

Growth Faktörler ve Tedavide Yeni Ufuklar

Dr.Yüksel KAŞ*
Yrd.Doç.Dr.Sabahattin GÜL*
Doç. Dr. Mehmet DANA Cİ*
Prof.Dr.Necdet ÜSKENT**

Hücrelerin normal veya anormal proliferasyonu; hücre içi haberci (messanger) işlevini gören, polipeptid yapısındaki growth faktörlerin kontrolü altındadır.

Son yıllarda arka arkaya yeni growth faktörler bulunmakta, yapı ve etkileri tanımlanmaktadır. Ayrıca erythropoietin, G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) ve GM-CSF (Granulocyte-macrophage stimulating factor) gibiler kullanıma hazır edilerek piyasaya verilmişlerdir. Bu yazıda growth faktörlerin yapı, genel özellikleri ve günlük kullanımda önemli olanların bazılarından bahsedilecektir.

Growth faktörler genel olarak üç şekilde etki gösterirler:

1. Endokrin salınım: Bazı growth faktörler dolayısıyla salınırlar ve hormon gibi etki ederler. Erythropoietin ve insülin-like growth faktör-1 bu tip etkiye sahiptir.

2. Parakrin salınım: Bir hücre veya hücreler grubu lokal olarak çevresine veya hücre dışı matriksine bir faktör salar. Bu parakrin salınım; doku tamerini ve embriyogenik gelişimi düzenleyen en önemli yoldur.

3. Otokrin salınım: Bir hücrenin salgıladığı maddelerin yine aynı hücreye etki etmesidir.

Birçok hastalıkta, hastalıkla ilgili organ ve sistemin hücrelerinin çoğalma hızlarında anormallikler vardır (Tablo 1). Hücrelerin normal veya anormal çoğalması growth faktörlerin kontrolü altındadır. Anormal çoğalma, kanserde olduğu gibi, fibroproliferatif durumlarda da olabilir. Renal yetersizlik anemisinde olduğu gibi bazı hastalıklarda ise düşük çoğalma hızı sözkonusudur.

Growth faktörler: Serum, doku ekstreleri, kültüre edilmiş hücrelerden elde edilmişlerdir (13).

Etki Mekanizması

Growth faktörler, hücrelerin G₀ fazını bırakıp G₁ fazına girmesini uyarırlar. Growth faktör reseptörleri

arasında etki mekanizmaları yönünden farklılıklar olsa da bazı ortak özellikleri vardır. Ortak özellikleri aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

1. Özel bir gen grubunun transkripsiyonuna ihtiyaç duyarlar.

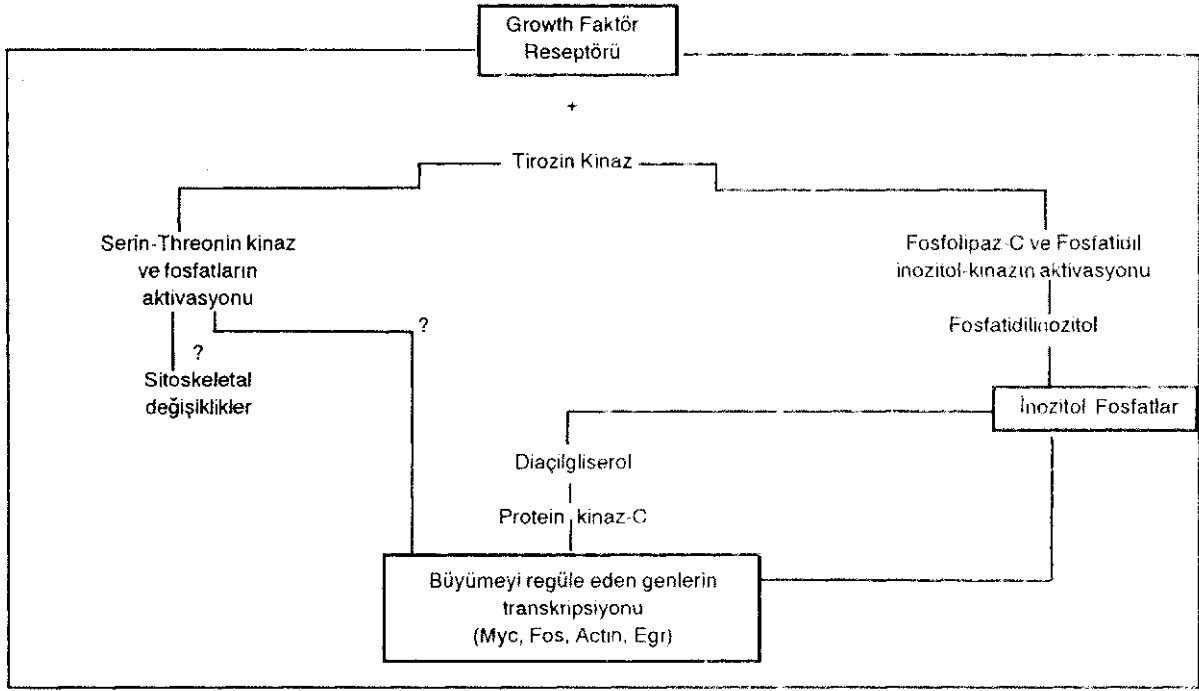
2. Birçok growth faktör reseptörü, hücre içi kinazları ve fosfatidilinozitolün hidrolizini aktive ederler. Birçok growth faktörün (PDGF, EGF, FGF, IGF-I) reseptörü, tirozin kinazlardır. Tirozin kinaz-growth faktör reseptörünün işleyiş mekanizması oldukça iyi bilinmektedir (Şekil 1). Bir growth faktörün hedef hücreyi aktive etmesi için temel mekanizma; reseptörünün olması ve ona bağlanabilmesidir (12,13).

