

BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Prof. Dr. Şerife TÜTÜNCÜ

- Tek ve çok hücreli canlılar hücresel fonksiyonları organize etmek için hücreyi uyaran ligand ve ligandın bağlandığı reseptör molekülü ile sinyalizasyon yaparlar.
- Hücreler arası endokrin, parakrin, sinaptik ve otokrin uyarı sinyal sisteminde olduğu gibi hücre içi uyarı sisteminde de ligand-reseptör ilişkisi önemlidir.
- Hücre sinyal iletimi molekülleri hormonlar, büyüme faktörleri, gazlar (nitrik oksit ve karbon monoksit), nörotransmitterlerdir.

- Büyüme faktörleri hücresel büyüme, çoğalma ve hücre farklılaşmada uyarıcı yeteneğe sahip doğal maddelerdir.
- Genellikle, protein ya da steroid hormon yapısındadırlar.
- Büyüme faktörleri çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinde önemlidir.

Büyüme faktörleri, genellikle hücreler arası sinyal molekülleri olarak hareket ederler.

Örneğin **sitokinler** ve **hormonlar**, hedef hücre yüzeyindeki özgü **reseptörlere** bağlanarak etki ederler.

Genellikle hücre farklılaşması ve olgunlaşmasını desteklerken, bu özellikleri farklı büyüme faktörleri arasında değişmektedir.

Örneğin,

- * **Kemik morfogenetik proteinleri**, kemik hücre farklılaşmasını teşvik ederken
 - * **Fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü** k
- amarı farklılaşmasını uyarır (**anjyogenez**).

Büyüme faktör sinyal iletimindeki anormalliklerin kanserleşme sürecinde etkili olduğu bilinmektedir ve terapötik ajanlar büyüme faktör sinyal iletim mekanizmalarını hedef almaktadırlar.

Bazı Büyüme Faktörleri;

- * Adrenomedülin,
- * Anjiopoetin,
- * Otokrin motilite faktörü
- * Kemik morfogenetik protein (BMP)
- * Beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF)

- * Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- * Eritropoietin (EPO)
- * Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- * Glial hücre hattı türevli nörotrofik faktör (GDNF)
- * Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)
- * Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)
- * Büyüme farklılaşma faktörü-9 (GDF9)

- * Hepatosit büyüme faktörü (HGF)
- * Hepatoma-kaynaklı büyüme faktörü (HDGF)
- * İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF)
- * Göç-uyarıcı faktör * Miyostatin (GDF-8)
- * Sinir büyüme faktörü (NGF) ve diğer nörotrofinler
- * Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)
- * Trombopoetin (TPO)

- * Transforming growth faktör alfa (TGF- α)
- * Transforming growth faktör beta (TGF- β)
- * Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)
- * Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)
- * Plasental büyüme faktörü (PIGF)

Tropik= çekim

Ligand/reseptör tipleri spesifik

Ephrin & cadherin

Aksonun büyüme konisinin
eketine rehberlik eder,

- Trofik=beslenme
- Beyin kaynaklı NF'ler sinaps oluşumundan sonra nöronu ölümden koruyarak yaşamını ve gelişimini destekleme
- Nöronal farklılaşmayı sağlama
- Nöronun işlevini yerine getirmesi

Fibroblast büyüme faktörü;

- Glikoz ve lipit metabolizması üzerinde fizyolojik etkileri olan güçlü bir endokrin regülatörüdür.
- Bu nedenle obezite ve ilgili metabolik sendromlar açısından dikkat çekmektedir.

Epidermal büyüme faktörü (EGF);

- Özellikle epitel hücrelerinde olmak üzere çeşitli hücre tiplerinin çoğalma, farklılaşması ve migrasyonunda önemli rol oynar.
- Ayrıca EGF, besinlerin emilmesi ve sağlık için gerekli olan bağırsak bariyeri bütünlüğünü korumaya yardımcı olan etkili bir bağırsak regülatörü olarak görev aldığı tespit edilmiştir.

Nörotropik Faktörler;

Sinir sisteminde oldukça düşük konsantrasyonlarda üretilen küçük proteinlerdir.

Nöronun yaşamını sürdürebilmesi için bazal düzeyde NF gereklidir.

Sinir sisteminin yapılanmasında önemli rol oynar.

Yeni dentritlerin oluşumunu sağlar.

Kontrollü bir nöron ölümünü başlatıp, nöronlardaki ve dentritlerdeki budanmaya aracılık eder.

Glial growth factor (GGF);

Nöregulin geni tarafından kodlanır

Otonom nöronlar tarafından eksprese edilir, yanındaki hücreler tarafından negatif düzenlemeye tabi olurlar.

Schwann hücresi vs. nöron dengesini sağlarlar.

Glial-derived neurotrophic factor yokluğunda %20-30 nöron kaybı olur.

