

NGF (SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ) VE FONKSİYONLARI

Şükran Yediel ARAS¹, Ebru Karadağ SARI²

¹Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kars/Türkiye

²Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kars/Türkiye

Geliş Tarihi: 08.03.2017 Kabul Tarihi: 13.06.2017

Makale Kodu: 296782

ÖZET

Nörotrofin ailesinin ilk keşfedilen üyelerinden biri Sinir Büyüme Faktörü (NGF)'dür. Nörotrofinler (NT) yetişkin bir sinir sisteminde sinaptik fonksiyonların kontrolü, plastisite, nöronal yaşam morfolojisi ve farklılaşmasını sürdürmek için gereklidir. NGF; nöroblast çoğalması, dorsal kök gangliyonu olgunlaşması, akson büyümesi; periferik uyarıma karşı reaksiyon gösteren doku ile bu dokuyu uyaran sinirler arasında mesaj alıcı rolü olan trofik (büyüme) bir protein olarak tanımlanmıştır. NGF; Tirozinkinaz ailesine mensup bir protein olan Trk-A reseptörüne karşı yüksek bir duyarlılığa sahiptir. NGF her ne kadar sinirlere özel bir büyüme faktörü olarak tanımlanmış olsa da yapılan araştırmalar sinir sistemi dışında başka sistemlerde de fonksiyonlarının olduğunu göstermektedir. Bu derlemede NGF ve fonksiyonları detaylı olarak ele alınmaktadır.

Anahtar sözcükler: NGF, Trk-A, nörotrofinler

NERVE GROWTH FACTOR (NGF) AND ITS FUNCTIONS

ABSTRACT

One of the first discovered members of the neurotrophin family is the Nerve Growth Factor (NGF). Neurotrophins (NT) are necessary to maintain synaptic function control, plasticity, neuronal life morphology and differentiation in an adult nervous system. NGF is defined as a trophic (growth) protein with a message-receptive role between tissue reacting to neuroblast proliferation, dorsal root ganglion maturation, axonal growth, peripheral stimuli, and nerves stimulating this tissue. NGF is highly sensitive to the Trk-A receptor, a protein belonging to the tyrosine kinase family. Although NGF is defined as a nervous system specific growth factor, studies show that it also functions in other systems besides the nervous system. In this review, NGF and its functions are discussed in detail.

Key Words: NGF, Trk-A, neurotrophins



İletişim / Correspondence

Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kars/Türkiye



+90 530 927 4942



s.yediel@hotmail.com

GİRİŞ

Başlangıçta tümör dokularından yayıldığı ve tümör dokusunun yaşamasına destek olduğu düşünülen Sinir Büyüme Faktörünü (NGF) bir tesadüf sonucunda Stanley Cohen ve R. Levi-Monthalcini başka bir amaçla kullandıkları yılan zehiri içerisinde tümör hücrelerinden daha fazla miktarda bulunduğunu belirlemişlerdir. Daha sonra zehirin bulunduğu bezlere benzerliği nedeniyle fare submandibular tükrük bezini incelemişlerdir. Sonuç olarak bu faktörün fare tükrük bezinde yılan zehirinden daha fazla miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bir süre sonra tükrükte bulunan bu faktörü saflaştırmışlar ve 44,000 dalton ağırlığında bir protein olduğu belirtilen Sinir Büyüme Faktörü [Nerve Growth Factor] olarak adlandırmışlardır (1, 2). R. Levi-Monthalcini 13 Ekim 1986 yılında bu başarılı çalışması ile Nobel ödül konseyi tarafından ödüllendirilmiştir (3).

Bu derlemede NGF ve fonksiyonları detaylı olarak ele alınmaktadır.

NGF' NİN BİYOLOJİK YAPISI

NGF geninin insanda birinci kromozomun kısa kolu üzerinde yer alır (4). NGF'nin aktif kısmı olan cDNA'nın 33 kDa ağırlığındadır ve proteolitik bölünme ile çoğalır (5). Tirozin kinazlar (Trk), nörotrofinler tarafından aktive edilen transmembran proteinleridir ve Trk-A, Trk-B, Trk-C olmak üzere üç tipi bulunur. Nörotrofinler Trk reseptörlerine karşı yüksek duyarlılığa sahiptir. NGF; Trk-A reseptörüne, BDNF, NT-4, NT-5, NT-6; Trk-B reseptörüne, NT-3 ise Trk-C reseptörüne bağlanır (6).