Tablo 1. Anormal hücre proliferasyonu içeren hastalıklar (Wilson J.D.: Harrison's Principals of Int.Med)

Kanser
Atheroskleroz
Pulmonerfibrozis
Primer pulmoner hipertansiyon
Nörofibromatozis
Akustik nöroma
Tuberoskleroz
Psoriasis
Keloid
Fibrokistik meme
Polikistik over
Polikistik böbrek
Skleroderma
Romatoid artrit
Ankilozan spondillit
Myelodisplazi
Bazı anemiler
Siroz
Ösofajial striktür
Sklerozan kolanjit
Retroperitoneal fibrozis

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
iç Hastalıkları Servisi

" G A T A Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Hematoloji
Onkoloji Servisi, ANKARA



Şekil 1. Tirozin kinaz-Growth faktör reseptörünün işleyiş mekanizması (Wilson J.D.: Harrison's Principals of Int.Med.)

Growth faktörler arasında klinik önemi olanların özellikleri, tedavi ve prognostik önemleri aşağıda sıralanmıştır:

Platelet-Derived Growth Faktör (PDGF)

PDGF, insan plateletlerinden saflaştırılarak elde edilen 32-kDa ağırlığında bir maddedir. PDGF ayrıca, endotel hücrelerinden, makrofajlardan, mezanşimal hücrelerden, damar düz kası hücrelerinden embriyogenik, hücrelerden ve çeşitli tümör hücrelerinden salınır. En az iki çeşit reseptörü vardır.

PDGF, embriyogenik gelişmenin en erken evrelerinde ve yara iyileşmesinde rol oynar. Erişkin dokularda; vasküler düz kas hücreleri, glial hücreler ve fibroblastlar PDGF'ye yanıt verir. PDGF; aterosklerotik plaklarda düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü uyarır, hücre dışındaki matris proteinlerinin üretimini artırır.

Maymunlarda yapılan Simian Sarkoma virüs çalışmalarında spontan olarak oluşan fibrosarkomada PDGF'nin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Fibroproliferatif hastalıkların tedavisinde PDGF antagonistleri geliştirilmektedir (13).

Epidermal Growth Faktör (EGF)

Fare tükrük bezi ekstrelerinin yeni doğan farelere enjeksiyonu göz kapaklarının vaktinden önce açılmasına neden olur ve dişlerinin çıkmasını çabuklaştırır. Bu,

EGF'nin epidermal büyüme ve keratinizasyonunu stimüle etmesine bağlıdır, in vitro olarak EGF'nin fibroblast ve epitelyal hücrelerin çoğalmasını uyardığı gösterilmiştir. EGF'nin tek bir reseptörü vardır. Aynı reseptörü transforming growth faktör-alfa (TGF alfa) ve vaccinia virus growth faktörü de bağlanır, in vitro mitojen olarak etki ederler.

Fare deneylerinde meme ve over kanserlerinde EGF reseptör sayısının artmış olduğu gösterilmiştir

Halen çeşitli vücut sıvılarında ve hücre ekstrelerinde EGF düzeyi tayin edilebilmektedir (13).

