

# EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR

## EPIDERMAL GROWTH FACTOR

Dr.Deniz ERBAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı  
Gazi Tıp Dergisi 1 : 30 - 34, 1990

**ÖZET:** Dr.Stanley Cohen fare submandibular bezi ekstresi ile çalışırken yeni doğan farelerde bu ekstrenin erken göz kapağı açılışına neden olduğunu gözlemiştir. Bu etkilere neden olan maddeyi ekstreden izole ederek Epidermal Growth Faktör(EGF) adını vermiştir. Daha sonraki çalışmalarda pekçok etkisi olduğu gözlenen bu maddenin son yıllarda tümör geliştirici yönü de yaygın olarak araştırılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Epidermal Growth Faktör (EGF), Urogastrone

**SUMMARY:** While he was performing some investigation about submandibular gland extraction, Dr. Stanley Cohen observed that the extract caused early teeth eruption and eyelid opening. He isolated the factor which was the cause of these effects and named it Epidermal Growth Factor(EGF). Thereafter many research projects were designed and different kinds of effects have been observed in recent years. It's effects on cancer development is an extending topic.

**Key Words:** Epidermal Growth Factor (EGF), Urogastrone

Gray ve arkadaşları 1939 yılında insan idrarının mide asit salgısını inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Thorburn ve ark.1985). Dr.Levi Montalcini piliç embriyosuna fare tümörü implante ettiğinde embriyonik nöronların gelişimini hızlandıran bir faktörün salındığını göstermişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda bu madde izole edilerek Nerve Growth Factor (NGF) adı verilmiştir (Cohen, 1962).

Dr.Stanley Cohen erkek fare submandibular bezlerinden NGF'yi izole etmek üzere çalışmalar yaparken, bezlerden hazırladığı ekstraktın NGF'den farklı etkide bulunduğunu gözlemiştir. Bu ekstraktı yeni doğan farelere hergün enjekte ettiğinde göz kapaklarının erken açıldığını (12-14 gün yerine 6-7 günde) gözlemiştir. Daha sonraki çalışmalarında bu etken maddeyi izole ederek, epidermis gelişimini hızlandırması nedeni ile Epidermal Growth Faktör (EGF) adını vermiştir (Cohen, 1986).

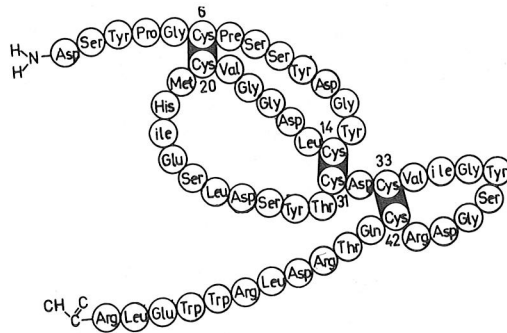
Bu çalışmalardan sonra Gregory ve arkadaşları rat ve köpeklerde bioassay yöntemi ile mide asit salgısını insan idrarının inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu etkili madde beta Urogastrone (URO)'dur (Gregory, 1975). URO ve fare EGF(mEGF)'si 53 aminoasit ve 3 disülfit bağı içeren tek zincirli polipeptid olup 37 aminoasiti

aynıdır. Bu nedenle URO'ya insan EGF(hEGF)'si adı verilmiştir. Zira URO fare bioassaylerinde etkili olurken, mEGF mide asit salgısını inhibe ediyordu. Her iki polipeptid insan dokusunda aynı reseptörlerle birleşiyordu. EGF'nin fetal hayat için önemli bir madde olması olası görülmektedir (Gregory, 1975).

### BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

mEGF 53 aminoasitli, alanin, fenilalanin, lizin dışında tüm aminoasitleri bünyesinde

### EPİDERMAL GROWTH FACTOR



bulundurmaktadır. EGF şematik yapısı şekil 1'de gösterilmiştir (Erbaş, 1985).

