

Edinilmiş Kolesteatom Patofizyolojisinde CD109 Ekspresyonunun Yeri

The Role of CD109 Expression in Pathophysiology of Acquired Cholesteatoma

Murat Dogan¹, Servet Akyüz¹, Mustafa Sahin¹, Nuket Eliyatkin², Çiğdem Yenisey³¹ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye³ Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

Amaç: Ortakulak kolesteatomu, etyopatogenezi halen kesin olmayan bir patolojidir. CD 109, inflamasyon sürecinin başlamasında ve sürdürülmesinde önemli role sahip olan TGF- β sinyal yolağı üzerinde inhibitör etkinliği bilinen bir proteindir. Bu çalışmanın amacı CD109'un kolesteatom dokusundaki düzeyini immünohistokimyasal olarak değerlendirmektir.

Yöntem: Orta kulak kolesteatomu nedeniyle opere edilmiş 33 hastaya ait arşiv preparatları yeniden değerlendirildi ve CD109 immünohistokimyasal analizi yapıldı. CD-109 boyanma alanlarının yüzdesine göre ekspresyon skorları % 0-10=0, %10-30=1, %30-60=2, %60 < =3 olarak sınıflandırıldı. CD-109 için boyanma yoğunluğu ise zayıf=1, orta=2, güçlü=3 olacak şekilde sınıflandırıldı. Bütün preparatlar için ortaya çıkan boyanma yaygınlığı ve boyanma yoğunluğu skorları toplanarak ortaya çıkan kombine skorlar 0= negatif (boyanma yok veya <%10, 1=zayıf boyanma (toplam puan 1-2), 2=orta derece boyanma (toplam puan 3-4) 3= güçlü boyanma (toplam puan 5-6) şeklinde derecelendirilerek gruplandırıldı.

Bulgular: Değerlendirilen 23 preparatın kombine skoru 0 (%69,6), 4 preparatın kombine skoru 1 (%12,1), 5 preparatın kombine skoru 2(%15,1) ve 1 preparatın kombine skoru 3 (%3,03) olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, inflamasyon sürecinde etkin rol oynayan TGF- β inhibitörü olarak bilinen CD109 proteininin de kolesteatom patogenezinde etkili olduğunu destekler nitelikte idi.

Anahtar Sözcükler: CD 109, Kolesteatom, Orta kulak

Geliş Tarihi: 12.09.2019

Kabul Tarihi: 14.03.2020

ABSTRACT

Objective: Middle ear cholesteatoma is still an unclear pathology. CD 109 is a protein with known inhibitory activity on the TGF- β signaling pathway, which plays an important role in the initiation and maintenance of the inflammation process. The aim of this study was to evaluate the level of CD109 in cholesteatoma tissue immunohistochemically.

Methods: Archival preparations of 33 patients who were operated for middle ear cholesteatoma were re-evaluated and CD109 immunohistochemical analysis was performed. Expression scores were classified as 0-10% = 0, 10-30% = 1, 30-60% = 2, 60% < = 3 according to the percentage of CD-109 staining areas. The staining intensity for CD-109 was classified as weak = 1, moderate = 2, strong = 3. The combined scores obtained by summing the staining intensity and staining intensity scores for all preparations were 0 = negative (no staining or <10%, 1 = weak staining (total score 1-2), 2 = moderate staining (total score 3-4)) 3 = strong staining (total score 5-6).

Results: The combined score of the 23 preparations evaluated was 0 (69.6%), the combined score of 4 preparations was 1 (12.1%), the combined score of 5 preparations was 2 (15.1%) and the combined score of 1 preparation was 3 (3.03%).

Conclusion: The results of our study support the effect of CD109 protein which is known as TGF- β inhibitor which plays an active role in inflammation process in cholesteatoma pathogenesis.

