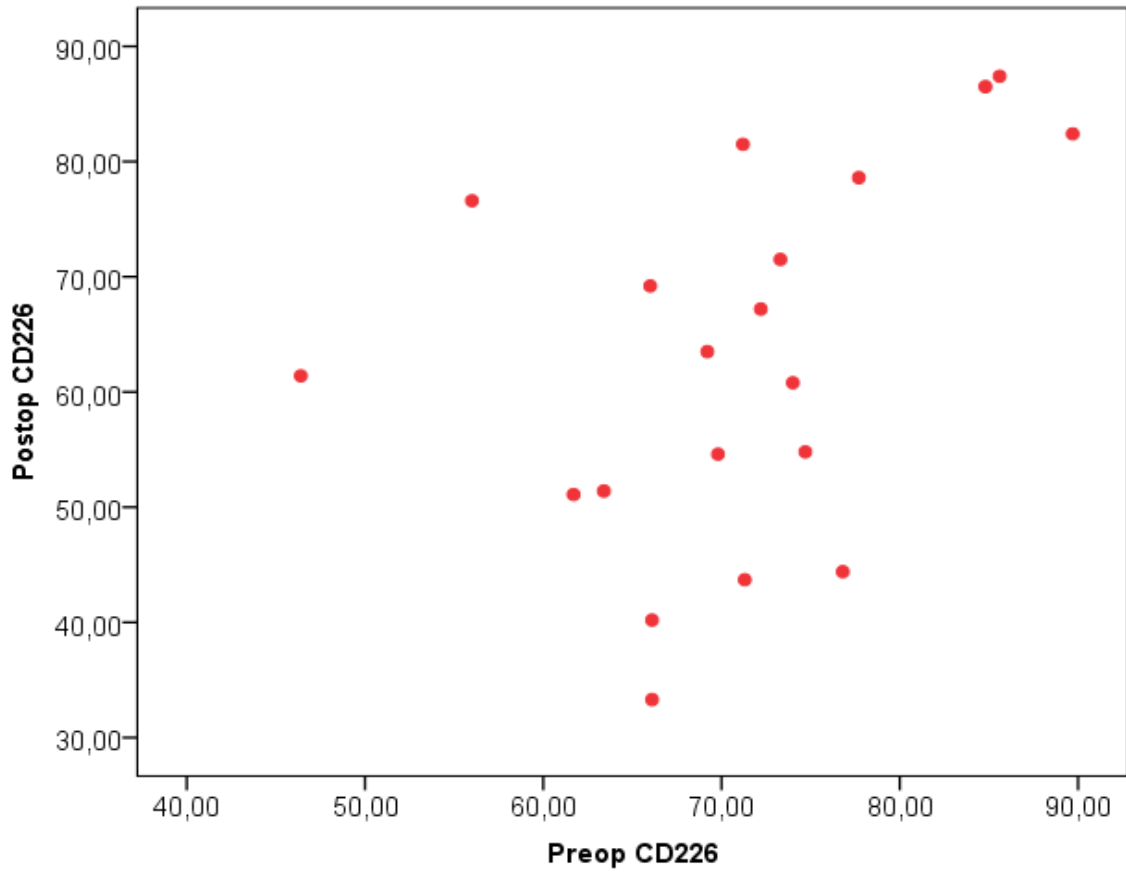
Şekil 4.5. CD94 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi



Şekil 4.6. CD226 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi



Şekil 4.7. CD94 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi



Şekil 4.8. CD226 cerrahi öncesi ve sonrası analiz grafisi

Çalışmaya katılan 20 hastadan CD94 ve CD 226 biyomarkerlarının cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,002$, $p=0,038$).

5. TARTIŞMA

Hasta Dağılımı: Çalışmaya katılan 20 hastadan 18'i (%90) erkek ve 2'si (%10) kadındır. Bu, erkek cinsiyetin çoğunlukta olduğunu gösteriyor.

Yaş Bilgisi: Hastaların yaş ortalaması 65.20 ± 9.25 yıl olup, medyan yaş değeri 67'dir. Bu, yaş dağılımının ortalama ve medyan değerlerini özetler.

Literatürle Uyum: Erkek cinsiyet hakimiyeti ve yaş ortalamasının literatürdeki bulgularla uyumlu olduğu belirtilmiştir. Bu, çalışmanın mevcut literatürle tutarlı sonuçlar verdiğini gösterir (1).

NK hücrelerinin KHDAK'de bağışıklık yanıtındaki katkısı ve etkisi belirsizdir. Bu, NK hücrelerinin kanserle mücadeledeki rolü hakkındaki bilgilerin henüz tamamlanmadığı ve bu alandaki araştırmaların devam ettiği anlamına gelir. Krause ve ark, (88) KHDAK'yi otolog NK hücreleri ile tedavi etmek için başarısız girişimler yapmış olsa da, NK hücrelerinin KHDAK'de bağışıklık yanıtındaki rolü hala tartışılmaktadır.

Önceleri bağışıklık araştırmaları genellikle T hücrelerine odaklanmıştı, ancak NK hücreleri şimdi önemli bir hedef olarak ortaya çıkmıştır.

NK hücrelerinin işlevini etkileyen birçok bağışıklık kontrol noktası tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları şunları içerir:

Klasik Reseptörler: KIR'ler, LIR'ler ve NKG2A

Yeni Kontrol Noktaları: CTLA-4, PD-1, B7-H3, LAG-3, TIGIT, CD96, TIM-3, ve Siglecs ailesinden CD200 ve CD47

Çift Kontrol Noktası İnhibisyonu: Bağışıklık kontrol noktalarının çift inhibisyonu, terapötik sinerji yaratabilir. Bu strateji, NK hücrelerinin etkinliğini artırmak için diğer bağışıklık tedavi yöntemleriyle birleştirilebilir ve böylece antitümör tedavilerinin etkinliğini güçlendirebilir.