Molekül ağırlığı 6000 dalton olup en fazla miktarda fare submaksiller bezinde bulunmaktadır (Das, 1982). Birçok dokuda reseptörleri olup epitelial ve mezotelial kökenli hücrelerde mitojenik özelliğe sahiptir (Das, 1982). EGF insanda idrar ve tükürüğe ek olarak mide, pankreas sıvısı, serebrospinal sıvı, seminal sıvı, prostat sıvısı, süt ve kanda bulunmaktadır (Savage ve ark.1986). Ayrıca pekçok dokuda da varlığı gösterilmiştir. Duodenum Brunner bezleri, tiroid, pankreas, adrenal bez, ovaryum, parotis bezi, karaciğer, özefagus, mide, ince bağırsak, kolon, kalp, böbrek, prostat, iskelet kası, düz kas, akciğerler, timus bezi bunlar arasında sayılabilir (Hirata ve ark.1979). Midede asit salgılamasını önleyici etkidedir. Karaciğer dışı farelerde erkekler göre daha az miktarlarda EGF içermektedir. %70 hepatektomiden sonra EGF'nin DNA yapımını uyarıcı etkisi 24 saatte artmaktadır. Serumda da EGF konsantrasyonu 10 haftalık erkeklerde, dişilere oranla çok yüksektir. Bunlar karaciğerin serum EGF'si için önemli bir merkez olduğunu düşündürmektedir (Lalor ve ark.1988). İnsanda tükürükte bulunan EGF'nin asıl kaynağı submandibular bez olmayıp parotis bezidir (Thesleff ve ark. 1988).

### RESEPTÖRLERİ

Pekçok hücre kültürü ortamında EGF reseptörleri tanımlanmıştır. Bu ortamlar nonepidermal orijinli de olabilmektedir. Yüksek bağlama kapasiteli reseptörler fibroblastlarda, kornea ve lenste, ince bağırsak epitelinde, glia hücrelerinde, epidermal karsinoma hücrelerinde gösterilmiştir (Das, 1982). Fibroblast hücrelerinde  $4-10 \times 10^4$ , epidermal karsinoma hücrelerinde  $1-2 \times 10^6$  adet reseptörünün var olduğu gösterilmiştir. Embriyonik palatal mezenşim hücrelerinde Pratt ve ark. (1987), mide karsinoma hücrelerinde Ochiachi ve ark. (1988), amnion ve koryonda da reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Triton X-100 çözücüsü ve agaroz içeren afinite kromatografisi kullanılarak EGF reseptörü Dr.Cohen tarafından izole edilmiştir (Das, 1982; Delonge, 1985).

A-431 (İnsan epidermoid karsinoma hücreleri) hücrelerinde 2 tür reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Bunlar yüksek ve düşük bağlama kapasiteli reseptörlerdir (Rizzino ve ark.1988).

EGF reseptörünün molekül ağırlığı 170.000 dir.

Tirozin spesifik protein kinaz aktivitesi gösterir (Ochiachi ve ark.1988). Avian eritroblastozis virüs'ünün v-erb-B transforme proteini, baş tarafı olmayan EGF reseptörü yapısındadır. Hücrelerin kendi kendine büyüme ve çoğalmaları v-erb-B proteininin yaptığı gibi bu tür growth faktör reseptörlerindeki kusurdan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Das, 1982).

Tirozin kinazlar ile tirozinin fosforilasyonu, mitojenler tarafından başlatılan ilk intrasellüler sinyaldir (Yarden, 1985).

Hücre dışında EGF reseptörü ile birleşmektedir. Reseptörün sitoplazmik bölümündeki tirozin kinazı aktive etmektedir. Bu aktivasyonu iki yoldan yaptığı sanılmaktadır: 1- İnrasmoleküler Yol: EGF reseptörüne bağlanınca zar boyunca uzanan 23 hidrofobik aminoasitin konformasyonunda oluşan değişiklik kinazı aktive etmektedir. 2- İntermoleküler Yol: Monomerik ve dimerik reseptörler hücre yüzeyinde yerleşmişlerdir. Dimerik olanlar daha yüksek bağlama kapasitesindedir. EGF ile bağlanan reseptör dimerik şekle sitoplazmik bölgede dönüşmektedir. Burada kinaz aktivitesi meydana gelir. Böylece düşük afiniteli reseptörler yüksek afiniteli şekle dönüşmektedir. Tirozinin fosforilasyonu reseptörün C terminalinde meydana gelir (Yarden, 1985).

EGF reseptörü ile birleşip agregasyon ve fosforilasyon olayı meydana geldikten sonra EGF+reseptör birlikte sitoplazmaya geçerler. Orada lizozomlar ile birleşerek reseptozomları oluştururlar ve parçalanırlar. Alternatif bir yol olarak EGF+reseptör direkt olarak nukleusa giderek orada kopyalamayı başlatırlar (Pratt ve ark.1987).

### ETKİLEŞİMLERİ

EGF pekçok mezodermal ve ektodermal kökenli hücre için mitojenik özelliktedir. Hücrelerde iyon alınımı, glikolizis, RNA ve protein sentezi, DNA sentezi artışına neden olur.

Denerve farelerde serum çinko düzeyini yükseltir (Gönül ve ark.1988).