Key Words: CD 109, Cholesteatoma, Middle ear,

Received: 09.12.2019

Accepted: 03.14.2020

ORCID IDs: M.D.0000-0002-7551-778X, S.A.0000-0003-0660-7543, M.Ş.0000-0002-9009-6389, N.E.0000-0002-7784-5699, Ç.Y.0000-0001-7693-641X

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Murat Doğan, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye E-posta: mudogan40@gmail.com

©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.86>

GİRİŞ

Kolesteatom, skuamözepitel ve subepitelyal doku ile döşeli, keratinle dolu non-neoplastik fakat destrüktif bir lezyondur(1). Orta kulaktaki olumsuz etkileri ile işitme kaybı, vestibüler disfonksiyon, fasial paralizi ve intrakranial komplikasyonlara neden olabilir(2). Kolesteatom orta kulak boşluğunda keratinize çok katlı yassı epitelin invazyonu ile karakterizedir. Orta kulak epitelinin hiperkeratinizasyonu başladıktan sonra kolesteatom destrüktif bir karakter sergilemeye başlar(2). Orta kulakta kolesteatom varlığı sıklıkla kronik rekürren enfeksiyon ve kemik rezorbsiyonu ile ilişkilidir(3). Edinilmiş kolesteatom patogenezi hakkında kabul görmüş olan dört temel teori vardır: (1) retraksiyon cebi teorisi, (2) bazal hücre hiperplazisi, (3) migrasyon teorisi ve (4) orta kulak epitelinin skuamöz metaplazisi. Bu teorilerle ilgili yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen orta kulak kolesteatomunun nasıl oluştuğu konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir. Kronik inflamasyonun tanımlanan tüm teorilerin üzerinde durdukları etiyopatogenik yollarda temel rol oynadığı görülmektedir(4).

CD-109 proteini inflamatuvar süreçte transforming growth faktör- β (TGF- β) yolağı üzerinde inhibitör etkisi olduğu bilinen bir proteindir. Literatüre bakıldığında CD-109' un bu etkisinin inflamatuvar ve neoplastik hastalıkları konu alan birçok çalışmada gösterildiği görülmektedir. Winocour ve ark. hipoksik yara iyileşmesini konu alan çalışmalarında CD-109' un ekstrasellüler matrisi üretimini azalttığı ve fibrozis üzerinde de olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir(5). Zong ve ark. Nin yapmış olduğu çalışmada hepatosellüler karsinom hücrelerinde CD-109 ekspresyonunun anti-apoptotik etkinliği gösterilmiştir(6). Bu süreçlerde rolü olabilen CD-109 un kolesteatomlu dokudaki varlığı ise daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmada CD-109 protein ekspresyonunun azalmasının edinilmiş kolesteatom patofizyolojisinde rolü olabileceği varsayılarak kolesteatom dokusunda CD 109 yoğunluğu araştırıldı.

MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Araştırmamıza üniversite etik kurul onayı alınmıştır(2016/861). Bu çalışmada kolesteatomlu kronik otitis media öze tanısı ile opere edilmiş, ameliyat sırasında orta kulaktan alınmış olan doku örneklerinde kolesteatom saptanmış 33 hastanın arşiv preparatları incelemeye alındı. Her olgu için, eğer birden fazla preparat var ise en tanımlayıcı blok immünohistokimya (İHK) uygulaması için seçildi. Olgulara ait lizinli lamlara alınan 5 mikrometre kalınlığında kesitleri içeren lamlar 60°C etüvde bir gece bekletildi. 2x30 dakika ksilen içinde oda ısısında bekletildi. Etil alkol konsantrasyonu azalan serilerinden geçirildi (%95,90, 80, 70). Distile suda 10 dakika bekletilip %3 hidrojen peroksit içinde oda ısısında 15 dakika bekletildi. 5 dakika distile suda yıkandıktan sonra sitrat tampon içinde (pH: 6) plastik kapakları kapalı şaleler içinde mikrodalga fırında 400 watt' da 30 dakika kaynatıldı. Oda ısısında soğuyuncaya dek bekletilip Distile suda 10 dakika yıkandı. PBS de (pH: 7,4) oda ısısında 10 dakika bekletildi. Lamlar üzerinde dokular, sınırlayıcı kalemle dokulara değdirmeden çevrelenerek çizilip, blokan solüsyon dokuları kaplayacak kadar damlatılıp 5 dakika uygulandı ve fazlası dökülüp yıkama işlemi yapılmadan ve dokular kurumadan primer antikor 60 dakika uygulandı. PBS tampon içinde 10 dakika yıkanıp Anti polivalent biyotinli antikor oda ısısında 30 dakika uygulandı. PBS tampon içinde 10 dakika yıkanıp Bayırturbo Peroksidazı (HRP) ekli streptavidin oda ısısında 30 dakika uygulandı. PBS tampon içinde 10 dakika yıkanıp DAB hidrojen peroksitli hazır solüsyonu ile 1:20 oranında karıştırıldı ve lamlar üzerine 10 dakika uygulandı. Distile suda 1 dakika ve akar çeşme suyuyla 5 dakika yıkanıp Harris hematoksilin ile 30 saniye zıt boyama uygulandı, akar çeşme suyuyla boyadan arınana dek yaklaşık 5 dakika yıkanıp, konsantrasyonu artan etil alkol serilerinden geçirildi (70-80-90-95) ve havada kurutulup ksilen içinde 30 dakika bekletilip kapama maddesi damlatılıp lamel ile kapatılıp ışık mikroskobu ile değerlendirme yapıldı.