Bu bilgiler, NK hücrelerinin kanser tedavisindeki potansiyelini ve bağışıklık kontrol noktalarının bu süreçteki rolünü anlamada önemli bir temel sağlar (89).

Çalışmanızın cerrahi öncesi ve sonrası NK hücre aktivitesine ilişkin bulguları:

1. **CD16-56:** Ortalama cerrahi öncesi $15,31 \pm 10,20$ ve cerrahi sonrası $12,44 \pm 5,20$ olarak bulunmuş. Bu, cerrahi sonrası bir düşüş olduğunu gösteriyor, ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.
2. **CD3+:** Ortalama cerrahi öncesi $61,75 \pm 17,55$ ve cerrahi sonrası $63,86 \pm 15,03$. Cerrahi sonrası hafif bir artış gözlenmiş, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmamış.
3. **CD2:** Ortalama cerrahi öncesi $76,65 \pm 10,00$ ve cerrahi sonrası $71,33 \pm 19,46$. Cerrahi sonrası bir düşüş gözlenmiş, ancak bu değişiklik de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.
4. **CD69:** Ortalama cerrahi öncesi $7,33 \pm 6,85$ ve cerrahi sonrası $4,20 \pm 2,71$. Cerrahi sonrası bir düşüş gözlenmiş fakat bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.
5. **CD94:** Ortalama cerrahi öncesi $14,70 \pm 6,79$ ve cerrahi sonrası $10,34 \pm 6,52$. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,002$).
6. **CD226:** Ortalama cerrahi öncesi $70,80 \pm 10,03$ ve cerrahi sonrası $63,01 \pm 16,17$. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,038$).

Bu sonuçlar, bazı NK hücre markörlerinin cerrahi sonrası değiştiğini, ancak yalnızca CD94 ve CD226'nın bu değişikliklerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, cerrahi müdahalenin NK hücre aktivitesini nasıl etkilediğine dair önemli bilgiler sunabilir.

Literatürde cerrahi operasyonlardan sonra NK hücrelerinin disfonksiyon geliştiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Cerrahi müdahale sonrası NK hücrelerinin işlevselliği üzerine yapılan araştırmalar, genellikle şu bulguları ortaya koymaktadır:

1. **NK Hücre Aktivitesinde Düşüş:** Cerrahi operasyon sonrası NK hücrelerinin aktivitesinde azalma gözlemlenebilir. Bu, cerrahi stresin ve vücudun iyileşme sürecinin bir sonucu olarak NK hücrelerinin işlevinin geçici olarak bozulabileceğini gösterir.
2. **İmmün Yanıtın Zayıflaması:** Cerrahi müdahaleler sonrası NK hücrelerinin sayısında ve/veya fonksiyonlarında azalma, genel bağışıklık yanıtının

zayıflamasına neden olabilir. Bu, cerrahiden sonra enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkili olabilir.

3. **İmmün Kontrol Noktalarının Rolü:** Cerrahi sonrası NK hücrelerinin disfonksiyonu, bağışıklık kontrol noktalarının etkisiyle de ilişkili olabilir. Bu noktalar, NK hücrelerinin aktivitesini düzenleyen ve bazen inhibe eden moleküllerdir.
4. **Stres ve Enflamasyonun Etkisi:** Cerrahi operasyonlar, stres ve enflamasyon yanıtlarını tetikleyebilir ve bu da NK hücrelerinin işlevini etkileyebilir.

Bu bağlamda, cerrahi sonrası NK hücre disfonksiyonu konusundaki literatür, hem cerrahi müdahalelerin hem de bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini anlamada önemli bir rol oynar. Ayrıca, bu tür araştırmalar, cerrahi sonrası bağışıklık yanıtını iyileştirmek için potansiyel tedavi stratejileri geliştirmeye yönelik bilgiler sunabilir (90, 91).

Fend ve ark 2016 (92) da yaptığı araştırmalarında NK hücrelerinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) üzerindeki rolü ve bu hücrelerin belirli biyobelirteçler olarak nasıl kullanılabileceği hakkında önemli bilgiler sunuyor. Şöyle özetlenebilir:

1. **NK Hücrelerinin İmmün Gözetimi:** NK hücreleri, KHDAK'de bağışıklık gözetimi sağlama potansiyeline sahiptir. Bu, NK hücrelerinin kanser hücrelerini tanıma ve yok etme yetenekleri ile ilişkilidir.
2. **NK Hücre Reseptör Ekspresyonu:** Kan hücreleri tarafından NK hücre reseptörlerinin ekspresyonunun ölçülmesi, KHDAK hastalarının sınıflandırılmasında yararlı biyobelirteçler sağlayabilir. NK hücre reseptörlerinin profilinin, hastaların prognozunu ve tedaviye yanıtlarını belirlemede önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmaktadır.

Bu bulgular, NK hücrelerinin KHDAK'deki rolünü ve bu hücrelerin biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini anlamada önemli bir temel oluşturur. Ayrıca, bu tür analizlerin, hastaların kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir.

CD226 proteininin immünolojik rolleri ve CD226-/- fareler üzerindeki araştırmalar hakkında önemli bilgiler sunuyor.