Denerve kaslarda kas glikojen düzeylerinde herhangi bir değişiklik yaratmamaktadır (Yanıçoğlu ve ark.1988).

EGF'nin içinde bol miktarlarda bulunduğu submandibular bez ekstreleri yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermekte (Erbaş ve ark. 1988),

serum çinko düzeyini arttırmakta (Erbaş 1987), karaciğer prostaglandin E<sub>2</sub> düzeylerini arttırırken, beyin prostaglandin E<sub>2</sub> düzeylerine herhangi bir etkide bulunmamaktadır (Yılmaz, 1986; Erbaş ve ark. 1986).

EGF fetal tavşanlara verildiğinde hyalin membran hastalığını önleyici, akciğer gelişimini hızlandırıcı etkidedir. Hamilelik döneminde anne fareye intraperitoneal yolla verilirse intestinal mukoza enzimlerinin artışına neden olmaktadır.

Embriyoda damak proseslerinin birleşimi sırasında EGF verilmesi arada kalarak ölen hücrelerin hipertrofi ve keratinizasyonuna neden olmaktadır. Ortama cAMP verilmesi halinde bu etki azalmaktadır.

Anneye ait EGF plasenta yolu ile embriyoya geçmemektedir. Transforming Growth Factor alfa (TGF-alfa) EGF'ye çok yönlü ile benzemekte ve embriyonik growth faktörlerden biri olma özelliğini taşımaktadır (Pratt ve ark.1987).

Erişkinde kan-beyin bariyerini geçmemektedir (Nave, 1985).

Erişkin dişi farelerde tiroid hormonu, submandibular bez, böbrek ve idrar EGF konsantrasyonlarını arttırır. İnsanda tükrük ve serum EGF konsantrasyonları tiroid hormonuna bağlı değildir. Serum EGF'si hipertiroidizmde değişmezken, farede azalma göstermektedir. İnsanda idrar ile atılan EGF tiroid hormonuna bağlıdır. Hipertiroidide artar, hipotiroidide azalır (Mattila ve ark.1987).

Fetal kuzulara verilmesi tiroid bezi büyümesine neden olmaktadır (Thorburn ve ark.1985).

A-431 epidermoid karsinoma hücrelerinde büyümeyi inhibe edici etkidedir. Ancak bu hücrelerin bir tür reseptörü olan A-431 R-1 EGF ile etkileşerek büyümeyi uyarıcı etki gösterir (Rizzina ve ark.1988).

Ortamda arakidonik asit olduğu takdirde EGF, PgE<sub>2</sub> sentezini amnion hücrelerinde arttırmaktadır. Bunu da PgH<sub>2</sub> sentazı aktifleyerek yapmaktadır (Casey ve ark.1988).

Vasküler endotel hücre kültürlerinde yavaş etki edecek şekilde PgI<sub>2</sub> sentezini arttırmaktadır. Trombositlerden salgılanan EGF yaralanan damar bölgesinde uzun süreli PgI<sub>2</sub> sentezine neden olur.

Bu da daha ileri aggregasyonu ve trombus gelişimini önler. Patolojik trombozis aterojezisde rol oynadığından, belki de trombositlerden salgılanan bu EGF anti aterojenik etkidedir (Ristimaki ve ark.1988).

EGF trombositlerde de bulunmaktadır. Trombositler protein sentezi yapamadıklarından buralara ya megakaryosit parçalanması ile yada başka dokularda yapıp kana geçtikten sonra trombositlerce alınması ile geçmektedir (Oka, 1983).

Epidermisin proliferasyonunu ve keratinizasyonunu arttırıcı etkidedir. Bu etki tiroid hormonu etkisi ile artar. EGF'nin sentez yeri henüz bilinmemektedir. Tiroid hormonunun EGF sentezini deride lokal olarak arttırdığı sanılmaktadır.

EGF sütte de yüksek oranlarda bulunmasına karşılık meme bezinde sentezlendiği sanılmamaktadır (Thorburn ve ark.1985).

Prematüre doğumlarda anne sütündeki EGF miktarı normal doğumdakine oranla yüksek bulunmuştur. Yeni doğanlarda ağızdan alındığında değişikliğe uğramadan kana geçmektedir (Read ve ark.1985).

EGF normal trofoblast hücrelerinde koryonik gonadotropin salınımını uyarır. İyon, şeker ve aminoasitlerin plasental taşınımında uyarıcı etkidedir. 24 günlük tavşan fütüsüne enjekte edilirse akciğer Tip II hücrelerinde artış gözlenmiştir (Delonge ve ark.1985).

Deri tümörünü geliştirici, pankreas adenokarsinomunu ve anal skuamoz karsinomayı hızlandırıcı etkidedir (Ozawa ve ark.1987).

