

EPİDERMİS'İN GELİŞİMİNİ HIZLANDIRAN FAKTÖR (EGF)'ÜN PLAZMADA ÖLÇÜMÜ VE ÖNEMİNİN TARTIŞILMASI

MEASUREMENT OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGF) AND DISCUSSION OF THE IMPORTANCE OF ITS PLASMA LEVEL DISCUSSED

Dr.Deniz ERBAŞ, Dr.Bilge GÖNÜL, Dr.Nahide GÖKÇORA,
Dr.Aydan BABÜL, Dr.Lamia YANIÇOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Gazi Tıp Dergisi 3 : 126-128, 1990

ÖZET : Epidermisen Gelişimini Hızlandıran Faktör (EGF), büyüme faktörleri içerisinde en çok incelenmiş polipeptiddir. Özellikle normal büyümenin yanısıra, kanser olgularında da önem taşıdığı gösterilmesi bu konuya ilgiyi arttırmıştır. Çalışmalarımızda dışarıdan organizmaya verdiğimiz EGF'yi ölçerek bunun kontrol için bir gösterge olup olamayacağını araştırdık.

Plazma EGF düzeyi RIA ile saptandı.

Kontrol ve EGF uygulanmış deneklerin plazma EGF düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler : EGF, RIA

SUMMARY : Epidermal Growth Factor is one of the well known polipeptides in the growth factor family. Specifically together with the role it plays in normal growth, it is attracting many researchers' attention because of its important role in cancer development.

In our study we investigated the significance of the injected EGF in the follow-up period to find that if it may be used as an index.

We measured plasma EGF using radio Immuno Assay.

There was no statistically significant difference between the control and EGF injected rats' plasma EGF levels.

Key Words : EGF, RIA

GİRİŞ

Epidermisen gelişimini hızlandırıcı faktör (EGF) 1962 yılında Dr.Cohen tarafından erkek fare submaksiller bezinden izole edilmiştir (Cohen ve ark. 1974). İnsan idrarından da benzer yapıda polipeptid izole edilerek buna Urogastrone (URO) adı verilmiştir (Cohen ve ark. 1975). Çeşitli vücut sıvılarında ve dokularda tayinleri de yapılmıştır (Perheentupa ve ark. 1984).

EGF'nin mitojenik etkisi yanısıra pekçok etkisi de araştırmalarla ortaya çıkarılmış ve bu çalışmalar günümüzde de yoğun bir şekilde devam etmektedir. Sıçan ve farelerde erken diş çıkışı ve göz kapağı açılışına, tavşan ve koyunlarda mide asit sekresyonunu inhibisyonuna, akciğer gelişiminin hızlanmasına neden olur (Laborde ve ark. 1988). EGF'nin amnion hücrelerinde (Casey ve ark. 1988) ve A431 (insan vulvar epidermoid karsinomu) hücrelerinde PGE₂ sentezini arttırdığı (Berchuck, 1988; Gönül ve ark. 1989) bildirilmiştir. Hamilelik sırasında fare meme bezi gelişimini sağladığı gösterilmiştir. Meme tümörü öncesinde faktörün submaksiller bezdeki miktarının arttığı, bol miktarda bulunduğu

tümörük bezlerinin çıkarılmasından sonra ise meme tümörü gelişiminin gerilediği ve deneklere EGF verilmesi ile tümör gelişiminin hızlandığı gözlenmiştir (Kurachi, 1985).

Pekçok protein de EGF yapısı ile benzerlik göstermektedir. Örneğin pankreatik tripsin inhibitör, Vaccinia virüsünün 19kDa proteini, drosophila notch geni ürünü ve alfa transforming growth faktör gibi. Özellikle alfa transforming growth faktör EGF reseptörlerine bağlanmakta ayrıca fetal ve transforme hücreler tarafından da salgılanmaktadır.

EGF reseptörü pekçok dokuda da gösterilmiştir. Örneğin karaciğer, plasenta, glia hücreleri, endotelial ve epitelial hücreler, kornea, beyin, fibroblastlar gibi. Ayrıca dolaşım sistemi dışındaki tüm kanser olgularında da reseptörlerinin varlığı bildirilmiştir (Mroozkowski, 1988).

