

New Mediators and Growth Factors Affecting Pterium Growth

Pterijum Büyümesinde Etkili Yeni Mediatörler Ve Büyüme Faktörleri

Leyla Eryiğit Eroğul^{1*}

1.Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göz hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

ABSTRACT

Pterijum is an ocular surface disorder and is a pathologic result of corneal invasion of the fibro-vascular proliferation of the bulb conjunctiva in the region corresponding to the lid space. Pterijum is a disease with high rates of recurrence after surgery. Nowadays, along with several new techniques that are used to prevent recurrence, antineoplastics are also used to stop the growth. Various growth factors and mediators, like some neoplasms, have been found to be effective in pterygium growth, invasion and relapse. In addition to growth factors such as stem cell factor and VEGF, an increase in histamine, carbonic anhydrase activity, in number of eph B4, and in nestin release was found while a decrease in IGFBP3 release was found. Studies are currently underway to stop the growth of pterygium and prevent recurrence.

Key words: pterijum, VEGF, histamine, carbonic anhydrase, IGFBP3, ephin, ephB4, nestin

ÖZET

Pterijum, oküler yüzey bozukluğu olup kapak aralığına uyan bölgede bulber konjonktivanın fibro-vasküler proliferasyonunun korneayı invaze etmesi sonucu oluşan bir patolojidir. Pterijum, cerrahi sonrası nüksün yüksek oranlara ulaştığı bir hastalıktır. Günümüzde nüks oranlarını daha aşağılara çekmek amacıyla birçok yeni cerrahi teknik yanında büyümesini durdurmak için antineoplastikler kullanılmaktadır. Çeşitli büyüme faktörleri ve mediatörlerin bazı neoplazmlar gibi pterijum büyümesi, invazyonu ve nüksünde etkili olduğu bulunmuştur. Kök hücre faktörü ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin yanında, histaminde, karbonik anhidraz aktivitesinde, eph B4 sayısında ve nestin salınımında artış bulunurken, IGFBP3 salınımında ise azalma bulunmuştur. Pterijumun büyümesinin durdurulması ve nüksünün önlenmesi için halen çalışmalar yapılmaktadır.

Anahtar kelimeler: pterijum, VEGF, histamin, karbonik anhidraz, IGFBP3, ephin, ephB4, nestin

Geliş Tarihi: 05.04.2017/ Kabul Tarihi: 14.04.2017 / Yayınlanma Tarihi: 23.04.2017

*Sorumlu Yazar : Leyla Eryiğit Eroğul, Afyonkarahisar Devlet Hastanesi,Orhangazi Mah. Nedim Helvacıoğlu Cad.No:73 031007 Afyonkarahisar/Türkiye. Tel:05056817732 Fax:02722295533 mail: eyeleyla@gmail.com

Pterijum güneş ışığı gibi çevresel faktörlere maruz kalan yetişkinlerde görülen, genellikle benign özellik gösterse de yavaş yavaş büyüyerek santral korneayı tutan ve görmeyi etkileyen bir patolojidir. Pterijum patogenezinde kronik oküler yüzey inflamasyonu, çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar ya da benign neoplastik değişiklikler suçlanmaktadır [1]. Pterijum tedavisinde cerrahi yöntemler kullanılmakta ancak nüksler önlenememektedir. Pterijum, nüks ettiğinde eksizyon bölgesinde kabarık fibrovasküler doku büyümesi olarak görünür. Nüks pterijumda subepitelyal dokular karakteristik dejenerasyonla bağ dokusu içermediğinden, primer pterijumun etiyolojik faktörlerinin nükste etkili olmadığı düşünülmektedir [2]. Pterijumun patogenezinde büyüme faktörlerinin rolünü Elisa ve immunhistokimyasal teknikler kullanarak araştıran pek çok araştırma mevcuttur [3]. Biz de pterijum gelişmesinde etkili olan güncel büyüme faktörleri ve mediatörleri değerlendirdik.