NGF'NİN SENTEZİ VE TRANSPORTU

İnsanlarda gebeliğin 15-16. haftalarında neokortekste, 23-28. haftalarında hipokam-

pusta NGF ekspresyonunun olduğu bildirilmiştir(7). Ayrıca insanlarda NGF reseptörlerinin retinadaki Müller glial hücrelerinde, serebellumda ve retina gangliyon hücrelerinin aksonlarında bulunduğu belirlenmiştir (8). NGF'nin innerve dokular ve sinir hücreleri arasındaki mesaj alıcı

rolünü özel hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirdiği, daha sonra reseptörleri aracılığı ile sinirsel uyarıma duyarlı hücrelerden alınarak nöronların aksonlarına doğru aktarıldığı rapor edilmiştir (9). NGF'nin görevini yerine getirebilmesi için belirli bir konsantrasyona ulaşması yani reseptörlerine yetebilecek kadar NGF bulunması gerekir. Eksojen kaynaklı NGF'nin yeterli konsantrasyona ulaştığında nöronların yaşamsal faaliyetlerini artırdığı nakledilmiştir. Ancak uyarımın olmadığı doğal bir süreçte NGF üreten bir dokunun normal bir dokuya transplante edilmesinin hücre ölümüne neden olduğu ifade edilmiştir (10). Anti NGF uygulanarak NGF yoksunluğunun yaratıldığı durumlarda sempatik ve duyuşal nöronlarda dejenerasyon olduğu gözlemlenmiştir. Sinir sisteminde NGF'nin duyarlı olduğu üç hücre tipi bildirilmiştir. Bunlar: periferik duyu nöronları, merkezi kolinerjik nöronlar ve sempatik nöronlardır (11). NGF sinirlere özel büyüme faktörü olarak belirtilmesine rağmen daha sonra yapılan çalışmalar sinir sistemi dışında da görevlerinin olduğunu göstermiştir (12). NGF sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen sadece merkezi ve periferik sinir sistemine ait hedef dokulardan değil, aynı zamanda mast hücreleri, lenfositler, yağ doku hücreleri, pankreatik β hücreleri, kıl folikülleri (13- 17), düz kas hücreleri, fibroblastlar (18, 19), sinir hücresi aksonlarını içeren dokular, Schwann hücrelerinden de NGF sentezlendiği ifade edilmiştir (20- 21).

NGF' NİN FONKSİYONLARI NGF'nin Anjiyogenezis Üzerine Etkileri

İnsan retina endotel hücrelerinin 48-72 saat NGF ile uyarılması sonucunda NGF'nin retina sinir hücrelerini çoğalmaya teşvik ettiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar iskemiye uğrayan sinirler üzerinde NGF' nin anjiyogenik katkısı olabileceğini düşündürmüştür (22). NGF' nin kanser dokusu içindeki endotel hücrelerinde mikrovasküler damar oluşumunun hızlandığı belirlenmiş ve buna göre yılan zehiri disintegrinlerinin moleküler temelli kanser tedavisinde kullanılmaya yönelik yeni bir anjiyostatik ilaç geliştirilmesi için faydalı olabileceği ifade edilmiştir (23).

Ngf' Nin Plastisite (Duyarlılık) Üzerine Etkileri

NGF' nin tek gözü görmeyen ratlarda görsel korteks duyarlılığını düzenlediği yönünde bulgular elde edilmiş, yapılan çalışmada gözün 2. ve 3. katmanına eksojen olarak NGF uygulanmıştır. Sonuç olarak; NGF yüksek frekanslı stümlasyon ile uzun süreli potansiyalizasyon meydana getirmiştir. Bu sonuçlar NGF'nin sinaptik duyarlılığı etkileyebileceğini düşündürmüştür (24).

Ngf' Nin Ağrı Üzerine Etkileri

Birçok patolojik koşulda meydana gelebilecek ağrı durumunda kronik ağrının nedenlerinden biri olarak anormal NGF düzeylerinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (25). Deri altı enjeksiyon ile dermis tabakasındaki sempatik liflerin içine Complete Freund Adjuvant (CFA) (içinde mineral yağı ve immunopotansiyatör bulunan antijen emülsiyon solüsyonu) enjekte edilmiş ve sonuç olarak uygulama bölgesinde NGF düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak yükselen NGF düzeylerinin ağrıyı

artırıcı olabileceği kanısına varılmıştır (26). Ayrıca kronik pankreatit dokularında bulunan genişlemiş pankreatit sinirlerde zayıf ya da orta derecede NGF immunoreaktivitesi gözlemlenmiş ve artan NGF ve Trk-A düzeylerinin artrit, sistit, inflamatuvar dermatoz gibi hastalıklarda kronik ağrı ve inflamasyonu artırabileceği belirtilmiştir (6).