İdrar EGF düzeyi ile yapılan bir çalışmada idrar EGF'sinin plazma orijinli olup olmadığı saptanamadığı gibi, EGF içeren submaksiller bez ekstraktları verildiğinde idrar EGF miktarının arttığı gösterilmiştir (Perheentupa ve ark. 1985).

Bu bilgiler ışığında EGF uygulanmasının fizyolojik olaylara etkilerinin takip edilebilmesi için küçük dozlarda EGF verilerek plazma düzeylerinin tayin edilmesinin bir gösterge olup olmayacağını saptamak amacı ile bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL METOD

Ortalama ağırlıkları 217 ± 18 olan 15 adet erkek sıçan alınarak 2 gruba ayrıldılar. 20°C ısıda, gün ışığı ile aydınlatılan odada serbest, su ve yem Sanayii pelletleri ile beslendiler.

İki gruba ayrılmış olan deneklerden birinci gruptaki 10 adet sıçana 7 gün süre ile $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ dozunda EGF 14° - 15° saatleri arasında periton içine enjekte edildi (Buckley ve ark. 1985). İkinci gruptaki 5 adet sıçanda aynı dozda serum fizyolojik enjekte edildi.

8. günün sabahında denekler dekapite edilerek kanları alındı ve RIA ile plazmada EGF tayinleri yapıldı (Savage ve ark. 1986).

BULGULAR VE TARTIŞMA

Plazmadaki EGF miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir.

	n	EGF miktarı pg/ml X \pm SE	Beden Ağırlıkları g X \pm SE
Kontrol	5	54.92 \pm 8.32	197 \pm 18
Deney	10	48.47 \pm 6.7	237 \pm 8

p > 0.3

Tablo - 1

EGF'nin pekçok doku vücut sıvısında miktar tayinleri yapılmış, hemen tüm dokularda da reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Örneğin en yüksek miktarlarda erkek fare submaksiller bezinde bulunmuş olup bu miktar 15 günlük erkek fare submaksiller bezinde 0.016 ng/mg yaş doku iken, erişkin erkek fare submaksiller bezinde 1000 ng/mg yaş dokudur (Erbaş, 1985).

Erkek fare plazma EGF düzeyi yetişkinlerde dişilerinkinin iki katıdır (Perheentupa ve ark. 1984).

Fare serumunda 1 ng/ml'den az bulunurken, fare sütünde 200ng/ml, insan serumunda 0.15ng/ml, hamile serumunda 6.haftada 6ng/ml ve birinci hamileliğin 24. haftasında, ikinci hamileliktekinden daha fazla bulunmuştur (Erbaş, 1985).

İnsan tükürük bezlerinde ve Brunner bezlerinde de faktörün varlığı gösterilmiş olup, idrarda erkek-

te biraz daha az olmak üzere günlük 50-65 μg olarak bulunmuştur. İnsan tükürüğünde 6-17ng/ml sütte 80ng/ml, plazmada 2-4ng/ml ve eser miktarlarda amniyotik sıvıda varlığı gösterilmiştir (Erbaş, 1985).

EGF kandan idrara ve süte geçebilmektedir. ^{125}I işaretli EGF keçiye verildiğinde memebezi ve sütte bulunduğu gösterilerek buradaki reseptörlerinin çok yüksek afiniteye sahip oldukları kabul edilmiştir. Sütteki bu EGF gelişme ile yakından ilgilidir. Çünkü erken doğum yapan annelerin sütünde, normal doğum yapan annelerinkine oranla daha yüksek miktarlarda bulunmuştur (Erbaş, 1985; Erbaş, 1990).

Ayrıca EGF'nin kanser patogenezi ile ilişkileri araştırılmış ve pekçok karsinoma türlerinde kadın idrarında miktarlarının arttığı belirlenmiştir (Uchihashi ve ark. 1983).

Perheentupa ve çalışma arkadaşları dişi farelere günlük 25 μg EGF içeren tükürük bezi ekstresi uygulanmalarını 10 gün sürdürerek, 11. günde plazma, idrar, böbrek EGF miktarlarını saptamışlardır. Sonuçta EGF uygulaması ile plazma düzeyinin % 50 arttığını fakat bunun beklenilenden az olduğunu göstermişlerdir. İdrar düzeyindeki artışın da beklenenden düşük olduğu vurgulanmıştır (Perheentupa ve ark. 1985).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada Perheentupa ve çalışma grubuna oranla çok düşük dozda (10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{gün}$) EGF verilen deneklerde plazma EGF düzeyi hafif düşme göstermesine karşın aradaki fark istatistiksel açıdan önemli değildi $t=0.87$, $P>0.3$

Bu sonuçlar literatürdeki bulgular ile benzerlik göstermektedir. Çünkü EGF'nin kandaki yarılanma süresi 4dk olup kısa sürede kandan uzaklaşmaktadır (Canpenter, 1981).