1. **CD226-/- Fareler:** CD226 geninin tamamen veya kısmen silindiği (CD226-/-) fareler, CD226 proteininin üretimi yapılmayan genetik olarak değiştirilmiş farelerdir. Bu fareler, CD226'nın immünolojik rolleri üzerine yapılan çalışmalarda kullanılmıştır.
2. **CD226'nın Rolü:** Bu farelerle yapılan çalışmalar, CD226'nın in vivo (canlı organizmalarda) önemli bir rol oynadığını göstermiştir.
 - **Antijen Sunma:** CD226'nın dendritik hücreler, makrofajlar ve B hücreleri gibi antijen sunabilen hücrelerin yanı sıra, düşük immünojeniteye sahip tümörler tarafından hem CD8⁺ T hücrelerini hem de NK hücrelerini aktive ettiği bulunmuştur.
 - **Aktivasyon:** CD226, bu immün hücrelerin etkinliğini artırarak bağışıklık yanıtını yönlendirmede önemli bir faktör olarak ortaya çıkmıştır.

Bu bulgular, CD226'nın bağışıklık sistemindeki rolünü anlamada ve özellikle kanser gibi hastalıklarda immün yanıtı modüle etme potansiyelini değerlendirmede önemli bir temel sağlar. CD226'nın immün sistem üzerindeki etkilerini anlamak, yeni tedavi stratejileri ve biyolojik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir (93).

CD226'nın CD8 T hücreleri ve NK hücreleri üzerindeki etkileri hakkında detaylı bilgiler sunulmuş.

1. CD226'nın CD8 T Hücreleri Üzerindeki Etkileri:

- CD226, CD8 T hücrelerinin geleneksel dendritik hücre (DC) aktivasyonu üzerinde doğrudan bir etkisi olmamıştır.
- Ancak, CD226, CD8 T hücrelerinin süperantijen ve CD155/ CD112 eksprese eden fakat diğer ko-stimülatör ligandlardan (örneğin, CD80/86) yoksun kolon karsinomlarına karşı verdiği yanıtlarda önemli bir rol oynamaktadır. Bu, CD226'nın tipik olarak T hücresi tepki veremeyen tümörlere veya virüsle enfekte olmuş hücrelere karşı yanıtları artırmadaki rolünü vurgular.

2. NK Hücre Reseptörlerinin Hiyerarşisi:

- CD226-/- farelerde spontan sarkom gelişimi üzerine yapılan çalışmalar, CD226'nın NK hücrelerinin tümör immünoşüveysansında özel bir rol oynadığını göstermiştir.

Bu model, NK hücrelerinin sarkom gelişimini kontrol ettiği, ancak NKG2D gibi diğer reseptörlerden bağımsız olarak CD226'nın özel bir rolü olduğunu ortaya koymuştur.

- CD226-/- farelerden toplanan sarkomlarda, CD155 mRNA transkript ekspresyonunun genetiği değiştirilmemiş doğal farelerden toplananlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu, CD226'nın sarkom gelişimi boyunca sürekli bağışıklık baskısı uygulayabileceği hipotezini destekler.

Bu veriler, CD226'nın hem CD8 T hücreleri hem de NK hücreleri üzerindeki etkilerini ve bu proteinlerin tümör immünoşüveyansındaki rolünü anlamada önemli bilgiler sağlar. CD226'nın bağışıklık yanıtlarını nasıl modüle ettiğini ve tümörlerin bu yanıtları nasıl etkileyebileceğini incelemek, potansiyel tedavi stratejileri geliştirilmesine yardımcı olabilir (94).

Zhang ve ark 2023 (96), CD226, TIGIT ve CD96'nın NK hücrelerinin yüzeyindeki rollerini ve tümör mikroçevresindeki etkilerini detaylandırıyor. İşte ana noktalar:

1. CD226'nın Rolü:

- CD226, NK hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve aktive edilmiş bir reseptördür.
- CD226, tümör hücrelerinin yüzeyindeki CD155 gibi ligandlara bağlanarak NK hücrelerinin öldürme işlevini aracılık eder.

2. TIGIT ve CD96'nın Rekabeti:

- TIGIT ve CD96, CD155 gibi ligandlarla bağlanmak için CD226 ile rekabet eder. Bu rekabet, NK hücrelerinin aktivitesini etkiler.
- TIGIT ve CD96, CD155'e daha yüksek afinite ile bağlanabilir ve NK hücrelerinin aktivitesini inhibe edebilir. Bu, tümör hücrelerinin NK hücreleri tarafından öldürülmekten kaçınmalarına yardımcı olur.

3. Ligandlarla Bağlanma ve İnceleme:

- TIGIT ve CD96'nın tümör mikroçevresinde başka bağlayıcı ligandları olabilir, ancak CD155 ligandları ile rekabet ederken daha yüksek afiniteye sahiptirler.

- Bu üç NK hücre yüzey reseptörünün farklı tümörlerdeki ifade modellerini ve ligandlarla bağlanma yeteneklerini incelemek, yeni tümör tedavi stratejilerinin keşfedilmesine yardımcı olabilir.

Bu bulgular, NK hücrelerinin tümörlerle olan etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin nasıl düzenlendiğini anlamada önemli bir temel sağlar. Ayrıca, bu reseptörlerin hedeflenmesi, tümör tedavisi için potansiyel stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Diğer çalışmada peng ve ark (97), pankreas kanseri hastalarındaki NK hücrelerinin rolünü ve CD226, CD96 ve TIGIT'in işlevlerini inceleyen bir çalışmanın sonuçlarını özetliyor. İşte ana noktalar:

1. NK Hücre İşlev Bozukluğu ve Tümör İmmün Kaçışı:

- Çalışma, 92 pankreas kanseri hastası ve 40 sağlıklı kontrol örneğinde, pankreas kanserinin ilerlemesi ile NK hücre işlev bozukluğu ve tümör immün kaçışı arasında önemli bir ilişki bulmuştur.