NGF'nin Kanser Üzerindeki Etkileri

NGF'nin hem sinir hücresi tümörlerinde hem de diğer tümörlerde tümör hücre büyümesini artırdığı, ancak küçük hücreli akciğer kanserinde kanser hücresi yayılımını azalttığı gözlenmiştir (27,12). Yapılan bir çalışmada akciğer kanserli insan hücresi ince lenerek Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve NGF reseptörlerinin dağılımına bakılmıştır. Bu çalışmada hem küçük hücreli kanser hücreleri hem de küçük hücreli olmayan vakalar kullanılmış, yapılan ölçümlerde hücre yüzeylerinde EGF ve NGF'nin özel reseptörlerine rastlanmıştır. Küçük hücreli kanser vakalarında NGF reseptörlerine, küçük hücreli olmayan kanser vakalarında ise EGF reseptörlerine rastlanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak NGF düzeyindeki farklılıkların, akciğer kanserinin farklı histolojik tiplerinin belirlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmüştür (28).

NGF'nin Retina Üzerindeki Etkileri

Glokom ve Diabetik Retinopati hastalığında; retina gangliyon hücrelerinde NGF'nin etkilerine bakılmış, yapılan çalışmada hem kontrol hem de deney gruplarına oküler olarak NGF uygulanmıştır. Sonuç olarak damla şeklinde NGF uygulama yönteminin retina dejenerasyonuna karşı koruyucu bir etki gösterebileceği ve tedavide farmakolojik olarak önemli bir yaklaşım olabileceği ifade edilmiştir (29).

NGF'nin Alzheimer Hastalığındaki Rolü

Nörodejenaratif bir hastalık olan Alzheimer'in aksonal taşınmadaki sorunlardan ya da nörotropinlerin dengesiz dağılımından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir. NGF yoksunluğunda transmitter maddelerin üretiminde bir azalma meydana geldiği ve bu durumda kolinerjik nöronlarda bir büzülme meydana gelerek kolinerjik iletimi azalttığı belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan akut NGF tedavisi ile asetil kolin ya da asetil kolin inhibitörlerinin miktarı artırılarak bu belirtilerin durdurulabileceği bildirilmiştir (30).

NGF'nin Apoptozisteki Rolü

İmmun sistem ve sinir sisteminde eksojen NGF uygulamasının sinir hücrelerinde NGF'ye karşı bir duyarlılık meydana getirdiği ancak anti NGF verildiğinde sinir hücrelerinin öldüğü gözlemlenmiştir. Elde edilen bu bulgulardan yola çıkarak NGF'nin apoptozise neden olan sinyalleri başlattığı sonucuna varılmıştır (31).

NGF'nin Pankreas Dokusu Üzerindeki Etkileri

Streptozotosin uygulamasını takiben 4 saat sonra yapılan adacık hücre kültürlerinde β hücrelerindeki insülin sekresyonunun %80 azaldığı, NGF ve glikoz salınımının 10 kat arttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak erken dönemde NGF sentezlenmesinde görülen artışın hücrelerin hayatta kalması ve diabet oluşumunu engellemek için endojen bir tepki olabileceği ifade edilmiştir (32). Ayrıca NGF'nin yenidoğan ratların pankreas β hücrelerinde kalsiyum kanallarının modülasyonunu sağlayarak insülin salgılanmasının uyardığı bildirilmiştir (33). Pankreatik asiner hücrelerde NGF reseptörlerinin dağılımına bakılmış ve embriyonal dönemdeki pankreas kanalı hücrelerinde Trk-A ekspres-

yonu olduğu belirlenmiştir. NGF verilerek Trk-A fosforilasyonu oluşturulduğu zaman bazı genlerin indüklendiği görülmüş, bu sonuçlardan yola çıkarak pankreas kanalı hücrelerinde Trk-A'nın fonksiyonel olabileceği bildirilmiştir (34). NGF ve yüksek affiniteli reseptörü Trk-A'nın sinir sistemi dışında pankreasta sentezlenmesi ile insülin ve glikoz metabolizması üzerinde NGF ve Trk-A'nın etkileri olabileceği ifade edilmiştir (35).