İmmünohistokimyasal boyama yapılan preparatlar boyanma yaygınlığı, yoğunluğu ve kombine skora göre değerlendirildi. Epitelyal yüzeyde % 10 dan fazla CD-109 antikoruna ile boyanma mevcudiyeti tüm dokularda CD-109 protein ekspresyonu pozitif olarak değerlendirildi. CD109 pozitif boyanan bölgeler % 10'dan az, %10-30, %30-60 veya % 60 dan fazla boyanan alanlar olarak ayrıldı. Ekspresyon skorları bu boyanma alanlarına göre sırasıyla 0, 1, 2, 3 olarak tanımlandı.

CD-109 boyanma alanlarına göre ekspresyon skorları:

% 0-10=0, %10-30=1, %30-60=2, %60 < 3

Boyanma yoğunluğu: CD 109 için zayıf=1, orta=2, güçlü=3

Boyanma yaygınlığından ve yoğunluğundan elde edilen puanlar toplanarak bir kombine skor elde edildi. Toplam puan da belli skorlara ayrıldı. Buna göre:

Kombine skor 0= negatif (boyanma yok veya <%10 ise boyanma yoğunluğuna bakılmaksızın);

Kombine skor 1=zayıf boyanma (toplam puan 1-2);

Kombine skor 2=orta derece boyanma (toplam puan 3-4);

Kombine skor 3= güçlü boyanma (toplam puan 5-6) olarak belirlendi.

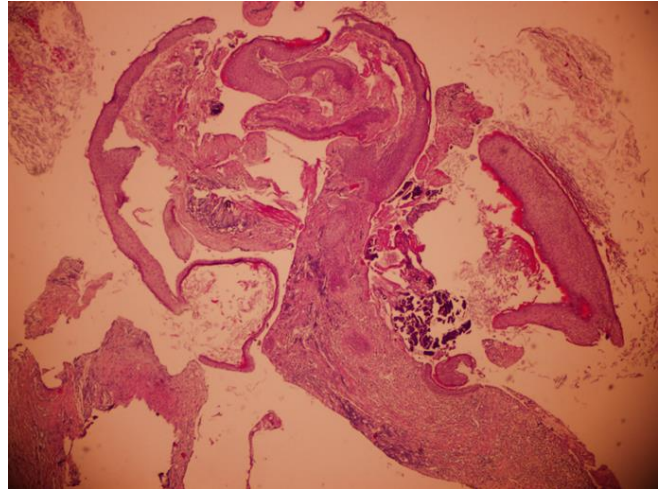
İstatistiksel analiz için SPSS version 15 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ve Microsoft Excel (2007; Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) kullanıldı.

BULGULAR

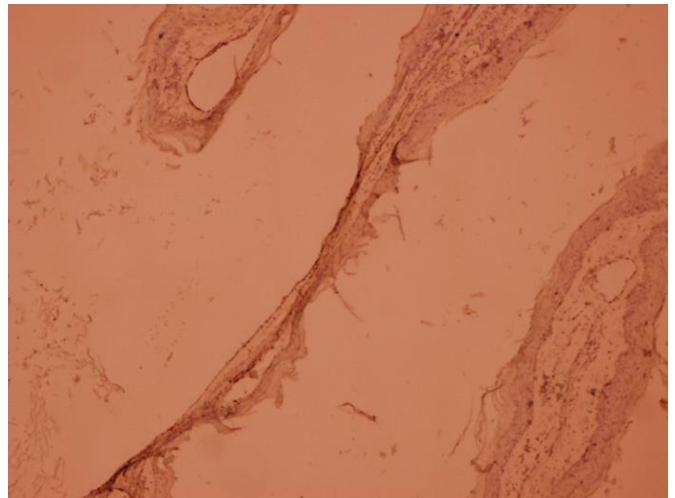
Demostratif kolesteatom dokusu içeren alanlar keratinize skuamöz epitelden zengin görünümdeydi (Resim 1).