Kök hücre faktörü: Kök hücre faktörü mast hücreleri için büyüme, farklılaşma faktörü olarak bilinmektedir ve mast hücre sayısı, fonksiyonuna etki eden en önemli büyüme faktörlerinden biridir. Kök hücre faktörü matür, immatür mast hücrelerinin farklılaşmasını düzenlerken; onların dokuya göçünü, proliferasyonunu ve mast hücre mediatörlerinin salınımını artırır [4]. Kök hücre faktörü fibroblastlar, endotel hücreleri, keratinositler, kemik iliği stroma hücreleri, üreme hücreleri tarafından üretildiği gösterilmiştir [4]. Mast hücrelerinde proliferasyon görülen çeşitli hastalıklarda kök hücre faktörünün salınımının arttığı ve bu hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığı tespit edilmiştir [5,6,7,8,9]. Yapılan çalışmalarda pterijumda konjonktivaya oranla mast hücrelerinin sayısının artmış olduğu, bu durumun kök hücre faktörünü salınımı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [10].

İnsülin like growth faktör ve İnsülin like growth faktör bağlayıcı protein 3: İnsülin like growth faktör (IGF), yapı olarak proinsüline benzeyen, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve yaşamı için gerekli olan, epitel ve fibroblastlar tarafından salınan peptidlerdir. IGF1 ve IGF 2 olarak alt grubu mevcuttur. IGF1 hücre içinde DNA da sentezi uyarmakta, fibroblastların kemotaksisini artırmaktadır [11].

İnsülin like growth faktör bağlayıcı proteinler(IGFBP) apoptozisin düzenlenmesinde önemli rol oynayan proteinlerdir [12]. Bu proteinlerin altı subtipi vardır. IGFBP3 plazmadaki IGF yi bağlar ken aynı zamanda

IGF reseptörleri arasındaki bağlantıyı düzenler [13]. IGFBP3 ün yüksek seviyeleri düşük kanser riski ile bağlantılı bulunurken, düşük seviyeleri kolorektal, meme, prostat, böbrek, akciğer kanseri gelişmesinde risk faktörü oluşturur. IGFBP3 kan seviyesine retinoid asit, IL-1, TNF , P53 etkili bulunmuştur [14-16].

Pterijum dokusunda IGFBP seviyesini araştıran çalışmalarda, IGFBP3 ün pterijum dokusunda normal konjonktivadan daha az üretildiği gösterilmiştir [17]. Ancak başka hücre kültüründe yapılan bir çalışmada IGFBP2 nin seviyesinde farklılık olmadığı gösterilmiştir [12]. Bu iki çalışma arasındaki farkın hücre kültüründe IGFBP seviyesinin daha farklı çıkmasına bağlanmıştır. IGFB3 seviyesinin pterijum dokusunda azalması apoptozisin azaldığını, hücre proliferasyonunun arttığını göstermektedir [17].

Karbonik anhidraz: Karbonik anhidraz (CA) karbondioksit hidrolizasyonunu katalizleyen bir enzimdir. Memelilerde 16 farklı karbonik anhidraz enzimi olduğu bulunmuştur [18]. Bu izoenzimler eritrositlerde karbondioksit taşınmasında, pH düzenlenmesinde, hücrede iyon salınımını düzenlemesinde rol oynamaktadırlar [19].

CA1 ve CA2 eritrositlerde bulunur ve hemoglobinden sonra eritrositte en çok bulunan proteindir. CA2 ve CA4 yetişkinde nonpigmente silier epitelde aköz hücre üretiminde etkilidir, CA9 ön segment fibröz doku ve palpebral konjonktivada fazla bulunur [20]. CA1 in pterijum dokusunda, konjonktivadan daha fazla salındığı gösterilmiştir. Pterijumdaki neovaskülarizasyon ve eritrosit konjesyonu CA1 seviyesinde artışa neden olurken, aynı zamanda CA1 in epitel ve subepitel dokuda üretiminin arttığı tespit edilmiştir. CA1 üretiminde artma dokudaki asit baz dengesinde değişiklik yaparak pterijumun neovaskülarizasyonunda etkili olabileceği düşünülmüştür [21].