SONUÇ

Sonuç olarak NGF nörotrofin ailesinin önemli bir üyesidir ve sinir sisteminin normal olarak gelişimini devam ettirebilmesi, sinir hücrelerinin hayatta kalabilmesi ve fonksiyonlarını sürdürebilmesi için önemli rollere sahiptir. Ancak NGF ile ilgili yapılan bir çok çalışma NGF'nin sinir sisteminin dışında diğer sistemlerde de önemli rollerinin olduğunu göstermektedir. Özellikle günümüzde görülen nörodejenaratif hastalıklar, kanser, ağrı, retina hastalıkları yada diabet gibi önemli hastalıklar ile birlikte diğer hastalıkların teşhis ve tedavisinde de NGF'nin önemli rollerinin olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Levi-Montalcini R, Cohen S. Invitro and invivo effects a nerve growth-stimulating agent isolated from snake venom. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1956; 42 (9): 695-9.
2. Cohen S. (1960). Prufication of a nerve growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neuro-cytotoxic antiserum. Proc. N. A. S., 46: 302-311.
3. Aloe L. Levi-Montalcini R.: The discovery of Nerve Growth Factor and modern neurobiology. Trends in Cell Biol. 2004; 14 (7): 395-9.

4. Francke D, De Martinville B, Coussens L, Ullrich A. The human gene for the beta subunit of Nerve Growth Factor is located on the proximal short arm of chromosome 1. *Science*. 1983; 16; 222 (4629):1248-51.
5. Darling TLJ, Petrides PE, Beguin P, Frey P, Shooter EM, Selby M, Rutter WJ. The biosynthesis and processing of proteins in the mouse 7S Nerve Growth Factor complex. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1983; 22: 427-433.
6. Friess H, Zhu ZW, Di Mola FF, Kulli C, Graber HU, Andren-Sandberg A, Zimmermann A, Korc M, Reinshagen, M, Büchler MW. Nerve Growth Factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1999; 230 (5): 615-624.
7. Pizutti A, Borsni G, Falini A, Rugarli EI, Sidoli A, Barelle FE, Scarlato G, Silani V. Detection of beta Nerve Growth Factor mRNA in the human fetal brain. *Brain Res.* 1990; 518: 337-341.
8. Schatteman GC, Gibbs L, Lanahan AA, Claude P, Bothwell M. Expression of NGF receptor in the developing and adult primate central nervous system. *J. Neurosci.* 1988; 8: 860-873.
9. Schwab ME, Heumann R, Thoenen H. Communication between target organs and nerve cells: retrograde axonal transport and site of action of Nerve Growth Factor. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1982; 46: 125-134.
10. Hamburger V, Yip JW. Reduction of experimentally induced neuronal death in spinal ganglia of the chick embryo by Nerve Growth Factor. *J. Neurosci.* 1984; 4: 767-774.
11. Heumann R. Regulation of the synthesis of Nerve Growth Factor. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 1987; 132: 133-150.
12. Okada Y, Eibl G, Guha S, Duffy JP, Reber HA, Hines OJ. Nerve Growth Factor stimulates MMP-2 expression and activity and increase invasion by human pancreatic cancer cells. *Clin. Exp. Metastasis.* 2004; 21: 285-292.
13. Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast Cells increase in tissues of neonatal rats injected with the Nerve Growth Factor. *Brain Res.* 1977; 133: 358-366.
14. Aloe L, Bracci-Laudiero L, Alleva E, Lambiase A, Micera A, Tirassa P. Emotional Stress induced by parachute jumping changes blood Nerve Growth Factor levels and the distribution of Nerve Growth Factor receptors in lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A.* 1994; 91(22): 10440-10444.
15. Chaldakov GN, Tonchev AB, Aloe L. NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokinins to metabokines. Relevance to neuropsychiatric and cardiometabolic diseases. *Riv. Psichiatr.* 2009; 44 (2): 79-87.
16. Laurenzi MA, Barbany G, Timmusk T, Lindgren JA, Persson H. Expression of mRNA encoding neurotrophins and neurotrophin receptors in rat thymus, spleen tissue and immunocompetent cells. *Eur. J. Biochem.* 1994; 223: 733-741.
17. Sornelli F, Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Adipose tissue-derived Nerve Growth Factor and Brain-Derived Neurotrophic Factor: results from experimental stress and diabetes. *Gen. Physiol. Biophys.* 2009; 28: 179-183.
18. Faydacı G, Tarhan F, Gül AE, Erbay E, Kuyumcuoğlu U. Mesane çıkım obstrüksiyonunda Nerve Growth Factor reseptörünün rolü. *Türk. Ürol. Derg.* 2004; 30(1): 72-79.
19. Işık A. Ağrının fizyopatolojisi. *Türk. Fiz. Tıp Rehab. Derg.* 2005; 51: 8-13.