Çalışmamızda immünohistokimyasal boyama yapılan preparatlar (Resim 2) boyanma yaygınlığı, yoğunluğu ve kombine skora göre değerlendirildiğinde elde ettiğimiz analiz sonuçları Tablo 1 de görülmektedir.

Elde ettiğimiz kombine skorların sonuçları tablo 2 de görülmektedir. 33 kolesteatom dokusundan oluşan grubun 23' ünün (% 69,6) kombine skoru sıfır idi. Dört olgunun (% 12,1) CD-109 protein ekspresyonu kombine skoru 1, beş olgunun (% 15,1) kombine skoru 2, bir olgunun(% 3.03) kombine skoru 3 idi(Tablo 2).



Resim 1:Keratinize skuamöz epitel, keratin lamelleri içeren kolesteatom dokusu (H&Ex400)



Resim 2: CD-109 antikoruna ile boyanma (CD109x40)

Tablo 1: Analiz sonuçları

Olgu No	Boyama yüzdesi	Boyama yoğunluğu	Kombine skor
1	%5 (0)	Hafif (1)	0
2	%2 (0)	Hafif (1)	0
3	%8 (0)	Hafif (1)	0
4	%25 (1)	Orta (2)	2
5	%52 (2)	Güçlü (3)	3
6	%0 (0)	Yok (0)	0
7	%7 (0)	Hafif (1)	0
8	%6 (0)	Hafif (1)	0
9	%2 (0)	Hafif (1)	0
10	%15 (1)	Hafif (1)	1
11	%0 (0)	Yok (0)	0
12	%35 (2)	Hafif (1)	2
13	%0 (0)	Yok (0)	0
14	%0 (0)	Yok (0)	0
15	%0 (0)	Yok (0)	0
16	%25 (1)	Hafif (1)	1
17	%34 (2)	Orta (2)	2
18	%0 (0)	Yok (0)	0
19	%5 (0)	Hafif (1)	0
20	%22 (1)	Hafif (1)	1
21	%0 (0)	Yok (0)	0
22	%15 (1)	Hafif (1)	1
23	%0 (0)	Yok (0)	0
24	%10 (0)	Orta (2)	0
25	%35 (2)	Orta (2)	2
26	%7 (0)	Hafif (1)	0
27	%0 (0)	Yok (0)	0
28	%3 (0)	Hafif (1)	0
29	%2 (0)	Hafif (1)	0
30	%0 (0)	Yok (0)	0
31	%0 (0)	Yok (0)	0
32	%10 (0)	Hafif (1)	0
33	%35 (2)	Orta (2)	2

Tablo 2: Olguların kombine skorlarının grup içerisinde dağılımı

Kombine skor	n	%
0	23	69,6
1	4	12,1
2	5	15,1
3	1	3,03

Tablo 3: CD 109 ekspresyonunun değerlendirildiği farklı klinik patolojilere ait veriler

	CD109	Kontrol	p
Bizet ve ark. ^a	% 64	% 27	<0,05
Liu ve ark. ^b	% 8.1	% 27.3	<0,001
Man ve ark. ^c	8	1	<0,001
Doğan ve ark. ^d	% 30.4		

a: CD109' un TGF-β internalizasyonuna etkisinin immünfloresan yöntemiyle değerlendirilmesi

b:Psöriazis hastalarında CD109 ekspresyonunun immünhistokimya yöntemiyle değerlendirilmesi

c:Skleroderma olgularında western blot yöntemiyle ekstrasellüler matriks ekspresyon oranlarının değerlendirilmesi, keratinositlerde 8 kat daha fazla saptanmıştır.

d:Kolesteatom olgularında immünhistokimya yöntemiyle CD109 ekspresyonunun değerlendirilmesi