Histamin: Histamin mast hücrelerinden salınan bir mediatördür, dokularda dört farklı histamin (H) reseptörü bulunur. H1 ve H2 çeşitli dokular ve immun hücreler tarafından üretilirken H3 beyinde, H4 ise immun hücrelerden özellikle mast hücrelerinden üretilir. [22]. Kolon karsinomu, akciğer kanseri, astrositom gibi kanserlerde bir ya da daha fazla histamin reseptörü gösterilmiştir [23-26]. Özellikle meme ve kolorektal kanserlerde mast hücre sayısı ve histamin konsantrasyonu yüksek bulunmuş, histaminin alerjik hastalıklar dışında hücre proliferasyonu ve göçü üzerine etkili

olduğu gösterilmiştir [26]. Histaminin konjonktiva-daki fibroblastların proliferasyonu ve göçü üzerine etkili olduğu ispatlanmıştır [27]. Pterjium dokusunda konjonktivadan daha fazla mast hücresi bulunduğu, artan mast hücre sayısı yanında degranüle olmuş mast hücre sayısında da artış olduğu saptanmıştır[28]. H1, H2, H4 hem konjonktiva da hem pterjium dokusunda tespit edilmiş ancak pterjiumda H1 ve H2 reseptörleri daha fazla bulunmuştur. Pterjiumda düşük histamin seviyesinin bile proliferatif etki yaptığı, bunun H1reseptörüne bağlı olabileceği ve H1 reseptör blokajının pterjiumun büyümesi üzerine etkili olabileceği öne sürülmüştür [29].

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü :Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), damar endotel hücreleri için özel mitojen özellik gösteren endotel hücreleri reseptörlerine bağlanan büyüme faktörüdür. VEGF normal ve patolojik anjiogenezde rol oynar [30].VEGF in pterjium epitel, stroma ve vasküler endotel hücreleri tarafından konjonktivaya göre daha fazla salındığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur [32,32]. Pterjium oluşmasında inflasyonun rolü olması nedeniyle pterjium stromasındaki makrofajlarda VEGF in fazla salındığını gösteren çalışmalar yanında normal konjonktiva ile arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [33,34]. Fibroblastlar pterjium gelişmesinde çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak yeni damar oluşmasında etkilidir. Ancak yapılan çalışmalarda pterjium ile normal konjonktiva fibroblastları arasında VEGF salınımı yönünden anlamlı fark gösterilememiştir [34]. VEGF, pterjium dokusunda epitel ve vasküler endotel hücrelerinde fazla üretilirken normal konjonktivada, epitel ve stromada yüksek seviyede üretildiği gösterilmiştir. VEGF in endotel hücrelerinde fazla üretilmesi neovaskülarizasyonda etkil iiken stroma ve epitelde fazla olması VEGF in fizyolojik salgılanması olarak değerlendirilmiştir [34].

Eph/Ephin: Eph/ephin 14 reseptör ve 8 ligand tan oluşur. Reseptörler eph, ligandlar ephin olarak adlandırılır ve A –B olarak iki alt sınıfa ayrılır [35]. Eph/ephin A aksonal bağlantı, tümör anjiogenezinde, Eph/ephin B ise tümör anjiogenez, kalp ve damar gelişiminde rol oynar [36-38].

Eph B4/ephin B2 oküler yüzey hastalıkları ve oküler yüzey tümörlerinde damar oluşumunda önemli rol oynamaktadır [39-41]. Prematüre retinopatisi, korneal neovaskülarizasyonunda EphB4/Ephin B2 nin yeni damar oluşumunda etkili olduğu bulunurken, deneysel olarak oluşturulan koroid neovaskülarizasyonunda

EphB4 reseptör blokleri kullanılmış ve etkin bulunmuştur [39,42]. Pterjium dokusunda özellikle de nüks pterjiumlarda EphB4 ün bulber konjonktivadan fazla üretildiği, Eph B4 ün pterjium anjiogenez ve patogenezinde etkin olabileceği gösterilmiştir [43].

