

EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR Epidermal growth factor

Mustafa ERKAN¹, Nurcan GÖĞEBAKAN²

Özet: Epidermin gelişimini hızlandıran faktör (EGF), 1962 yılında erkek fare submandibuler bezinden Dr. Stanley Cohen tarafından izole edilmiştir. EGF, ilk olarak fare tükrük bezinden izole edilmiş olup, neonatal farelere enjekte edildiğinde dişlerin çıkmasına ve erken göz kapağı açılmasına neden olduğu tanımlanmış bir maddedir. Bu fizyolojik değişiklikler söz konusu faktörün hücre yüzeyindeki EGF spesifik reseptör molekülüne bağlanması ile gerçekleşmektedir. Farelerden izole edilen EGF ve onun insan homologu olan ürogastron 53 aminoasit içeren peptid yapısında bir hormondur. Protein yapısında lizin, alanin, fenilalanin dışındaki tüm aminoasitler bulunmaktadır. EGF'nin ya da normal insan dokularında ve transforme olan hücrelerde bulunan transforming growth faktör alfa'nın EGF reseptörüne bağlanması mitojenik cevabı başlatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Epidermal growth faktör

Epidermal Growth Factor (EGF), 1962 yılında erkek fare submandibuler bezinden, Dr. Stanley Cohen tarafından izole edilmiştir. Bu bezin ekstresinin, yeni doğan fareye verilmesi halinde, prematür göz kapağı açılması ve kesici dişlerin erken erupsiyonu gibi bazı biyolojik değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür (1). Submandibuler bezin ekstresindeki, 53 aminoasitli yeni polipeptidin ekstrakte edilmesinden ve biyolojik değişikliklere bu polipeptidin neden olduğunun kanıtlanmasından sonra bu proteine "EGF" adı verilmiştir (2). Daha sonra yapılan histopatolojik çalışmalarda, epidermisteki erken keratinizasyondan dolayı, tüm bu etkilerin açığa çıktığı gösterilmiştir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ/
KBB Hastalıkları Doç.Dr.1, Uzm. Dr.2.

Geliş tarihi: 6 Aralık 1999

Abstract: Epidermal growth factor (EGF) was first isolated from the submandibular gland of a male mouse by Dr. Stanley Cohen in 1962. EGF was originally described as a substance isolated from the mouse salivary glands which initiated premature eyelid opening and incisor eruption when injected to the neonatal mice. These physiologic events are the net results of binding of EGF to an EGF-specific receptor molecule at the cell surface. Mouse EGF and its human homologue, urogastrone were originally characterized as peptide hormones of 53 aminoacids. It has a protein structure which contains all types of aminoacids except lysin, alanin and phenylalanin. Binding of EGF or of the transforming growth factor alfa, a product of both transformed cells and normal human tissues to the EGF receptor can initiate a mitogenic response.

Key Words: Epidermal growth factor

Epidermal büyüme faktörü'nün, reseptörü bulunan dokularda proliferatif etki yaptığı gözlemlendikten sonra, bu madde ile yapılan araştırmaların sayısında önemli artış olmuştur.

EGF'nin Kimyasal Özellikleri:

EGF, 53 aminoasit içeren bir propeptiddir. Lizin, alanin, fenilalanin dışında tüm aminoasitleri bünyesinde bulundurmaktadır (3).

Tek zincirli bir polipeptid olan EGF'nin; bir ucu NH₂, diğer ucu COOH grubu içermektedir. Sistin aminoasitleri arasında da, üç adet disülfid bağı bulunmaktadır. Molekül ağırlığı 6000 Dalton, izoelektrik noktası (pH):4.6, sedim katsayısı: 1.25'dir (4). EGF, submandibuler bezin homojenatında bir proteine bağlı olarak bulunur. Bu protein molekül ağırlığı 29.000 olan bir arjinin esterazdır. İki molekül arjinin esteraz ile iki molekül EGF birlikte

'High Moleküler Weight' kompleksini oluşturmaktadır. Arjinin esteraz ile inaktif formlar aktif hale geldiklerinden, EGF'nin de aktivitesi bu protein ile kompleks yapı oluşturmamasından ileri gelmektedir. EGF'nin disülfit bağları, ortamda merkaptto etanol ve üre varsa indirgenir ve biyolojik aktivitesini yitirir (5).