TARTIŞMA

Kolesteatom keratinize skuamöz epitelin orta kulağa invazyonu ile karakterize ve genellikle kazanılmış bir patolojidir. Başlıca orta kulak boşluğunda görülen kolesteatom farklı kraniyal lokalizasyonlarda saptanabilir(1). Bu çalışmada kullanmış olduğumuz kolesteatom doku örnekleri temporal kemik lokalizasyonlu patolojilerden elde edilmiş örneklerden hazırlanmıştır. Edinilmiş kolesteatom hemen hemen tüm olgularda inflamasyon ve infeksiyon zemininde ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı orta kulak epitelinin destrüktif bir karakter kazanarak kolesteatoma dönüşümü ve normal fizyolojik süreçte değişime neden olan faktörler konusunda ortaya konulmuş çeşitli teoriler mevcuttur. Deneyisel hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi bakteriyel endotoksin, lokal makrofajlardan tümör nekrotizan faktör alfa(TNF-α) ve interlökin 1 beta (IL-1β) salgılanmasını uyarak inflamatuvar süreci tetikler(4). Keratinositler immün hücrelerden bağımsız olarak TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 gibi solubl mediatörleri salgırlar. Sonuç inflamatuvar granülasyon dokusu ile birlikte migratuvar ve proliferatif özellikle keratinositler içeren kolesteatomdur(4).

Edinilmiş kolesteatom patofizyolojisinde inflamatuvar mediatörlerin rolünün anlaşılmasına yönelik yapılmış çalışmalar literatürde mevcuttur(7). Schilling ve ark.monoklonal antikor paneli kullanarak yapmış oldukları çalışmada kolesteatom epitelinin altındaki infiltratif hücrelerin büyük kısmının CD3 ve CD6 pozitif T lenfositler olduğu, CD19 ve CD22 pozitif B lenfositlerinin ise daha az miktarda bulunduğu gösterilmiştir(7).

Sağlıklı orta kulak mukozasından kolesteatom oluşumuna kadar devam eden inflamatuvar süreçte büyüme faktörlerinin belirgin şekilde etkin olduğu gösterilmiştir. Polipeptid yapılı bir büyüme faktörü olan transforming growth factor-β (TGF-β), inflamasyonun başlangıcında ve ilerlemesinde inflamatuvar hücreleri aktive ederek hayati rol oynamaktadır(8). TGF-β' nın sinyalizasyonunda iki tip transmembran reseptörü rol oynar. Bunlara ilave olarak birçok hücre TGF-β ko-reseptörlerini de bulundundur. CD109' da bu ko-reseptör ailesinin bir üyesidir. CD109' un TGF-β sinyal yolağı üzerindeki inhibitör etkisi keratinositlerde gösterilmiştir(9). Skleroderma ve psöriazis gibi farklı klinik patolojilerde keratinositlerdeki CD109 ekspresyonunu değerlendiren çalışmaların verileri daha önce literatüre sunulmuştur (Tablo3). Bildiğimiz kadarıyla CD109 protein ekspresyonunun edinilmiş kolesteatom patogenezi üzerindeki olası rolüne yönelik yapılmış bir çalışma literatürde yoktur.

Otuz üç kolesteatom örneğinin dâhil edildiği çalışmamızda örneklerin büyük bir kısmında (% 69,6) kombine skorun 0 olarak sonuçlanmış olması CD109' un TGF-β üzerindeki inhibitör etkinliği göz önüne alındığında anlamlı olabilir. CD-109 protein ekspresyonunun düşük olması durumu bize TGF-β yolağı üzerindeki inhibitör etkinin de düşük olacağını düşündürmektedir. Çalışmamızın retrospektif nitelikli olması nedeniyle olguların CD109 skorlarının sağlıklı cilt örnekleri ile karşılaştırılması yapılamamıştır. Liu ve ark. (10) psöriazis olguları üzerinde yapmış oldukları çalışmada, CD109 ekspresyonunun sağlıklı cilt örnekleri ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızla da uyumlu olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Man ve ark. (11) yapmış oldukları çalışmada skleroderma olgularında CD109' un fibroblastlardan TGF-β kaynaklı aşırı ekstrasellüler matriks üretimini baskılayabileceğini bildirmişlerdir. Bu bulguyu destekler nitelikte olan başka bir çalışmada Yokoyama ve ark. (12) diffüz büyük B hücreli lenfoma doku örneklerinde CD109' un TGF-β sinyalizasyonunu zayıflattığı ve yüksek riskli grubun tanımlanmasında kullanılabileceğini bildirilmiştir.