Nestin: Nestin daha çok embriyolojik dönemde nöral dokular tarafından üretilen, ancak erişkin dönemde bazı tümörler ve sinir sistemi yaralanmalarından sonra da üretimi olan, endotel proliferasyonu ve migrasyonunda etkili, flaman yapısında bir proteindir [44]. Nestin, VEGF ,VEGF reseptörlerinin tümör dokularında damar oluşumu sırasında birlikte salındığı tespit edilmiş ve nestinin yeni damar oluşumunda VEGF üzerinden etkili olduğu gösterilmiştir [45,46].

Nestin embriyolojik dönemde göz oluşumunun erken aşamalarında üretildiği, yetişkin gözünde skar oluşumu, oksijene bağlı retinopati, tümör varlığında üretiminde artma olduğu tespit edilmiştir [47-49]. Pterjiumda nestin varlığını araştıran çalışmalarda hem konjonktiva hem de pterjium epitelinde nestin pozitif olarak tespit edilmiş ancak pterjium dokusunda nestin miktarı önemli oranda fazlabulunmuş, bu durum dokuda artmış immatür hücre varlığına bağlanmıştır [50]. Pterjium bulber konjonktivada fibrovasküler proliferasyon ile başlayıp, korneaya invazyon gösteren, elastik dejenerasyon ve hiperplazi ile seyreden dejeneratif bir bozukluktur. Pterjium benign olarak kabul edilse de cerrahi sonrası agresif nüks etmesi, tedavide bazı antineoplastiklerin kullanılması ve etkin bulunmasıyla neoplazma benzer özellik göstermektedir. Pterjium tedavisinde cerrahiye ilave olarak pterjium büyümesi ve invazyonunda etkili mediatörler, büyüme faktörleri ya da reseptörler kullanılarak başarı oranını artırabilir. Ayrıca pterjium korneanın yapısını bozmadan büyümesinin durdurulması durumunda cerrahi tedaviye ihtiyaç da azaltılabilir. Ancak tedavinin etkin olabilmesi için pterjiumda normal konjonktivadan farklı salınan etkin mediatör ya da büyüme faktörünün bulunması gereklidir.