EGF, submandibuler bezde sentezlenmekte, tubuler hücrelerde depo edilmekte ve en yüksek miktarda da submandibuler bezde bulunmaktadır. Daha sonra sırası ile böbrek, mide, parotis bezi, pankreas, ince bağırsak, karaciğer, hipofiz bezi, beyinde bulunmaktadır. Plazma EGF seviyesi bu bezin ekizyonundan sonra düşmemektedir. Bu nedenle ikinci bir sentez yeri olduğu düşünülmektedir. İzoprenalin verilmesi, submandibuler bezin dış salgısını artırdığı halde, EGF seviyesini etkilememektedir. Kontraseptif kullanan kadınlarda, kullananlara göre daha çok EGF atılımı vardır. Akromegali ve hipopituitarizmli hastalarda plazma EGF seviyesi değişmemektedir. EGF, hücre kültürlerinde DNA, RNA sentezini dolayısı ile protein yapımını artırır. Bunu, yapı taşlarının hücreye girişini hızlandırarak yapar. Cıvciv embriyo epidermisinde, ornitin de karboksilaz aktivitesini 40 kat artırır. Bu artış, sikloheksimid gibi protein sentez inhibitörlerince inhibe olmaktadır (6).

EGF'nin etkileri :

EGF, plazma zarı üzerindeki reseptörüne bağlandığı zaman, EGF reseptör kompleksi oluşarak, stoplazmaya geçmektedir. EGF, mezodermal ve ektodermal kökenli hücrelerin çoğunda mitojenik etki yapmaktadır. Bu hücrelerde DNA, RNA ve protein sentezini artırırken, hücrelerin iyon alımında da belirgin bir artışa neden olmaktadır (7). EGF, epidermal dokularda keratinositlerin proliferasyonunu artırarak, rejenarasyonu artırmaktadır (8). EGF, plasenta yoluyla embriyoya geçmez ve erişkinlerde kan beyin bariyerinin aşamaz (9). Prematüre doğumlarda, anne sütündeki EGF miktarı normal doğumlara oranla yüksek bulunmuştur. Yeni doğanlarda, ağızdan alındığında değişikliğe uğramadan kana geçmektedir (10). Trombositler de EGF içermektedir ancak, bu hücreler protein sentezi yapamadıkları için, başka dokularda yapıлып kana geçen EGF, trombositler tarafından alınmakta-

dır (11). EGF'nin deride yara iyileşmesini artırıcı etkisi vardır (12). Tek tabakalı insan fibroblast kültürü, EGF ile çok katlı hale geçmektedir (13). Bu, tripsin ile tek katlı tabakaya dönüşmez, kollajenaz ya da hiyalürodinaz ile tek tabakalı şekle dönüşebilir. Gözyaşının normal komponenti olan EGF, konjoktival ve korneal yaralanmalarda reepitelizasyonda etkilidir (14). Timpanik membran perforasyonlarında zar bakiyesini stimüle etme yolu ile perforasyonların iyileşmesini indüklemeye kapasitesinde olduğu çeşitli araştırmalarla belirlenmiştir (15).

EGF Reseptörü ve Etki Mekanizması

EGF reseptörü; hematopoetik dokular dışındaki bir çok epidermal ve non-epidermal dokularda mevcuttur. Hücre kültürü düzeyinde yapılan çalışmalarda; fibroblastlarda, ince barsak epitelinde, epidermal karsinoma, mide karsinoması gibi birçok karsinomalarda, damar endotel hücrelerinde, insan karyokarsinoma hücrelerinde ve glia hücrelerinde yüksek bağlanma kapasiteli reseptörlerin olduğu açığa çıkarılmıştır Tavşanlarda kornea epitel hücreleri, endotel hücreleri ve keratinositlerde EGF reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerden, EGF'ye en yüksek afinite gösteren epitelyal hücrelerdir. Bunu sırasıyla endotel hücreleri ve keratinositler izlemektedir (16, 17).

EGFR, EGF'nin bağlanmasıyla stimüle olan, intrinsik tirozine spesifik protein kinaza sahip, 170.000-180.000 (170-180 k) molekül ağırlığı olan, bir glikoproteindir. Reseptör; 62 aminoasitlik HN₂ terminal bölgesi ve 542 aminoasitlik COOH terminal bölgesi içermektedir. N-terminal bölgesinin, eksternal EGF bağlanan alan olduğu bilinmektedir. C-terminal bölgesinin, önceden gösterilen V erb-gen ürünü ile güçlü dizi benzerliği vardır. EGFR'nin V erb B transforming onkogen ile benzerliğinin ispatlanmış olması, EGFR'nin normal ve anormal hücre proliferasyonunda rolü olabileceğini gündeme getirmiştir (18).

EGF'nin veya transforme olan hücrelerde normal insan dokularından salgılanan Transforming growth factor alfa (TGF-alfa) 'nın, EGFR'ye bağlanması mitojenik cevap başlatabilir. Ligand reseptör ilişkisi sonucu, mitogenezin başlama me-

kanızması açık değildir. EGF'nin bağlanması; reseptörde, tirozin protein kinaz aktivitesini başlatır ve hem kendisinin, hem de diğer hücre substratlarının fosforilasyonu ile sonuçlanır. Reseptörün fosforilasyonu, protein kinaz C ve C-AMP bağımlı protein kinaz tarafından etkilenir. Protein kinaz C aktivasyonu, reseptörün treonin rezidüsünün fosforilasyonuna neden olur. Bu da reseptörün liganda bağlanma yeteneğini etkiler ve geçici EGFR'nin içeri alınmasını sağlar (1).