Hematopoetik tümör hücrelerinde EGF reseptörü gösterilememiştir. Ancak renal karsinomalarda yüksek miktarlarda bulunmuştur (Derynck ve ark.1987).

Nude fareleri (Timus bezi olmayan fareler) kanser araştırmalarında tümör greftlerini almaları nedeni ile kullanılırlar. C3H/HeN fareleri de spontan meme tümörü gelişen fareler olmaları nedeni ile meme tümörü araştırmalarında kullanılmaktadır. Bunlarda gelişen meme tümörünü EGF arttırıcı özelliktedir.

Nude farelere meme tümör hücreleri implante edildikten sonra EGF verilirse tümör gelişimi hızlanmakta, tükrük bezleri çıkarılırsa

azalmaktadır. Yine tükrük bezleri çıkarılan farelerde EGF verilmesi tümör gelişimini hızlandırmaktadır. Zira tükrük bezlerinin çıkarılması EGF seviyesini plazmada tanımlanamayacak seviyelere indirmektedir. Anti EGF'nin bu farelere verilmesi tümör implantasyonunu önleyici etkidir. Meme kanser hücreleri EGF ve benzeri maddeleri salgılamakta ve tümör gelişimini otokrin ve parakrin mekanizmalar ile arttırmaktadır (Tsutsumi ve ark.1987).

Bazı mide karsinoma hücreleri de EGF reseptörüne sahip olup gelişmeleri EGF ile uyarılmaktadır (Ochiachi ve ark.1988).

İnsülin ve EGF'nin var olduğu ortamlarda PgE<sub>2</sub> ve bazı lipooksijenaz metabolitleri sinerjik olarak etki ederek kemiricilerde meme epiteli hücrelerinin gelişimini uyarılmaktadır (Bondypadhyay ve ark.1988).

İnsan submandibular bezi adenokarsinoma hücreleri 48 saat triamcinolone acetonide ile muamele edilirse EGF sekresyonu azalmaktadır. Bunun sonucunda da DNA sentezi azalmaktadır. Ortama EGF konursa DNA sentezi artarken, anti EGF konması ile DNA sentezi azalmaktadır. Bu da triamcinolone acetonide'in büyüme önleyici etkisinin EGF salgılanmasını azaltması ile olduğunu göstermektedir (Kurokawa ve ark. 1988).

**Yazışma Adresi :** Dr.Deniz ERBAŞ  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
06330, Beşevler, ANKARA.  
Tel: 213 74 28