CD109' un bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda gösterildiği üzere inflamasyonda, özellikle TGF-β sinyal yolağı üzerindeki rolü bize kolesteatomtom patogenezinde de etkin olabileceğini düşündürmektedir. Fan ve ark.(13)' nin yapmış olduğu çalışmada curcumin tarafından artırılan CD109 ekspresyonunun bilyer kanal epitel hücrelerinde mezenkimal değişimi azalttığı gösterilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiğimizde CD-109 proteininin farklı alanlarda yapılmış olan çalışmalarda olduğu gibi kolesteatom patogenezinde de etkin rol oynayabileceği fikrini desteklediğini düşünmekteyiz. Ancak daha çok sayıda olgu ve sağlıklı cilt örneklerinden oluşan kontrol gruplarının da dahil edildiği daha geniş kapsamlı çalışmaların sonuçlarına da ihtiyaç duyulmaktadır. CD109' un kolesteatom patogenezindeki rolünü değerlendiren bu tür çalışmaların artmasının kolesteatom patogenezi üzerindeki süregelen tartışmalarda yeni bir yol açacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Persaud R, Hajioff D, Trindade A, Khemani S, Bhattacharyya M N, Papadimitriou N, Kalan A, Bhattacharyya A K. Evidence-based review of a etiopathogenic theories of congenital and acquired cholesteatoma. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* (2007), 121, 1013–1019.
2. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2004) 261: 6–24
3. Sudhoff H, Bujia J, Fisseler-Eckhoff A, Holly A, Schulz-Flake C, Hildmann H. Expression Of A Cell-Cycle-Associated Nuclear Antigen (MIB-1) In Cholesteatoma And Auditory Meatal Skin. *Laryngoscope*, 105: 1227-1231, 1995
4. Maniu A, Harabagiu O, Schrepler M P, Cătană A, Fănuță B, Mogoantă C. Molecular biology of cholesteatoma. *Rom J Morphol Embryol* 2014, 55(1):7–13
5. Winocour S, Vorstenbosch J, Trzeciak A, Lessard L, Philip A. CD109, a novel TGF- β antagonist, decreases fibrotic responses in a hypoxic wound model. *Experimental Dermatology*, 2014, 23, 475–479
6. Zong G, Xu Z, Zhang S, Shen Y, Qiu H, Zhu G, He S, Tao T, Chen X. CD109 Mediates Cell Survival in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Dig Dis Sci* (2016) 61:2303–2314.
7. Schilling V, Bujfa J, Negri B, Schulz P, Kastenbauer E. Immunologically Activated Cells in Aural cholesteatoma. *Am J Otolaryngol* 12:24cvz53, 1991
8. Juhn SK, Jung M-K, Hoffman MD, Drew B R, Preciado D A, Sausen N J, Jung T TK, Kim B H, Park S-Y, Lin J, Ondrey F G, Mains D R, Huang T. The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Otitis Media and Sequelae. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol. 1, No. 3: 117-138, September 2008.
9. Bizet A A, Liu K, Tran-Khanh N, Saksena A, Vorstenbosch J, Finnson K W, Buschmann M D, Philip A. The TGF- β co-receptor, CD109, promotes internalization and degradation of TGF- β receptors. *Biochimica et Biophysica Acta* 1813 (2011) 742–753
10. Liu X, Feng A, He Y, Li Y, Wu Y, Lian X, Hu F, Li J, Tu Y, Chen SJ. Association of Down-regulation of CD109 Expression with Up-expression of Smad7 in Pathogenesis of Psoriasis. *Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 36(1):132-136, 2016
11. Man X, Finnson K W, Baron M, Philip A. CD109, a TGF- β co-receptor, attenuates extracellular matrix production in scleroderma skin fibroblasts. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R144
12. Yokoyama M, Ichinoe M, Okina S, Sakurai Y, Nakada N, Yanagisawa N, Jiang S, Numata Y, Umezawa A, Miyazaki K, Higashihara M, Murakumo Y. CD109, a negative regulator of TGF β signaling, is a putative risk marker in diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol* (2017) 105:614–622.
13. Fan J, Wang Q, Zhang Z, Sun L. Curcumin mitigates the epithelial-to-mesenchymal transition in biliary epithelial cells through upregulating CD109 expression. *Drug Dev Res.* 2019;1–8.