2. NK Hücre Reseptörleri ve Fonksiyonları:

- **CD155 Ligandı:** CD155 ligandını paylaşan CD226, CD96 ve TIGIT, NK hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli roller oynar.
- **CD226+ ve CD96+ NK Hücrelerinin Yüzdesi:** Pankreas kanseri hastalarında CD226+ ve CD96+ NK hücrelerinin yüzdesi, sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde düşüktür. Ancak, CD226 ve CD96'nın ortalama floresan yoğunluğu iki grup arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiştir.
- **Korelasyon:** CD226 ekspresyonu, CD96 ile pozitif bir korelasyon göstermektedir.

3. Histolojik Derece ve Metastaz ile İlişki:

- CD226+ ve CD96+ NK hücrelerinin yüzdesindeki azalma, tümör histolojik derecesi ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Bu azalma, NK hücrelerinin tümör immün kaçışına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

4. İmmün Yanıt ve Kaçış:

- CD226+ ve CD96+ NK hücrelerinin azalması, pankreas kanseri hastalarının immün yanıtlarının zayıflamasına ve tümörlerin bağışıklık sisteminden kaçma becerilerine katkıda bulunabilir.

Bu sonuçlar, pankreas kanseri hastalarındaki NK hücrelerinin ve belirli reseptörlerin (CD226, CD96) rolünü anlamada önemli bilgiler sunar. Ayrıca, NK hücrelerinin tümör immün kaçışı üzerindeki etkilerini incelemek, pankreas kanseri için potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Türkiye’de 2023’de yapılan bir çalışmada (98) cerrahi müdahaleden sonra NK hücre aktivasyonu ve IFN γ konsantrasyonundaki değişiklikleri özetlemektedir. İşte ana noktalar:

1. NK Aktivasyon Değişiklikleri ve İmmünreaktivite Skorlaması:

- Çalışmaya katılan 40 hastanın cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 3. haftadaki NK hücre aktivasyon değişiminin, toplam CD56 ve CD16 immünreaktivite skorlamasıyla anlamlı bir korelasyon göstermediği bulunmuştur. Bu, NK hücre aktivasyonundaki değişikliklerin bu belirli immünreaktivite skorlarıyla ilişkilendirilmediğini gösterir.

2. IFN γ Konsantrasyonu:

- **Cerrahi Öncesi ve 1. Haftadaki Düşüş:** Cerrahi sonrası 1. haftada alınan kan örneklerinde ölçülen plazma IFN γ konsantrasyonu, cerrahi öncesi örneklerle karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p=0.001$). Bu, cerrahi müdahalenin IFN γ seviyelerini etkilediğini gösterir.
- **1. Haftadaki ve 3. Haftadaki Artış:** Cerrahi sonrası 1. haftada ölçülen IFN γ düzeyleri ile cerrahi sonrası 3. haftada ölçülen IFN γ düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p=0.001$). Bu, iyileşme sürecinde IFN γ seviyelerinin tekrar yükseldiğini gösterir.
- **Cerrahi Öncesi ve 3. Haftadaki Karşılaştırma:** Cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 3. haftada ölçülen IFN γ düzeyleri karşılaştırıldığında bir artış meydana gelmiştir, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.118$). Bu, cerrahi

sonrası IFN γ düzeylerinde bir artış olduğunu, ancak bu artışın cerrahi öncesi seviyelere geri dönmediğini gösterir.

Bu bulgular, cerrahi müdahaleden sonra IFN γ düzeylerinde belirgin değişiklikler olduğunu, ancak NK hücre aktivasyonunun immünreaktivite skorlarıyla doğrudan bir ilişkisi bulunmadığını göstermektedir. IFN γ düzeylerinin cerrahi sonrası iyileşme sürecinde değiştiği, ancak cerrahi öncesi seviyelere geri dönmediği gözlemlenmiştir. Bu tür veriler, cerrahi sonrası bağışıklık yanıtını anlamak ve iyileşme süreçlerini değerlendirmek için önemlidir. Gunturi ve ark (99) CD94/NKG2 reseptörlerinin immün sistemdeki kritik rolünü vurguluyor. İşte ana noktalar:

1. CD94/NKG2 Reseptörleri:

- **Rolü:** CD94/NKG2 reseptörleri, NK (doğal öldürücü) hücreleri ve CD8 T hücrelerinin efektör fonksiyonlarını (yani, hücrelerin hedef hücrelere karşı etkinliğini) ve hücre sağkalımını düzenler.
- **Bağışıklık Tepkisi:** Bu reseptörler, bağışıklık tepkisinde kritik bir rol oynayarak, hücrelerin düzgün bir şekilde yanıt vermelerini ve sağlıklı bir şekilde hayatta kalmalarını sağlar.

Bu tür reseptörlerin anlaşılması, bağışıklık yanıtlarının nasıl düzenlendiğini ve immün sistemin çeşitli hastalıklara karşı nasıl tepki verdiğini anlamada önemlidir. Ayrıca, bu reseptörler hedeflenerek geliştirilen terapiler, özellikle kanser ve enfeksiyonlar gibi durumlarda bağışıklık yanıtını iyileştirmeye yönelik stratejilerde kullanılabilir. Bizim çalışmanızın bulgularını ve bunların KHDAK (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) tedavisindeki potansiyel şu şekilde özetlenebilir:

1. CD94 ve CD226 Biyomarkerları:

- **Cerrahi Sonrası Değerler:** Çalışmanızda, CD94 ve CD226 biyomarkerlarının cerrahi sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu, cerrahi müdahalenin ardından bu reseptörlerin ekspresyonunda değişiklikler olduğunu gösterir.

2. Önceki Bulgular ve Yeni Katkıları:

- **Önceki Bulgular:** KHDAA'de daha önce bu reseptörlerle ilgili benzer bulgular saptanmamıştır. Bu, bu reseptörlerin KHDAA üzerindeki rolü hakkında yeni ve önemli bilgiler sağladığını gösterir.
- **Yeni Bulgular:** Çalışmanız, CD226 ve CD94 reseptörlerinin NK hücrelerinin KHDAA'ya karşı immün yanıtında rol oynayabileceğini ortaya çıkarmış olabilir.