Sonuç: Biz bu derlemede son dönemde pterjium gelişmesinde etkili olduğu bulunan büyüme faktörleri ve mediatörleri anlattık.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Gans L: Surgical Treatment of Pterygium. In: Focal Points. 12. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, 1996.
2. Cameron ME: The treatment of beta irradiation necrosis of the sclera. *Aust J Ophthalmol* 1978;6:86
3. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT and Wakefield D: Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res* 2004;23: 195-228.
4. Viagoffis H, Worobec AS, Metcalfe DD. The protooncogene c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:435-40.
5. Longley BJ Jr, Morganroth GS, Tyrrell L. Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis. *N Engl J Med* 1993;328:1302-7.
6. Bankl HC, Radaszkiewicz T, Klappacher GW. Increase and redistribution of cardiac mast cells in auricular thrombosis. *Circulation* 1995;91:275-83
7. Kim YK, Nakagawa N, Nakano K, Sulakvelidze I, Dolovich J, Denburg J. Stem cell factor in nasal polyposis and allergic rhinitis: increased expression by structural cells is suppressed by in vivo topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:389-99.
8. Mori A, Nakayama K, Suzuki J, Nikaïdo T, Isobe M, Fujii S. Analysis of stem cell factor for mast cell proliferation in the human myometrium. *Mol Hum Reprod* 1997;3:411-8.
9. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Expression of stem cell factor in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1997; 137:709-13.
10. Nakagami T, Watanabe I, Murakami A, Okisaka S Ebihara N. Expression of Stem Cell Factor in Pterygium. *Jpn J Ophthalmol*.2000; 44: 193-197
11. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein (IGFBP) Superfamily *Endocr Rev*. 1999;20(6):761-87
12. Solomon A, Grueterich M, Li DQ, Meller Lee, S B, Tseng, S C et al. Overexpression of Insulin-like growth factor-binding protein-2 in pterygium body fibroblasts. *Invest Ophthalmol* 2003;44:573-80.
13. Van Kleffens M, Groffen CA, Dits NF, Lindenbergh-Kortleve DJ, Schuller PAG, Bradshaw SL, Van Neck J W. Generation of antisera to Mouse insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP)-1 to -6: comparison of IGFBP protein and messenger ribonucleic acid localization in the Mouse embryo. *Endocrinology* 1999;140:5944-52.
14. Gucev ZS, Oh Y, Kelley KM, Rozenfeld RG. Insulin-like growth factor binding protein 3 mediates retinoic acid- and transforming growth factor beta2-induced growth inhibition in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1996;56:1545-50.
15. Benbassat CA, Lazarus DD, Cichy SB, et al. Interleukin-1 alpha (IL-1 alpha) and tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) regulate insulin-like growth factor binding protein-1(IGFBP-1) levels and mRNA abundance in vivo and in vitro. *Horm Metab Res* 1999;31:209-15.
16. Buckbinder L, Talbott R, Velasco-Miguel S, Tekenaka I, Faha B, Seizinger FB, Kley N. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53. *Nature* 1995;377:646-9.
17. Wong YW, Chew J, H Yang, Tan DTH, Beuerman R. Expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in pterygium tissue. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:769-772
18. Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Discov*.2008;7(2):168-181.
19. Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:375-401.
20. Abe S, Nakao T, Yoshimoto T, Parkkila S, Murakami G, Cho BH. Expression of carbonic anhydrase in the fetal eye and extra-ocular tissues. *Okajimas Folia Anat Jpn*.2013;90(3):59-68.
21. Yang Q, Chen ZY, Liu XP, Wu KL. Overexpression of carbonicanhydrase 1 in pterygium. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(6):931-932
22. M. Cataldi, F. Borriello, F. Granata, L. Annunziato, G. Marone, Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications. *Chemical Immunology and Allergy*, 2014; 100:214-226, 2014.
23. W. J. Adams, J. A. Lawson, and D. L. Morris, Cimetidine inhibits in vivo growth of human colon cancer and reverses histamine stimulated in vitro and in vivo growth. *BMJ* 1994;35:1632-1636
24. E. Stoyanov, M. Uddin, D. Mankuta, S. M. Dubinett, and F. Levi-Schaffer, "Mast cells and histamine enhance the proliferation of non-small cell lung cancer cells," *Lung Cancer*, 2012;75: 38-44.
25. Hern'andez-Angeles A, Soria-Jasso E, Ortega A, J.-A. Arias-Monta JA, Histamine H 1 receptor activation stimulates mitogenesis in human astrocytoma U373 MG cells. *Journal of Neuro-Oncology*, 2001;55:181-89
26. K. Khazaie, N. R. Blatner, M. W. Khan. The significant role of mast cells in cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2011;30:45-60.
27. A. Leonardi, M. Radice, I. A. Fregona, M. Plebani, G. Abatangelo, A. G. Secchi. Histamine effects on conjunctival fibroblasts from patients with vernal conjunctivitis. *Experimental Eye Research*, 1999; 68:739-746.