Transforming Growth Faktörler (TGF)

Yumuşak ağırdaki fibroblastların büyümesini stimüle eden iki faktör elde edilmiştir. Kanser hücreleri yumuşak ağırdaki büyüdüğü için; bu iki faktörün tümör gelişiminde rol alan mitojenler olduğu düşünülerek tümör growth faktörleri olarak adlandırılmıştır.

TGF alfa ve beta vardır. Aralarında önemli farklılıklar vardır. EGF reseptörlerine bağlanırlar. TGF-alfa epitelyal hücreler için mitojendir. TGF beta yumuşak doku hücrelerinin çoğalmasını baskılar, kollajen ve hücre dışı matris üretimini artırır, hücre adhezyon moleküllerini artırır.

TGF-beta; pulmoner fibroziste, keloid oluşumunda, sirozda, sklerodermada, romatoid artritde ve proliferatif vitreoretinopatide görülen fibrozis oluşumunda rol almaktadır. Bu mitojen kemik matrisin oluşumunu artırır

ve belki de kemik iyileşmesinde kullanılabilir. TGF-β-tanın kardiyak miyozitlerde de fazla miktarlarda saptanması ve deneysel miyokard infarktüsünde artması, miyokardial hasarın tamirinde rol oynayabileceğini ve kemik lezyonlarının iyileşmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir (13).

Fibroblast Growth Faktörler (FGF)

FGF'ler endotel hücreleri, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri, iskelet kası miyoblastları ve epitelyal hücrelerin çoğalmalarını uyarırlar. Nöronlar için trofik faktörlerdir. Nadir rastlanan bir etkisi angiogenezistir. Angiogenezis; embriyogenik gelişim ve iskemik myokardın tamirinde faydalıyken, diabetik retinopatide ve tümör angiogenezisinde zararlı olur.

Bilinen yedi adet FGF vardır. Tedavi açısından tümör angiogenezisinin önlenmesi için hangi spesifik blokun yapılması gerekliliği ya da sinir rejenerasyonu ve iskemik dokudaki angiogenezis için hangi faydalı etkilerin artırılması gerektiği üzerine ikinci ve üçüncü faz çalışmalar devam etmektedir (13).

İnsülin-Like Growth Faktörler (ILGF-I, ILGF-II)

Growth hormon (GH) lineer büyüme için gereklidir. GH bu etkisini direkt olarak değil, indirekt olarak diğer hormonların oluşumunu uyararak yapar. Büyümeyi uyarıcı bu faktörler, somatomedinler veya insülin-like growth faktör olarak adlandırılır. ILGF-1 (Somatomedin-C) postnatal büyüme için en önemli somatomendir. ILGF-1 yapısal olarak proinsüline benzer ve kısmen insüline benzer etki gösterir. İnsülin salınımı için bir trofik (aktör rolünü oynar. ILGF-1, GH salınımında önemli

bir geri besleme oluşturur. Artmış ILGF-1 konsantrasyonları, somatostatin salınımını artırarak ve direkt hipofiz üzerinden GH salınımını inhibe eder (6,13).

Nerve Growth Faktör (NGF)

NGF; alfa, beta ve gamma altbirimlerinden oluşan bir kompleks olarak izole edilmiştir. Asıl biyolojik etki beta altbirimi sorumludur. NGF reseptörleri kapiller endotelde, mioepitelyal hücrelerde, perivasküler hücrelerde ve mast hücrelerinde bulunur. NGF sensoryel ve sempatik nöronların sayı ve hacminde artışa neden olur. NGF sinir rejenerasyonunun tedavisinde kullanılabilecektir (13).

Kan Hücrelerinin Growth Faktörleri

Kan hücrelerinin çoğalmasının ve farklılaşmasının çoğu parakrin salınımla kontrol edilir. Kemik iliği, lenf nodları ve enflamatuar hücreler arasında etkileşim vardır.

1. Hematopietik Growth Faktörler

Yumuşakakçada granülosit veya monositin ana hücrelerinin büyümesini ve olgunlaşmasını uyarıcı peptidlere koloni stimüle edici faktörler ismi verilmiştir.