3. Tedavi Potansiyeli:

- **İmmünoaktif NK Hücreleri:** CD226 ve CD94 reseptörleri üzerine immünoaktif hale getirilmiş NK hücrelerinin, KHDAA tedavisinde umut vadeden bir strateji olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu, bu reseptörlerin hedeflenmesiyle bağışıklık yanıtının iyileştirilmesine yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının potansiyelini işaret eder.

Bu bulgular, KHDAA tedavisinde CD226 ve CD94 reseptörlerinin rolünü anlamada önemli bir katkı sağlar ve bu reseptörleri hedefleyen terapötik stratejilerin geliştirilmesine yönelik potansiyel fırsatlar sunar. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin ve NK hücrelerinin immünoterapideki rolü şu şekilde özetlenebilir.

1. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri:

- **Rolü:** İmmün kontrol noktası inhibitörleri, sitotoksik T hücrelerinin antitumor yanıtını artırmada etkili olduğu bilinmektedir.

2. NK Hücrelerinin Rolü:

- **Bağımsız Yanıtlar:** Mevcut kanıtlar, NK hücreleri gibi sitotoksik T hücrelerinden bağımsız immün yanıtların immünoterapötik müdahalelerin etkinliğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.
- **Doğal ve Adaptif İmmün Yanıt:** NK hücreleri, doğuştan gelen immün yanıtı güçlendirmede ve adaptif immün sistemi aktive etmede farklı ve kritik bir rol oynar.

Bu bilgiler, immünoterapötik stratejilerin etkili olabilmesi için hem sitotoksik T hücrelerinin hem de NK hücrelerinin önemli olduğunu vurgular. NK hücrelerinin,

immünoterapinin etkinliğini artırmadaki potansiyel rolü, bu alandaki araştırmaların önemini ve gelecekteki tedavi yaklaşımlarını yönlendirme potansiyelini ortaya koyar (100). Bizim çalışmamızın bulgularını ve gelecekteki araştırma önerileri:

1. NK Hücre Yanıtının Önemi:

- **Kanser İmmünoterapisi:** Çalışmanız, NK hücre yanıtının önemini ve kanser immünoterapisine başarılı bir yanıt için sahip olduğu kritik rolü vurgulamaktadır.

2. Kombinasyonel Yaklaşımlar ve Klinik Uygulamalar:

- **İmmünoterapilerle Kombinasyon:** Çalışmanız, immünoterapilerin sonuçlarını iyileştirmek için diğer immün-onkoloji yaklaşımlarıyla kombinasyonel uygulamaları destekleyen kanıtlar sunmaktadır.
- **NK Hücre Terapötikleri:** Ayrıca, klinik uygulama için NK hücre terapötiklerinin geliştirilmesinde kaydedilen ilerlemeleri de vurgulamaktadır.

3. Gelecek Araştırmalar:

- **Hasta Sayısı ve Parametreler:** Daha fazla hasta sayısı ve daha geniş parametrelerle yapılacak çalışmalar, NK hücrelerinin ve tedavi potansiyellerinin anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Bu bilgiler, mevcut bulguların önemini ve gelecekteki araştırmaların nasıl şekillendirilebileceğini ortaya koyar. Daha geniş çaplı çalışmalar, NK hücrelerinin tedavi potansiyelini daha iyi anlamak ve immünoterapideki etkinliğini artırmak için önemli fırsatlar sunabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmanızın temel bulguları ve sonuçları:

1. Hasta Profili:

- **Cinsiyet ve Yaş:** Çalışmaya katılan KHDAK hastalarının %90'ı erkek ve %10'u kadın olup, yaş ortalaması 65.20 ± 9.25 yıldır.

2. NK Hücrelerinin Rolü:

- **İmmün Gözetim:** NK hücrelerinin KHDAK'deki immün gözetim rolü tartışmalıdır. Geçmişte T hücreleri hedeflenmişken, NK hücreleri yeni bir hedef olarak ortaya çıkmıştır.

3. Kontrol Noktası Reseptörleri:

- **Fonksiyon Bozukluğu:** Kontrol noktası reseptörleri, NK hücre fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu reseptörlerin inhibisyonu, antitumor tedavisinin etkinliğini artırabilir.

4. Çalışma Bulguları:

- **NK Hücre Aktivitesi:** Cerrahi öncesi ve sonrası NK hücre aktivitesi incelenmiştir. CD94 ve CD226 biyomarkerlarında cerrahi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

5. Kombinasyonel Yaklaşımlar:

- **İmmünoterapilerde Potansiyel:** Bu bulgular, NK hücrelerinin immünoterapilerdeki potansiyelini ve tedavi sonuçlarını iyileştirmek için kombinasyonel yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Bu bilgiler, NK hücrelerinin KHDAK tedavisindeki rolünü anlamada önemli bir adım olduğunu ve immünoterapideki potansiyelini artırmak için kombinasyonel yaklaşımların gerekliliğini ortaya koyar.

Çalışmamızın CD94 ve CD226 biyomarkerleri ile ilgili bulgularını ve immünoterapideki genel bulguları:

1. CD94 ve CD226 Bulguları:

○ CD94:

- **Cerrahi Öncesi:** Ortalama $14,70 \pm 6,79$
- **Cerrahi Sonrası:** Ortalama $10,34 \pm 6,52$
- **İstatistiksel Anlamlılık:** $p = 0,002$ (istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş)

○ CD226:

- **Cerrahi Öncesi:** Ortalama $70,80 \pm 10,03$
- **Cerrahi Sonrası:** Ortalama $63,01 \pm 16,17$
- **İstatistiksel Anlamlılık:** $p = 0,038$ (istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş)

Bu bulgular, CD226 ve CD94 ekspresyonuna sahip NK hücrelerinin tedavi potansiyelini ve gelecekteki araştırmaların önemini vurgular.