Kısaca; tirozin kinazlar ile tirozinin fosforilasyonu, mitojenler tarafından başlatılan ilk intrasellüler sinyaldir. EGF, hücrenin dışında reseptörü ile birleşir ve reseptörün stoplazmik bölümündeki tirozin kinazı aktive eder.

Forbol esterleri, bitki makrositik dieterpenesleri, EGFR aracılığı ile tümör oluşumunu artırır. Folin ve murine sarkoma virüsleri, epitel ve fibroblastik hücrelerde, EGFR düzeyini azaltmakta ya da yok etmektedir (6).

EGFR seviyesinde anormal artış olan birçok malignitede, anti EGFR antikörlerinin kullanımı(19-20), kolesteatomada da EGFR aşırı birikiminin olduğu tesbit edildikten sonra (18,21), ikinci adım olarak bu ajanların veya daha farklı EGFR blokörlerinin, kolesteatoma tedavisinde kullanımını akla getirmektedir. Bu ajanların, rekürren vakalarda ya da cerrahi müdahale esnasında rezidiv kolesteatoma kaldığı düşünülen vakalarda kullanımının son derece yararlı olacağı düşüncesindeyiz. Bu düşüncemizin doğrulanmasının yeni çalışmalara ihtiyaç gösterdiği de açıktır.

KAYNAKLAR

1. Damjanov I, Mildner B, Knowles BB. Immunohistochemical localization of the epidermal growth factor reseptor in normal human tissues. *Lab Invest* 1986; 55(5):588-592.
2. Cohen S. Epidermal growth factor. *Biosci Report* 1986; 6(12):1017-1028.
3. Cohen S, Carpenter G. Human epidermal growth factor isolation chemical an biological properties. *Proc Natl Acad Sci* 1975; 72:1317-1321.
4. Das M. Epidermal Growth Factor mechanism of action. *Int Rev Cytol* 1981; 78:208-216.
5. Richard LB, Dawid NO. Radio immunoassay of epidermal growth factor. *Endoc* 1972; 90(5):1261-1266.
6. Erbaş D. Epidermisin gelişimini hızlandıran faktör. *Doğa Bilim Dergisi* 1985; 9(1):5-11.
7. Carpenter G. The regulation of cell proliferation advances in the biology and mechanism of action of epidermal growth factor. *J Invest Dermatol* 1978; 1:238-247.
8. Schulttz GS, White MR, Mitchell F. Epithelial wound healing enhanced by transforming growth factor alfa and viciaia growth factor. *Science* 1987; 235:350-352.
9. Nave KA. EGF doesn't cross the blood brain barrier. *Cell Tissue Res* 1985;241:453-457.
10. Read CL, Geoffrey L, Ballard JF. Milk growth factors concentration in human milk effect of premature birth. In: Jones CT (ed), *The Physiological Development of the Fetus and Newborn*. Academic Press, London 1985, pp 27-31.
11. Savage AD, Chatterjee VK. Epidermal growth factor in bood. *Regulatory Peptid* 1986; 16:199-206.
12. Kanzler MH, Gorsulowsky CD. Basic mechanisms in the healing cutaneous wound. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12:1156-1164.
13. Bujia J, Sudhoff H, Holly A, et al. Immunohistochemical detection of proliferating cell nuclear antigen in middle ear cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253:21-24.
14. Van Setten GB, Viinikla L. EGF is a constant component of normal human tear fluid. *Graefes Arc Clin Exp Ophtal* 1989; 227:184-187.
15. Mondain M, Saffiedine S, Uziel A. Fibroblast growth factor improves the healing of experimental tympanic membran perforations. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 111:337-341.
16. Özkaptan Y, Gerek M, Şimşek Ş, et al. Effects of fibroblast growth factor on the healing process of tympanic membrane perforations in an animal model. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254 (suppl 1):52-55.
17. Hunter T. The epidermal growth factor receptor gene and its product. *Nature* 1984; 311:414-416.

18. Bujia , Holly A, Schlling V, et al. Aberrant expression of epidermal growth factor receptor in aural cholesteatoma. *Laryngoscop* 1993; 103: 326-329
19. Bier H, Reiffen KA, Haas I, et al. Dose-dependent access of murine anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody to tumor cells in patients with advaced larengeal an hypopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252(7); 433-439.
20. Hoffman T, Hafner D, Ballo H, et al. Antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies and cisplatin in ten human head and neck squamous cell carcinoma lines. *Anticancer Res* 1997; 17(6D):4419-4425.
21. Göğebakan N. Kolesteatomada epidermal growth faktör reseptör düzeyi. *Uzmanlık Tezi Kayseri* 1999.