Hematopoieziste çok yönlü kök hücrelerden lenfoid ve miyeloid progenitorlar oluşur. Bu progenitor hücreler, kan hücrelerinin prekürsörlerini oluşturmak üzere yönlendirilmiştir. Eritrosit, fagosit ve trombositler bu çok yönlü progenitorun olgunlaşması sonucunda oluşurlar. Bu progenitür "the spleen colony forming unit" (CFU-S) denir. Bu progenitorun çoğalmasıyla; CFU-M (Colony Forming Unit-Megakaryocyte), CFU-GM (Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage) ve CFU-E (Colony Forming Unit-Erythroid) oluşur. Koloni stimüle edici faktörler (CSF'ler), koloni oluşturucu bi-

Tablo 2. Hematopietik Growth Faktörler (Wilson J.D.: Harrison's Principals of Int.Med)

Faktör	Diğer Adları	Hedef Hücreler
M-CSF (Makrofaj koloni stimüle edici faktör)	CSF-1, MAM m	Makrofaj
G-CSF (Granülosit koloni stimüle edici faktör)	MGITG, Pluripoietin, Diferensiasyon faktör	Granülosit
GM-CSF (Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör)	MGI-1 GM, CSF-a, CSF-2, Pluripoietin alfa	Makrofaj Granülosit
IL-3 (interlökin-3)	Multi CSF-a, Stem cell activating factor, hematopoietin-2, burst promoting aktivitesi, mast hücresi growth faktörü	Makrofaj Granülosit Eosinofil Megakaryosit Mast hücresi
Eritropoietin		Eritroid hücre
Trombopoietin		Megakaryosit

rimlerden (CFU) olgun kan hücreleri uyarırlar. Başlıca altı adet CSF vardır (Tablo 2). Bu faktörler kemik ingindeki fibroblastlar, endotel hücreleri ve aktive edilmiş T hücreleri tarafından üretilirler. Eritropoietin ise böbrek kaynaklıdır (6,7,12,13).

G-CSF (Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör)

İnsan G-CSF'i Souza ve arkadaşları tarafından insan mesane karsinomu hücre dizisinden pürifiye edilmiştir. İn vitro olarak G-CSF'in reseptörlerinin çoğunun nötrofillerde, çok azının ise monositlerde olduğu görülmüştür. G-CSF, granülosite spesifik koloni gelişimini uyarır ve PMNL'lerin (Polimorfo nükleer lökosit) fonksiyonel aktivasyonunu sağlar. Antikora bağlı hücrel toksisiteyi, kemotaksisi, IgA için Fc reseptör yüzeylerinin artmasını sağlar. PMNL'lerin hem sayısını hem de fonksiyonunu arttırdığı için enfeksiyonlara karşı korumada önemli rolü vardır ve tümör büyümesini kontrol edebilir. Preklinik deneylerde G-CSF'nin E.Coli, P.Aeruginosa, Sfaf.Aureus, Cand.Albicans'a karşı koruyuculuk sağladığı görülmüştür. G-CSF, P.Aeruginosa için kullanılan antibiyotiklerle sinerjik etki gösterir.

G-CSF'nin klinik kullanımında görülen yan etkiler; kemik ağrısı (en sık rastlanan yan etki olup asetaminofene iyi yanıt verir), splenomegali ve lökosit alkalen fosfatazda artıştır (6,7,8,12,13). Rekombinan ticari şekilleri klinik kullanım için üretilmiş bulunmaktadır.

GM-CSF (Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör)

İnsan GM-CSF'i, HTLV-II (Human T lymphocyte virus II) virüsüyle infekte edilmiş T-Lenfoblast hücre dizisinden saflaştırılmıştır. GM-CSF; nötrofillerin, eosinofillerin, monositlerin sayısında artışa neden olur. Aynı zamanda trombosit ve retikülositlerde de artışa neden olabileceği gösterilmiştir. GM-CSF ayrıca fagositozisi, süperoksit oluşumunu, antikora bağımlı hücrel toksisiteyi, IL-1 (Interleukin-1) ve TNF (Tumor Necrozing Factor) üretimini de artırır.

GM-CSF'nin klinik kullanımında görülen yan etkileri; ateş, kemik ağrısı, kapiller kaçak sendromu ve sıvı yüklenmesidir (6,7,12,13).

Yurt dışında Leucomax adı altında bulunmakta olup yurdumuzda da piyasaya verilmek üzeredir.