20. Davies AM, Lumsden AGS, Rohrer H. Neural crest-derived pro-nociceptive neurons express NGF receptors but are not supported by NGF in culture. *Neurosci.* 1987; 20: 37-46.
21. Chaldakov, G.N., Tonchev, A.B., Aloe, L. NGF and BDNF: From Nerves to Adipose Tissue, From Neurokinins to Metabokines. Relevance to Neuropsychiatric and Cardio-metabolic Diseases. *Riv. Psichiatr.* 2009; 44: 79-87.
22. Chandrakala SJ, Bhatwadekar AD, Jiang Y, Boulton ME, Steinle JJ, Grant MB. Nerve Growth Factor promotes endothelial progenitor cell-mediated angiogenic responses. *IOVS.* 2012; 53 (4): 2030-37.
23. Walsh EM, Kim R, Del Valle L, Weaver M, Sheffield J, Lazarovici P, Marcinkiewicz C. Importance of interaction between nerve growth factor and $\alpha 9\beta 1$ integrin in glioma angiogenesis. *Neuro-oncolog.* 2012; 14 (7): 890-901.
24. Brancucci A, Kuczewski N, Vaceuszach S, Ocattaneo A, Domenici L. Nerve Growth Factor favours long-term depression over long-term potentiation in layer II-III neurones of rat visual cortex. *J Physiol.* 2004; 559:2; 497-506.
25. Kumar S, Vasudeva N, Sharma S. GC-MS analysis and screening of antidiabetic, antioxidant and hypolipidemic potential of cinnamomum tamala oil in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. *Cardiovascular Diabetol.* 2012; 11: 95.
26. Osikowicz M, Longo G, Allard S, Cuello AC, Ribeiro-da-Silva A. Inhibition of endogenous NGF degradation induces mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats. *Molecular Pain.* 2013; 9: 37.
27. Zhu Z, Friess H, Wang L, Bogardus T, Kore M, Kleeff J, Büchler W. Nerve Growth Factor exerts differential effects on the growth of human pancreatic cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7: 105-112.
28. Sherwin SA, Minna JD, Gazdar AF. Expression of epidermal and Nerve Growth Factor receptors and soft agar growth factor production by human lung cancer cells. *Cancer Res.* 1981; 41: 3538-3542.
29. Colafrancesco V, Coassin M, Simona Rossi S, Aloe L. Effect of eye NGF administration on two animal models of retinal ganglion cells degeneration. *Ann. Ist. Super Sanità.* 2011; 47 (3): 284-289.
30. Schindowski K, Belarbi K, Bue'e L. Neurotrophic Factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes, Brain and Behavior.* 2008; 7 (Suppl. 1): 43-56.
31. Bayar M, Özer B, Beştaş A, Çeribaşı S, Özercan İ. Effects of anti-NGF on apoptosis in rats with experimentally induced sepsis model. *Türk. Klin. Med. Sci.* 2010; 30(4): 1127-33.
32. Larrieta ME, Vital P, Mendoza-Rodríguez A, Cerbon M, Hiriart M. Nerve Growth Factor increases in pancreatic β cells after streptozotocin-induced damage in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2006; 231: 396-402.
33. Navarro-Tableros V, Fiordelisio T, Hernandez-Cruz A, Hiriart M. Nerve Growth Factor promotes development of glucose-induced insulin secretion in rat neonate pancreatic β cells by modulating calcium channels. *Channels.* 2007; 1 (6): 408-416.
34. Miralles F, Czernichow P, Scharfmann R. Pancreatic acinar AR42J cells express functional nerve growth factor receptors. *J. Endocrinol.* 1999; 160: 433-442.
35. Rosenbaum T, Sánchez-Soto MC, Hiriart MA. Nerve Growth Factor increases insulin secretion and barium current in pancreatic β -cells. *Diabetes.* 2001; 50: 1755-1762.