#### KAYNAKLAR

- 1- Bondypadhyay CK, Imagawa W, Wallace DR, Nandi S : Proliferative effects of insulin and epidermal growth factor on mouse mammary epithelial cells in primary culture. *J.Biol Chem* 263(16): 7567-73,1988
- 2- Casey ML, Korre K, Mac Donald PC : Epidermal growth factor stimulation of prostoglandin E2 biosynthesis in amnion cells. *J Biol Chem* 263(16):7846-54,1988
- 3- Cohen S: Isolation of a mouse submandibular gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem* 237(5): 1555-62,1962
- 4- Cohen S : Epidermal Growth Factor. *Bioscience Reports* 6(12); 1017-28,1986
- 5- Das M : Epidermal growth factor: mechanism of action. *Int Review of Cytology* 78:233-16,1982
- 6- Delongo L : Control of Fetal Growth, The Role of the placenta in the development in the embryo and fetus, In *Physiological development of the fetus and Newborn*, Edited, Jones CT, Nathanielsz PV, ISBN: 0-12-389080-12 1985 pp: 1-9
- 7- Derynck R, Goeddel DV, Ullrich A, Guterman JU, Williams RD, Bringman TS, Berger WII : Synthesis of mRNA for transforming growth factors alfa and beta and the EGF receptor by human tumor. *Cancer Researc* 47:707 - 12, 1987
- 8- Erbaş D : Epidermis'in gelişimini hızlandıran faktör. *DOĞA, Seri C*, 1: 5-11, 1985
- 9- Erbaş D, Erbaş S, Yılmaz D : SMG ekstreinin beyin PgE2 düzeyine etkisi, *G.Ü. Dişhek Fak Der.3* (2): 75-80, 1986
- 10- Erbaş D, Güvendik G, Gönül B : Submandibular bez ekstrelerinin serum çinko düzeylerine etkileri. *Ankara Ecz Fak Der* 17 (1): 11-17, 1987
- 11- Erbaş D, Oygür T, Anıl A : Submandibular bez ekstreinin yara iyileşmesine olan etkisi. *G.Ü. Dişhek Fak Der* 5 (2): 139-147, 1988
- 12- Gönül B, Güvendik G, Erbaş D, Yanıçoğlu L : Denerve farelerde epidermal büyüme faktörünün serum çinko düzeylerine etkisi. *Ankara Ecz Fak Der* 18: 1-7, 1988
- 13- Gregory II : Isolation and structure of urogastrone and its relationship to epidermal growth factor. *Nature* 257: 325-27, 1975
- 14- Hirata Y, Orth DN : Epidermal growth factor (urogastrone) in human tissues. *J Clin Endocr Metab* 48: 667-72, 1979
- 15- Kurokawa R, Kyakumoto S, Ota M : Glucocorticoid regulates secretion of epidermal growth factor in the human salivary gland adenocarcinoma cell line. *J Endocr* 416: 451-55, 1988
- 16- Laborde PN, Gradin M, Buenoflor G, Brown P, Fisher DA : Ontogenesis of epidermal growth Factor in liver of BALB mice. *Am J Physiol* 255: E28-E32, 1988
- 17- Mattila AL, Perheentupa J, Salmi J : Human epidermal growth factor concentrations in urine, but not in saliva and serum depend on thyroid state. *Life Sciences* 41: 2739-47, 1987
- 18- Nave KA : EGF doesn't cross the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res* 241(2): 453-57, 1985
- 19- Ochiahi A, Takanashi A, Takekura N, Yashida K, Myamori S, Horada T, Tahara E : Effect of epidermal growth factor on cell growth and its receptor in human gastric carcinoma cell lines. *Jon J Clin Oncol* 18: 15-25, 1988
- 20- Oka Y, Orth DN : Human plasma epidermal growth factor /B-urogastrone is associated with blood platelets. *J Clin Invest* 72: 249-59, 1983
- 21- Ozawa S, Ueda M, Ando N, Abe O, Hirai M, Shimizu N : Stimulation of the growth of EGF receptor hyperproducing tumor cells in athymic mice. *Int J Cancer* 40: 706-10, 1987
- 22- Pratt RM : Role of epidermal growth factor in embryonic development, in; *Current Topics in Developmental Biology*, Volume 22, 193, ISBN C-12-153122-8, 1987, pp : 75
- 23- Read CL, Geoffrey L, Ballard JF : Milk growth factors: Concentrations in human milk and effect of premature birth, In: *The Physiological development of the fetus and newborn*, Edited: Jones C T, Nathanielsz P W. Academic Press London. ISBN; 0-12-389080-2 1985, pp: 27-31

- 24- Ristimaki A, Ylikarkola O, Perheentupa J, Viinikka L : Epidermal growth factor stimulates prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells. *Thrombosis and Haemostasis* 59 (2): 248-50,1988
- 25- Rizzino A, Ruff E, Kazakoff P : Isolation and Characterization of A-431 cells that retain high epidermal growth factor binding capacity and respond to epidermal growth factor by growth stimulation. *Cancer Research* 48: 2277-81,1988
- 26- Savage AP, Chatterjee VK, Gregory II : Epidermal growth factor in blood. *Regulatory Peptides* 16: 199-200,1986
- 27- Thesleff I, Viinikka L, Saxen L, Lehtonen E, Perheentupa J : The parotid gland is the main source of human salivary epidermal growth factor. *Life Sciences* 43: 13-18,1988
- 28- Thorburn GL, Dolling M : Epidermal Growth Factor and Fetal Development, in; *The endocrine Physiology of Pregnancy and Peripartal Period*, Edited Jaffe RB, Dell'Acqua,S: Serono Symposia Publications From Raven Press Volume 21,ISBN: 0-88167-096-0, Italy 1985, pp 53-64
- 29- Tsutsumi O, Tsutsumi A, Oka T : Importance of EGF in implantation and growth of mouse mammary tumor in female nude mice. *Cancer Research* 47: 4651-53,1987
- 30- Yanıçoğlu L, Gönül B, Erbaş D, Gener A : Denervasyon ve EGF'nin çizgili kas glikojenine etkileri. *BEGV* 1(4):23-25,1988
- 31- Yarden Y, Schlessinger J : The Epidermal growth factor receptor kinase: evidence for allosteric activation and intramolecular self phosphorylation In: *Growth factors in Biology and Medicine*, Ciba Foundation Symposium pp 23-45, 1985
- 32- Yılmaz D, Erbaş S, Erbaş D : SMG ekstreinin karaciğer prostaglandin düzeylerine etkisi. *G.Ü. Dişhek Fak Der* 3 (2): 47-52,1986