G-CSF ve GM-CSF'nin Klinik Kullanımı

G-CSF ve GM-CSF; sitotoksik ilaçlara bağlı kemik iliği baskılanmasında, nötropenide, myelodisplazide, aplasfik anemilerde, AIDS'de, hairy cell lösemide, kemik iliği nakli sonrasında ve konjenital agranülositozda kullanılabilir. Aritman ve ark. kemik iliği nakli sonrasında

lökosit sayılarının normale dönmesi için GM-CSF önerdiler. Lindeman ve ark. 18 ileri maligniteli hastada, G-CSF'nin primer malignite üzerine etkisini araştırmak için G-CSF'i kullandılar ve G-CSF'nin malign hastalığın primer seyriyi değiştirmedeğini saptadılar (1,13).

G-CSF ile nötrofil sayısı birkaç gün içinde 10-15 kat artar. Klinik denemelerde, G-CSF ve GM-CSF kullanımını sonrasında kemik iliğinde progenitor hücre sayılarında azalma olmadığı görülmüştür. Khvaja ve ark. birkaç hastada rekombinan GM-CSF'ye karşı antikor geliştiğini saptadılar, fakat bunun klinik yönden önemi henüz açıklık kazanmamıştır (2,7,10,12,13).

Hematopoyetik Growth Faktörlerin tartışmalı klinik kullanım alanı akut myeloid lösemilerdir, in vitro olarak G-CSF, GM-CSF ve IL-3 lösemik hücre klonunun çoğalmasını indüklerler. Bu tedavinin lösemili hastalarda hastalığın gidişini hızlandırma olasılığı bu faktörlerin granülositopenili hastalarda dahi kullanılmasına tereddüt getirmiştir. Ohne ve ark. 60 akut myeloid lösemili, 30 akut lenfoblastik lösemili, 9 KML (Kronik myelositik lösemi) blastik krizli hastada ve 2 myelodisplastik sendromlu hastadan oluşan grubun yarısında G-CSF, diğer yarısında plasebo kullandılar. G-CSF'nin akut lösemide güvenle kullanılabileceğini gözlemladiler (11). Estey ve ark. kötü prognozlu tanısı yeni konmuş AML olgularında yüksek doz cytosine arabinoside tedavisi altındayken GM-CSF'nin etkisini araştırdılar ve GM-CSF'nin bu vakalarda faydalı olmadığını saptadılar (5).

Grawford ve ark. small celi akciğer kanserli hastalarda G-CSF kullanımının maliyetini araştırdılar. Çalışmalarında 14 günlük 6 dönemde tedavi ya da 84 günlük G-CSF tedavisinde gün başına düşen G-CSF maliyetini 200 dolar olarak saptadılar. 104 hastada gelişmiş olan 30 enfeksiyonu önlemenin ilaç değeri 1.7 milyon dolardı. Enfeksiyon başına düşen maliyet 50 bin doları geçmedikçe, kemoterapi alan hastalarda G-CSF'nin kullanımının enfeksiyonları önlemede ve hospitalizasyon süresini kısaltmada ekonomik olduğu sonucuna vardılar (3).

GM-CSF ve G-CSF trombosit ve eritrosit sayılarına etkili değildir. IL-3 ve IL-6 in vitro olarak megakaryosit kolonileri oluşturur. Bu özellikleri in vivo olarak denenmektedir. Gelecekte yapılacak kombine tedavinin (GM-CSF ve IL-3) tek faktörle yapılandan daha başarılı olması beklenmektedir (6,7).

Erythropoietin

Böbrek ve az bir kısmı karaciğer ve kemik iliği makrofajları tarafından üretilir. Kronik böbrek yetmezliği anemisinde, kronik hastalık anemisinde ve kemoterapiye bağlı kemik iliği supresyonunda; eritrositler seriyi uyarmak amacıyla kullanılır. Ludwig ve ark. multipl myelomalı 13 hastada 30 hafta süreyle erythropoietin

uyguladılar. Olguların %85'inde aneminin erythropoietinle düzeltildiğini saptadılar (9,13).

Erythropoietinin yan etkileri; geçici dispne, artralji, miyalji, flushing, kemik ağrısı ve diastolik kan başmandaki artışıdır. Erythropoietin son 5 yıldır klinik tıp kullanımını hizmetine verilmiştir.