28. T. Nakagami, A. Murakami, S. Okisaka, N. Ebihara, Mast cells in pterygium: number and phenotype. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 1999;43:75-79.
29. Qin Z, Fu Q, Zhang L, Yin H, Jin X, Tang Q, Lyu D, Yao K. Proliferative Effects of Histamine on Primary Human Pterygium Fibroblasts. *Mediators of Inflammation* 2016
30. Aspiotis M, Tsanou E, Gorezis S, Ioachim E, Skyrilas A, Stefanidou M, Malamou-Mitsi V. Angiogenesis in pterygium: study of microvessel density, vascular endothelial growth factor, and trombospondin-1. *Eye* 2007;21:1095-1101
31. Bianchi E, Scarinci F, Grande C, Plateroti R, Plateroti P, Plateroti AM, Artico M. Immunohistochemical profile of VEGF, TGF- β and PGE2 in human pterygium and normal conjunctiva: experimental study and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25(3):607-615.
32. Liang K, Jiang Z, Zhao B, Shen B, Huang J, Tao L. The expression of vascular endothelial growth factor in mast cells promotes the neovascularization of human pterygia. *Br J Ophthalmol* 2012;96(9):1246-1251.
33. Park CY, Choi JS, Lee SJ, et al. Cyclooxygenase-2-expressing macrophages in human pterygium co-express vascular endothelial growth factor. *Mol Vision* 2011;17:3468-3480.
34. Hoyama E, Hata Viveiros MM, Shiratori C, Elgui de Oliveira D, Padovani CR, Selva D, Schellini SA. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Macrophages, Fibroblasts, and Endothelial Cells in Pterygium Treated with 5-Fluorouracil. *Seminars in Ophthalmology*, 2015; 30(3): 171-176
35. Klein R. Eph/ephrin signaling in morphogenesis, neural development and plasticity. *Curr Opin Cell Biol* 2004;16:580-9.
36. Palmer A, Klein R. Multiple roles of ephrins in morphogenesis, neuronal networking, and brain function. *Genes Dev* 2003;17:1429-50.
37. Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell* 1998;93:741-53.
38. Gerety SS, Wang HU, Chen ZF, Anderson DJ. Symmetrical mutant phenotypes of the receptor EphB4 and its specific transmembrane ligand ephrin-B2 in cardiovascular development. *Mol Cell* 1999;4:403-14.
39. He S, Ding Y, Zhou J, Krasnoperov V, Zozulya S, Kumar SR, Ryan SJ, Gill PS and Hinton DR. Soluble EphB4 regulates choroidal endothelial cell function and inhibits laser-induced choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4772-4779.
40. Huang X, Yamada Y, Kidoya H, Naito H, Naga-hama Y, Kong L, Katoh SY, Li WL, Ueno M and Takakura N. EphB4 overexpression in B16 melanoma cells affects arterial-venous patterning in tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2007; 67: 9800-9808.
41. Zamora DO, Davies MH, Planck SR, Rosenbaum JT and Powers MR. Soluble forms of EphrinB2 and EphB4 reduce retinal neovascularization in a model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2175-2182.
42. Djokovic D, Trindade A, Gigante J, Badenes M, Silva L, Liu R, Li X, Gong M, Krasnoperov V, Gill PS and Duarte A. Combination of Dll4/Notch and Ephrin-B2/EphB4 targeted therapy is highly effective in disrupting tumor angiogenesis. *BMC Cancer* 2010; 10: 641
43. Xue C, Chen Y, Huang Z, Ge Y, Wang H, Wang J. EphB4 expression in pterygium is associated with microvessel density *Int J Clin Exp Med* 2014;7(11):4008-4015
44. Wen D, Ni L, You L, Zhang L, Gu Y, Hao CM, Chen J. Upregulation of nestin in proximal tubules may participate in cell migration during renal repair. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303: 1534-1544
45. Royal I, Huot J. Annexin-1-mediated endothelial cell migration and angiogenesis are regulated by vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced inhibition of miR-196a expression. *J Biol Chem* 2012;287: 30541- 30551
46. Liang Z, Wang Z, Chen H, Li C, Zhou T, Yang Z, Yang X, Yang Y, Gao G, Cai W. Nestin-mediated cytoskeletal remodeling in endothelial cells: novel mechanistic insight into VEGF-induced cell migration in angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015;308: 349-358
47. Chen HL, Yuh CH, Wu KK. Nestin is essential for zebrafish brain and eye development through control of progenitor cell apoptosis. *PLoS One*. 2010;5(2):9318.
48. Ishikawa K, Yoshida S, Kadota K, Nakamura T, Niho H, Arakawa S, Yoshida A, Akashi K, Ishibashi T. Gene expression profile of hyperoxic and hypoxic retinas in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(8):4307-4319.
49. Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res*. 2008;68(11):4311-4320.
50. Wen D, Wang H, BC, Liu H. Increased expression of nestin in human pterygial epithelium. *Int J Ophthalmol*. 2013; 6(3): 259-263

How to cite this article/Bu makaleye atf için:

Eroğul LE. New Mediators And Growth Factors Affected In Pterium Growth. *Acta Med. Alanya* 2017;1(2): 45-48 [Turkish]