Sonuç olarak denilebilirki EGF'nin pekçok dokuda reseptörü bulunmaktadır. Bu nedenle organizmaya dışarıdan verilen EGF hemen tüm dokularda bulunan reseptörlerine bağlanmakta ya da metabolize edilerek kandan kısa sürede uzaklaştırılmaktadır. Bunun dokulara bağlanan ya da vücuttan uzaklaştırılan miktarı uygulanan miktar ve idrar ile atılan miktar farkından saptanamamaktadır. Çünkü idrara diğer dokular ve kan aracılığı ile geçmesi mümkündür. Küçük dozlarda uygulama bu nedenle fizyolojik etkide bulunurken, plazma düzeyini değiştirmemektedir.

Yazışma Adresi : Dr.Deniz ERBAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı,
06510 Beşevler, ANKARA
Tel : 231 74 28

KAYNAKLAR

1. Berchuck A, MacDonald PC, Milewich L, Casey ML : Epidermal growth factor, vanadate and 12-0-tetradecanoylphorbol 1-13-acetate inhibit growth and stimulate PGE₂ production in A413 cells, *Mol and Cell Endocr* 57 : 87-92, 1988
2. Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD, Wolt TB : Sustained release of EGF accelerates wound repair, *Proc Natl Acad Sci* 82 : 7340-7344, 1985
3. Carpenter G : Epidermal growth factor, *Handbook Exp Pharmac* 57 : 89-123, 1981
4. Casey ML, Korte K, MacDonald PC : Epidermal growth factor stimulation of Prostaglandin E₂ Biosynthesis in Amnion Cells *J Biol Chem* 263 (16) : 7346-7354, 1988
5. Cohen S : Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal, *J Biol Chem* 237 (5) : 1555-1562, 1962
6. Cohen S, Taylor M : Part 1. Epidermal growth factor, chemical and biological characterization, *Recent Prog Horm Res* 30 : 533-550, 1974
7. Cohen S, Carpenter G : Human epidermal growth factor, isolation and chemical and biological properties. *Proc Natl Acad Sci* 72 (4) : 1317-1321, 1975
8. Erbaş D : Epidermis'in gelişimini hızlandıran faktör, *DOĞA dergisi, Seri C* 9 (1) : 5-11, 1985
9. Erbaş D : Epidermal growth factor G.Ü.Tıp Fak Der, yayımlandı
10. Gönül B, Söylemezoğlu T, Gözükar İ : Denerve farelerde EGF'nin plazma PGE₂ düzeylerine etkisi D.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi 16 (1) : 58-62, 1989
11. Kuarachi H, Okamoto S, Oka T : Evidence for the involvement of the submandibular gland epidermal growth factor in mouse mammary tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci* 82 : 5940-5943, 1985
12. Laborde NP, Grotin M, Buenoflor G : Ontogenesis of epidermal growth factor in liver of BALB mice, *Endocrinal Metab* 18 : E28-E32, 1988
13. Mroczkowski B, Carpenter G : Epidermal growth factor. *Hormones Cell Biology and Cancer*. 1988, pp . 207-216
14. Perheentupa J, Lakshmanan J, Hoath SB, Fisher DA : Hormonal modulation of mouse plasma concentration of epidermal growth factor. *Acta Endocr* 107 : 571-576, 1984
15. Perheentupa J, Lakshmanan J, Fisher DA : Epidermal growth factor in mouse urine : non-blood origin and increase by sialoadenectomy and T₄ therapy. *Acta Endocr* 108 : 428-432, 1985
16. Savage AP, Chatterjee VK, Gregory H, Bloom SR : Epidermal growth factor in blood. *Regulatory Peptides* 16 : 199-206, 1986
17. Uchihashi Y, Hirata H, Nakajima T : Urinary excretion of human epidermal growth factor in patients with malignant tumors. *Horm Metabol Res* 15 : 261-262, 1983