2. Lenfokinler (Sitokinler)

in vitro olarak normal lenfositlerin büyümesini sağlayan faktörlerin incelenmesinde lenfokinler ya da interlökinler diye adlandırılan bir grup molekül belirlendi. Başlangıçta, immün sistemde farklı hücre popülasyonları arasında spesifik ekstraselüler haberciler olduğuna inanıldı. Protein grubu için daha genel bir terim olarak sitokin kullanıldı. Lenfositlerin büyüme ve olgunlaşması bu faktörlere ve onların farklı hücre gruplarındaki reseptörlerine bağlıdır.

interlökin-1, birçok hücre tarafından yapılır ve akut fazda birtakım reaksiyonlarda farklı etkileri vardır. Hem T-lenfosit hem de vasküler düz kas hücreleri üzerine mitojenik etkileri vardır. IL-1 proinflamatuvar sitokinlerin prototipidir, akut ve kronik inflamatuvar değişikliklere neden olur. IL-1'in aşırı üretimi normal defans mekanizmalarının zayıflamasına neden olur. IL-1'in sentezinin azaltılması ya da etkilerinin azaltılması, birçok hastalıkta tedavinin amacı olmaktadır. Doğal olarak oluşmuş IL-1 reseptör antagonisti (IL-1 ra) vardır. Bu, tedavide

yeni yaklaşımlar ve çalışmalara yol açmıştır. IL-1 ra; çok, letal sepsis, inflamatuvar barsak hastalığı, deneysel artritte kullanılmakta ve insan lösemi hücrelerinin çoğalmasını azaltmaktadır (4).

IL-2, T lenfosit proliferasyonu ve matürasyonunda önemli rol oynar ve killer cell'lerin sitolitik aktivitesini artırır. Böylece tümör tedavisinde potansiyel bir kullanım alanı olabilir.

IL-3, multipl hücre köklerinin hematopoietik prekürsörlerinin büyüme ve diferansiasyonunu stimüle eder. Aynı zamanda mast hücreleri için growth faktördür. IL-3, IL-4, IL-5 allerjik ve antiparaziter inflamatuvar yanıtlarda önemli rol alırlar. Lenfokinlerin çoğu diğer lenfokinlerin salınımını artırır. Terapötik amaçlı yan etkileri olabilir (12,13).

SONUÇ

Son yıllarda arka arkaya yeni growth faktörler bulunmakta, yapı ve etkileri tanımlanmaktadır. Erythropoietin, G-CSF ve GM-CSF gibi growth faktörler kullanıma sunulmuş, tedavide yeni yaklaşımlar sağlamıştır. PDGF, EGF, TGF, ILGF-I ve II, NGF ve diğer hematolojik growth faktörlerin birçok hastalığın tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmekte ve bu konu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. İlerde bunların da erythropoietin, G-CSF ve GM-CSF gibi kullanımları söz konusu olabilecektir.

1. Antman KH, et al. GM-CSF in Marrow Transplantation, current knowledge and future prospects for GM-CSF, 1991:9-15.
2. Bonilla MA, Gillo AP, et al. Effects of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. The New England J of Med 1989; 6:728-36.
3. Crawford J, Özer H, Stoller R. Reduction by granulocyte-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. The New England J of Med 1991; 325:164-70.
4. Dinarello CA. Inhibition of interleukin-1, focus on growth factors 1991; 1(3):4-7.
5. Estey EH, Dixon D, Kantarjian HM, et al. Treatment of poor prognosis, newly diagnosed acute myeloid leukemia with ara-c and recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor. Blood 1990; 75:1766-9.
6. Groopman JE, Molina JM, Scadden DT. Hemopoietic growth factors; biology and clinical applications. The New England J of Med 1990; 321:1449-59.
7. Khwaja A, Goldstone AH. Hemopoietic growth factors. British Medical Journal 1991; 30-18:1164-5.
8. Lindemann A, Herrmann F, Wolfgan O, et al. Hematologic effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignancy. Blood 1989;8:2644-51.
9. Ludwig H, Fritze E, Kodzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. New England J of Med 1990:1693-9.
10. Morsytn G, Campbell L, Lieschke G. et al. Treatment of chemotherapy induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimisation of dose and duration of therapy. J Clin Oncology 1989; 10:1554-62.
11. Ohno R, Tomonaga OR, Kobayash T, et al. Effect of Granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. The New England J of Med 1990:871-7.
12. Sieff CA. Hematopoietic growth factors. J Clin Invest 1987; 79:1549-57.
13. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principals of Internal Medicine. 12th edition. Espana: Mc Graw-Hill Inc 1991:60-4