Platelet-derived growth factor (PDGF);

- PDGF Reseptörleri, embriyonal gelişim sırasında belirli hücre tiplerinin büyümesinin ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde,
- Erişkinlerde ise doku onarımında görev almaktadır.
- Proliferasyon başlatıcısıdır

HEMATOPOETİK BÜYÜME FAKTÖRLERİ

- Hematopoetik kök hücreleri ve progenitörleri hematopoetik büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır.
- Her faktörün genelde birden fazla görevi vardır.
- Hematopoezde rolü olan Eritropoietin (Epo) ilk tanımlanan humoral düzenleyicidir.

Koloni Stimülan Faktör/ Hematopoetinler

- Glikoprotein yapıdadır.
- Kan yoluyla taşınır (otokrin etki),
- Kemik iliği stromal hücreleri salgılar (parakrin etki),
- Direkt hücre-hücre teması (yüzeyel sinyal molekülleri),

Etkilerini;

- Olgunlaşmamış hücrelerin çoğalmasını uyararak,
- Hücrelerin olgunlaşma sırasında farklılaşmalarını sağlayarak,
- Olgunlaşmış hücrelerin fonksiyonlarını arttırarak gösterirler.

Steel Faktör

- Pluripotent, multipotent ve unipotent kök hücrelere etki eder.
- Kemik iliği stromal hücreleri tarafından yapıp membranda eksprese edilir.
- Steel faktör salgılayan stromal hücreler olmadan hematopoezin olmayacağı düşünülmektedir.

Büyüme Faktörleri Tıpta Nasıl Kullanılıyor?

- Büyüme faktörlerini hücre ve protein klavuzları olarak düşünebiliriz.
- Hücre tamirinde de benzer şekilde büyüme faktörleri hücrelerin, proteinlerin nereye gideceğini veya nereye gitmeyeceğini belirleyerek hücrenin hayatta kalmasına ve iyileşmesine katkı sağlarlar.
- Bazı yolları açarlar veya kapatırlar.
- Aynı zamanda kök hücreleri uyarıp besleyerek, kök hücrelerin de hayatta kalma ve çoğalma yetilerini arttırırlar.

Kronik yara tedavilerinde,
Rejeneratif periodontal tedavilerde,
Periodontal yara iyileşmelerinde,
Diş ve çene cerrahisinde,
Kas ve iskelet sistemi yaralanmalarında,
Diyabet hastalığında,
Biyolojik implantlarda çeşitli büyüme faktörleri kullanılmaktadır.

Kanserde büyüme faktörü reseptörleri;

- Epidermal büyüme faktörü reseptörü - EGFR,
- İnsülin benzeri büyüme faktörü - IGFR,
- Transforming growth factor receptor - TGF,
- Vascular Endothelial Growth Factor Receptor - VEGFR,
- Platelet derived growth factor receptor – PDGFR'dir.

- Genetik test tekniklerinin gelişmesiyle birlikte büyüme faktörleri reseptörlerinin üretimini sağlayan genlerdeki mutasyonlar tanımlanmış ve bu mutasyonlara yönelik ilaçlar tasarlanmıştır.
- Hedefe yönelik ilaçlar mutasyonlu reseptörlere ve büyüme faktörlerine bağlanarak kanser hücrelerinin agresif büyümesini önlemektedir.

Kök Hücreler İle Büyüme Faktörleri Arasındaki Farklar

- Zedelenen bölgede yeterli sayıda hücre var ise ya da
- Hücreler kendisini yenileyebilecek durumda ise işe yararlar
- Ancak çoğalamayan, büyüemeyen özel hücrelere ihtiyaç olduğu durumlarda onarımda yeterli olamazlar.

Örneğin; diz, kalça gibi kırıldak sorunlarında kırıldaklar aşınmışsa büyüme faktörleri kırıkdağınızı yenileyemez.

Büyüme faktörleri hali hazırda iyileşebilecek kırıldak hücresi varsa işe yarar.

- Kök hücreler ise doğrudan kıkırdak hücrelerine dönüşebilir ve çoğalabilir, dolayısı ile tam bir destektir.
- Ayrıca kök hücreler de iyileşme ve onarım için büyüme faktörleri üretir ve salgılar.
- Kanın çeşitli santrifüj ve/veya aktiveleştirici kimyasal laboratuvar işlemlerinde sonra elde edilen ürünlerdir, kök hücre tedavisi değildir.
- Beşeri hekimlikte önemi de kendisini yenileme kabiliyeti olmayan ve bizi kronik hastalıklara maruz bırakan özel hücrelere farklılaşma, çoğalma ve dönüşebilme yetileridir.

- Büyüme faktörleri gibi vücudumuzda tüm yaşamımız boyunca üretilirler.
- Başlıca üretim yerleri kemik iliğidir ve kan dolaşımında bulunurlar.
- Vücudumuz hastalıkla savaşıırken veya zedelenme anında hasarı fark eden doğrudan sorunlu bölgeye giderek dokuları onarırlar,
- İhtiyaç olan hücrelere dönüşerek yenilenmeyi başlatırlar.

TEŞEKKÜRLER....