2. İmmünoterapide NK Hücrelerinin Rolü:

- **Kontrol Noktası İnhibitörleri:** İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin sitotoksik T hücrelerinin antitumor yanıtını artırdığı bilinmektedir.
- **NK Hücreleri:** Mevcut kanıtlar, NK hücrelerinin immünoterapötik müdahalelerde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu, NK hücrelerinin immünoterapideki potansiyelini ve etkinliğini artırma gerekliliğini ortaya koyar.

Bu bilgiler, CD94 ve CD226'nın NK hücrelerinin immünoterapideki potansiyelini vurgularken, NK hücrelerinin gelecekteki tedavi yaklaşımlarındaki rolünün daha fazla araştırılması gerektiğini belirtir.

Çalışmamızın ana noktaları:

1. **NK Hücre Yanıtının Önemi:** Çalışmanız, NK hücre yanıtının kanser tedavisindeki önemini vurgular.
2. **Kombinasyonel Yaklaşımlar:** Immünoterapilerin etkinliğini artırmak için kombinasyonel yaklaşımların değerini ortaya koyar.

Bu bulgular, NK hücrelerinin immünoterapideki rolünün anlaşılması ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesi açısından önemli bir temel sağlar.

Araştırma Detayları:

- **Zaman Aralığı:** Çalışmanız Şubat 2023 - Mart 2024 tarihleri arasında 20 olguda yapılmıştır.
- **Gelişmiş Araştırma:** Daha uzun süreli çalışmalar ve daha büyük hasta grupları eklenerek daha geniş ve kapsamlı veriler elde edilebilir.
- NK (doğal öldürücü) hücrelerinin rolünü ve immünoterapilerin etkinliğini anlamak, kanser tedavisi ve diğer bağışıklık sistemi hastalıklarının yönetimi açısından kritik bir adım. Daha geniş veri setleri, genellikle daha sağlam ve genelleştirilebilir sonuçlar elde etmeyi sağlar. Bu, bulguların klinik uygulamalarda daha geniş bir hasta grubuna uygulanabilirliğini artırır ve tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesine olanak tanır.
- Bu tür veriler ayrıca, NK hücrelerinin farklı hastalık durumlarında nasıl davrandığını anlamamıza ve immünoterapilerin bu hücreleri nasıl etkilediğini belirlememize yardımcı olabilir. Böylece, tedavi yaklaşımlarını optimize edebilir ve daha etkili stratejiler geliştirebiliriz. Hem temel araştırmalar hem de klinik çalışmalar bu bağlamda büyük önem taşıyor.
- NK hücreleri aktivatör ve inhibitör reseptörlere sahip olup kişinin genetik yapısına kişide var olan enfeksiyon durumuna geçirmiş olduğu tranvaya, operasyonlara, malignitelere, otoimmün hastalıklara, kişinin kullandığı antibiyotikler ve ağrı kesicilere, kemoterapilere ve bu gibi basitten komplekse medikal tedavilere bağlı NK hücrelerinde aktivatör ve inhibitör düzeyleri değişmektedir. Bu durum NK'ın etkilendiği durumun hangisinin olduğunu açığa çıkarmada büyük bir zorluk teşkil

etmektedir. Bu çalışmada KHDAK'ya bağı kanser cerrahi sonrası NK aktivasyonu araştırılmış olup cerrahi sonrası NK aktivatörlerinin genel olarak düşüşü gözlenmiştir.

- Gaziantep Üniversitesin'de hücre kültür laboratuvarıda sınırlı bütçe ile yaptığımız çalışmalarda anlamlı sonuçlar aldığımızı görmek öncelikle geleceğe yönelik umut vericidir. Kliniğimizde hem cerrahi işlemler hem de hücre çalışmaları yapılmaktadır. Cerrahi bilim ve temel bilimin bir arada çalışması bizleri etkili sonuçlara ulaştırdı. Daha geniş bütçe ve imkanlarla NK hücre tedavisinin daha üst düzeye geleceğini düşünüyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021;398(10299):535-554.
2. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):45-52.
3. Deo SVS, Sharma J, Kumar S. GLOBOCAN 2020 Report on Global Cancer Burden: Challenges and Opportunities for Surgical Oncologists. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(11):6497-500.
4. DiGirolamo C, Walters S, Benitez Majano S, et al. Characteristics of patients with missing information on stage: A population-based study of patients diagnosed with colon, lung or breast cancer in England in 2013. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
5. Nasser A, Xiaofei W, David K, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023;338(9):489-98.
6. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706-714.
7. Rijavec E, Coco S, Genova C, Rossi G, Longo L, Grossi F. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: Highlights and challenges. *Cancers*. 2020;12:1-17.
8. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16: 412-441.
9. Choi HK, Mazzone PJ. Lung Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2022;106:1041-1053.
10. Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D, et al. Early Lung Cancer Action Project: over all design and findings from baseline screening. *Lancet*. 1999; 354: 99-105.

11. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015; 70: 1-54.
12. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society. *Radiology*. 2017; 284: 228-243.
13. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: A prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1332-41.
14. Rijavec E, Coco S, Genova C, Rossi G, Longo L, Grossi F. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: High lights and challenges. *Cancers*. 2020;12:1-17
15. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25:27-39.
16. Pezzuto F, Fortarezza F, Lunardi F, Calabrese F. Are there any theranostic biomarkers in small cell lung carcinoma. *J Thorac Dis*. 2019; 11: 102-112.
17. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, et al. Revolution in Lung Cancer New Challenges for the Surgical Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135:110-116
18. Melosky B, Juergens R, McLeod D, et al. Immune checkpoint-inhibitors and chemoradiation in stage III unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019; 134: 259-267.
19. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol*. 2017;8: 561.
20. Grossenbacher SK, Aguilar EG, Murphy WJ. Leveraging natural killer cells for cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 2017; 6: 487-497.

21. Gyurova IE, Ali A, Waggoner SN. Natural Killer Cell Regulation of B Cell Responses in the Context of Viral Infection. *Viral Immunol.* 2020;33(4):334-41.
22. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(2):189-210.
23. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007 ;75(1):56-63.
24. Fitzmaurice Ch, Abate D, Abbasi N, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1749-1768.
25. Howlander N, Noone AM, Krapcho M. SEER cancer statistics review 1975–2016. National Cancer Institute, 2019. Erişim linki: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html Erişim tarihi: 9 Eylül 2020
26. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel, RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality World wide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424.
27. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health.* 2019; 85: 8.
28. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19.
29. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
30. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer–relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case–control studies. *Int J Cancer.* 2012; 131: 1210-1219.

31. Lissowska J, Foretova L, Dąbek J. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 1091-1104.
32. Tsai J, Walton K, Coleman BN, et al. Reasons for electronic cigarette use among middle and highschool students—national youth tobacco survey, united states, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67: 196-200.
33. Sohal SS, Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res*. 2019; 5: 00159-2018.
34. Hasin DS. US Epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43: 195-212.
35. Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med* .2019; 18: 121-126.
36. Roscoe RJ, Deddens JA, Salvan A, Schnorr TM. Mortality among Navajo uranium miners. *Am J Public Health*. 1995; 85: 535-540.
37. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020; 41: 1-24.
38. Liu P, He K, Li Y, et al. Exposure to mercury causes formation of male-specific structural deficits by inducing oxidative damage in nematodes. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2012; 79: 90-100.
39. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6: e17479.
40. Caramori G, Adcock IM, Casolari P, et al. Unbalanced oxidant-induced DNA damage and repair in COPD: a link towards lung cancer. *Thorax*. 2011; 66: 521-527.
41. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002;23:65-81.

42. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646–674.
43. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: From immuno surveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3:991–998.
44. Sautes-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, Fisson S, Fridman WH, Cremer I, Dieu-Nosjean MC. Tumor micro environment is multifaceted. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30:13–25.
45. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006;313:1960–1964.
46. Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory t cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2654–2666.
47. Kerkar SP, Restifo NP. Cellular constituents of immune escape with in the tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2012;72:3125–3130.
48. Kusmartsev S, Nagaraj S, Gabrilovich DI. Tumor-associated cd8⁺ t cell tolerance induced by bone marrow-derived immature myeloid cells. *J Immunol*. 2005;175:4583–4592.
49. Bronte V. Myeloid-derived suppress or cells in inflammation: Uncovering cell subsets with enhanced immunosuppressive functions. *Eur J Immunol*. 2009;39:2670–2672.
50. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:162–174.
51. Srivastava MK, Sinha P, Clements VK, Rodriguez P, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppress or cells inhibit t-cell activation by depleting cystine and cysteine. *Cancer Res*. 2010;70(1):68–77.
52. Liu CY, Wang YM, Wang CL, et al. Population alterations of l-arginase- and inducible nitric oxide synthase-expressed cd11b⁺/cd14(-)/cd15⁺/cd33⁺ myeloid-derived suppressor cells and cd8⁺ t lymphocytes in patient swith

- advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:35–45.
53. Suzuki K, Kachala SS, Kadota K, et al. Prognostic immune markers in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:5247–5256.
54. Ohri CM, Shikotra A, Green RH, Waller DA, Bradding P. Macrophages within nsccl tumour islets are predominantly of a cytotoxic m1 phenotype associated with extended survival. *Eur Respir J*. 2009;33:118–126.
55. Welsh TJ, Green RH, Richardson D, Waller DA, O'Byrne KJ, Bradding P. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8959–8967.
56. Almand B, Resser JR, Lindman B, et al. Clinical significance of defective dendritic cell differentiation in cancer. *Clin Cancer Res*. 2000;6:1755–1766.
57. Fricke I, Gabrilovich DI. Dendritic cells and tumor micro environment: A dangerous liaison. *Immunol Invest*. 2006;35:459–483.
58. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:425–428.
59. Baratelli F, Lee JM, Hazra S, et al. Pge(2) contributes to tgf-beta induced t regulatory cell function in human non-small cell lung cancer. *Am J Transl Res*. 2010;2:356–367.
60. De Vita F, Orditura M, Galizia G, et al. Serum interleukin-10 levels as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Chest*. 2000;117:365–373.
61. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol*. 2008;26:4410–4417.

62. De Pas T, Giovannini M, Rescigno M, et al. Vaccines in non-small cell lung cancer: Rationale, combination strategies and update on clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83:432–443.
63. Graves EE, Maity A, Le QT. The tumor micro environment in non-small-cell lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20:156–163.
64. Thomas A, Hassan R. Immuno therapies for non-small-cell lung cancer and mesothelioma. *Lancet Oncol*. 2012;13:301–310.
65. Alegre ML, Frauwirth KA, Thompson CB. T-cell regulation by cd28 and ctla-4. *Nat Rev Immunol*. 2001;1:220–228.
66. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of pd-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO journal*. 1992;11:3887–3895.
67. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. Pd-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704.
68. Myers JA, Miller JS. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:85-100.
69. Herberman RB, Nunn ME, Holden HT & Lavrin DH Natural cytotoxic reactivity of Mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells. *Int. J. Cancer*. 1975;16: 230–239.
70. Kiessling R, Klein E, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur. J. Immunol*. 1975; 5: 112–117.
71. Colonna M Innate lymphoid cells: diversity, plasticity, and unique functions in immunity. *Immunity*. 2018;48: 1104–1117.
72. Scoville SD, Freud AG, Caligiuri MA. Modeling human natural killer cell development in the era of innate lymphoid cells. *Front. Immunol*. 2017;8: 360.

73. Male V, Hughes T, McClory S, Colucci F, Caligiuri MA, Moffett A. Immature NK cells, capable of producing IL-22, are present in human uterine mucosa. *J. Immunol.* 2010;185: 3913–3918.
74. Cichocki F, Grzywacz B, Miller JS. Human NK cell development: one road or many? *Front. Immunol.* 2019;10: 2078.
75. Melsen JE, Lugthart G, Lankester AC, Schilham MW. Human circulating and tissue-resident CD56 bright natural killer cell populations. *Front. Immunol.* 2016;7: 262.
76. Lanier LL, Le AM, Civin CI, Loken MR, Phillips JH. The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. *J. Immunol.* 1986;136: 4480–4486.
77. Prager I, Liesche C, van Ooijen H, et al. NK cells switch from granzyme B to death receptor-mediated cytotoxicity during serial killing. *J. Exp. Med.* 2019;216: 2113–2127.
78. Bryceson YT, March ME, Ljunggren H-G, Long EO. Activation, coactivation, and costimulation of resting human natural killer cells. *Immunol Rev.* 2006;214: 73–91.
79. Romee R, Rosario M, Berrien-Elliott MM, et al. NK cell CD16 surface expression and function is regulated by a disintegrin and metalloprotease-17 (ADAM17). *Blood.* 2013;121: 3599–3608.
80. Bernardini G, Antonangeli F, Bonanni V, Santoni A. Dysregulation of chemokine/chemokine receptor axes and NK cell tissue localization during diseases. *Front Immunol.* 2016;7: 402.
81. Kärre K. NK cells, MHC class I molecules and the missing self. *Scand J Immunol.* 2002;55: 221–228.
82. Weng W-K, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21: 3940–3947.

83. Varchetta S, Gibelli N, Oliviero B, et al. Elements related to heterogeneity of antibody-dependent cell cyto toxicity in patients under trastuzumab therapy for primary operable breast cancer overexpressing Her2. *Cancer Res.* 2007;67: 11991–11999.
84. Castro F, Cardoso AP, Gonçalves RM, Serre K, Oliveira MJ. Interferon-gamma at the cross roads of tumor immune surveillance or evasion. *Front. Immunol* 2018;9: 847.
85. Chan CJ, Andrews DM, Smyth MJ. Receptors that interact with nectin and nectin-like proteins in the immunosurveillance and immunotherapy of cancer. *Curr Opin Immunol.* 2012;24:246-251.
86. Gunturi A, Berg RE, Forman J. The role of CD94/NKG2 in innate and adaptive immunity. *Immunol Res.* 2004;30:29-34.
87. Brooks AG, Posch PE, Scorzelli CJ, Borrego F, Coligan JE. NKG2A complexed with CD94 defines a novel inhibitory natural killer cell receptor. *J Exp Med.* 1997;185:795-800.
88. Krause SW, Gastpar R, Andreesen R, et al. Treatment of colon and lung cancer patients with ex vivo heat shock protein 70-peptide-activated, autologous natural killer cells: a clinical phase i trial. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3699-3707.
89. Khan M, Arooj S, Wang H. NK Cell-Based Immune Checkpoint Inhibition. *Front Immunol.* 2020;11:167.
90. Angka L, Khan ST, Kilgour MK, Xu R, Kennedy MA, Auer RC. Dysfunctional natural killer cells in the aftermath of cancer surgery. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1787.
91. Market M, Baxter KE, Angka L, Kennedy MA, Auer RC. The potential for cancer immunotherapy in targeting surgery-induced natural killer cell dysfunction. *Cancers.* 2019;11:1-23.

92. Fend L, Rusakiewicz S, Adam J, et al. Prognostic impact of the expression of NCR1 and NCR3 NK cell receptors and PD-L1 on advanced non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology*. 2016;6:1163456.
93. Cho D, Shook DR, Shimasaki N, Chang YH, Fujisaki H, Campana D. Cytotoxicity of activated natural killer cells against pediatric solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16:3901-3909.
94. Bottino C, Castriconi R, Pende D, et al. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule. *J Exp Med*. 2003;198:557-567.
95. Gilfillan S, Chan CJ, Cella M, et al. DNAM-1 promotes activation of cytotoxic lymphocytes by nonprofessional antigen-presenting cells and tumors. *J Exp Med*. 2008;205:2965-2973.
96. Zhang H, Liu R, Zhang Y, Liu X, Chen L. CD226, TIGIT and CD96 regulate NK cell function and participate in anti-tumor immunity. *Cell Mol Immunol*. 2023;39:852-856.
97. Peng YP, Xi CH, Zhu Y, et al. Altered expression of CD226 and CD96 on natural killer cells in patients with pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2016;7:66586-66594.
98. Kuşdoğan N. Küçük hücre dışı akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda preoperatif ve postoperatif NK hücre aktivasyonu ve tümör mikro çevresiyle olan ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep; 2023.
99. Gunturi A, Berg RE, Forman J. The role of CD94/NKG2 in innate and adaptive immunity. *Immunol Res*. 2004;30:29-34.
100. Shaver KA, Croom-Perez TJ, Copik AJ. Natural Killer Cells: The Linchpin for Successful Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2021;12:679117.