

Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörünün Yapısı, Fonksiyonları ve Gelişim Üzerine Etkileri

Buket AYDEMİR¹, Ebru KARADAĞ SARI¹✉

¹ Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Paşaçayırı/ Kars

ÖZET: Memelilerde kan pulcukları (platelet) ve kanatlılarda trombositler pıhtı oluşumunda görev alan kan hücreleridir. İlk olarak plateletlerden ifade edildiği için platelet kaynaklı büyüme faktörü olarak adlandırılan PDGF, büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. PDGF, prenatal ve postnatal dönemde; hücre proliferasyonu, kemotaksis, dokuların şekillenmesi ve yara iyileşmesi gibi birçok görev üstlenmektedir. Dolayısıyla, bu derlemenin amacı, PDGF'nin yapısal özellikleri, fonksiyonları ve gelişim üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Anahtar kelimeler: *Platelet kaynaklı büyüme faktörü, Platelet, Gelişim*

The Effects of Platelet Derived Growth Factor upon the Structure, Functions and Growth

SUMMARY: Platelets in mammals and thrombocytes in avian are the blood cells, as both playing roles in the coagulation. Platelet derived growth factor, PDGF, as firstly expressed in the platelets, is a member of the family of growth factors. It has many functions such as cell proliferation, chemotaxis, tissue formation and wound healing in prenatal and postnatal periods. Therefore, the aim of this review was to evaluate the effects of PDGF upon the structural properties, functions and growth.

Key words: *Platelet derived growth factor, Platelet, Growth*

GİRİŞ

Kan pulcukları (platelet) ve trombositler pıhtı oluşumunda görev alan kan hücreleridir. Bu hücreleri aşağı sınıf omurgalılarda (sürüngenler, balıklar, kuşlar) tipik birer hücre olarak nitelendirmek mümkündür. Buna karşılık memelilerde bu oluşumlar çekirdek taşımayan sitoplazma parçacıkları halinde bulunurlar. Bu bakımdan da trombosit yerine daha çok kan pulcukları (platelet) diye isimlendirilirler (Sağlam ve ark., 2001). Travmalar ile damar endotelinin bütünlüğünü kaybettiği bölgelerde trombositler veya kan pulcukları önce kollagen ipliklere yapışır daha sonra birbirlerine tutunarak trombosit tıkaçını oluştururlar. Bu tıkaç etrafındaki plazmanın pıhtılaşması ile çeşitli aşamalardan geçerek çok daha

sağlam bir yapı olan trombusa dönüşür. Trombusun oluşum aşamalarında, trombositler uyarılmakta ve granüllerindeki maddeleri salgılamaktadırlar. Bu maddelerin bir çoğu (ADP, Ca, vb) diğer trombositlerin uyarılmasında görev yapmaktadırlar. Salınan maddelerin bazıları (tromboksan A₂, serotonin) zedelenmiş damarın kasılmasına aracılık ederken, trombosit faktör 3, faktör XIII ve fibrinojen gibi koagülasyon faktörleri de plazmanın pıhtılaşmasında görev almaktadırlar. Zedelenen damar duvarının iyileşmesinde, başlıca kan pulcuklarından salınan platelet kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor=PDGF) rol oynamaktadır (Vermylen ve ark., 1986).

Pıhtılaşmış kandan elde edilen serumda, kültür ortamında fibroblast ve

bağ doku hücrelerini çoğaltan bir maddenin varlığı bildirilmiştir. Sonraki çalışmalarda bu maddenin plateletler tarafından salındığı tespit edilmiş ve bundan dolayı bu maddeye platelet kaynaklı büyüme faktörü adı verilmiştir (Bowen-Pope ve ark., 1984). Büyüme faktörleri ailesinin bir üyesi olan PDGF, dört farklı gen tarafından kodlanan, dört farklı polipeptid zinciri içeren, 30 kDa ağırlığında bir proteindir. PDGF zincirleri homodimer ve heterodimer alt ünitelerden oluşmuş olup, PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB, PDGF-CC, PDGF-DD olmak üzere beş farklı izoformu bulunur. Klasik PDGF zincirleri, PDGF-A, PDGF-AB ve PDGF-B'dir. Yeni PDGF'ler, PDGF-C ve PDGF-D'dir (Fredriksson ve ark., 2004). Ailenin bu beş üyesi, PDGFR- α ve PDGFR- β olarak adlandırılan ve trozin kinaz aktivitesi gösteren iki farklı PDGF reseptörü tarafından bağlanır ve aktifleştirilir (Uutela, 2004). PDGF'lerin birinci kaynağı, trombositlerdeki α granülleridir. PDGF, monositler, aktive olmuş makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi farklı birçok hücre tarafından sentezlenir (Heldin ve Westermark, 1999).

1. PDGF İZOFORMLARI

1.1. PDGF-A

PDGF-A zincirini kodlayan gen, kromozom 7 üzerinde lokalize olmuştur (Bonthon ve ark., 1988). PDGF-A, 2,1 veya 2,4 kb uzunlukta mRNA üreten, 196 ve 211 aminoasit polipeptid zincirlerini kodlayan iki farklı uçları birbirine eklenmiş bir şekilde meydana gelir. PDGF-A zinciri farklı uçların birbirine eklenmesinin bir sonucu olarak kısa ve uzun olmak üzere iki farklı yapıda görülür (Rorsman ve ark., 1988). PDGF-A geni, 7 eksone sahiptir. Ekson 1, sinyal uçları kodlar. Ekson 2 ve 3, gelişim süresince haberci uçları taşırken, ekson 4 ve 5, olgun PDGF-A proteinlerinin çoğunu kodlar. Ekson 6, C-terminal ucu kodlar.

Ekson-7, temelde kodsuzdur, fakat 196 aminoasit için durdurucu koda sahiptir (Bonthon ve ark., 1988).

PDGF-A, fibroblastlar, astrositler, damar düz kas hücreleri, makrofajlar ve epitel hücreleri gibi birçok hücre tipi tarafından sentezlenir (Collins ve ark., 1987). Organlarda ise, kalp, pankreas ve iskelet kaslarında en yüksek değerlerde bulunur (Fredriksson ve ark., 2004).

1.2. PDGF-B

PDGF-B zincir gen üretimi kromozom 22 üzerinde lokalize olmuştur (Dalla-Favera ve ark., 1982). PDGF-B geni, 3,5 kb uzunlukta mRNA üretir ve 241 aminoasit uzunlukta bir protein zincir kodlar. Bu gen yapı olarak PDGF-A ile aynıdır. Fakat, ekson 2 ve 3'ün N-terminal ucu kodlanması ve ekson 7'nin tamamıyla kodsuz olması gibi bazı farklılıklar gösterir (Johnsson ve ark., 1984). PDGF-A ve PDGF-B hücrede endoplazmik retikulumda disülfid bağlı dimerlerde toplanır ve haberci moleküller gibi sentezlenir fakat aktifleşmezler (Hellstrom ve ark., 1999).

PDGF-B de PDGF-A gibi damar düz kas hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar gibi birçok hücre tarafından sentezlenir. Organlarda salınımı ise plasenta ve kalpte bildirilmiştir (Fredriksson ve ark., 2004).

1.3. PDGF-C ve PDGF-D

PDGF-C geni kromozom 4 ve PDGF-D geni kromozom 11 üzerinde lokalize olup (Uutela ve ark., 2001). PDGF-C ve PDGF-D genleri yaklaşık 200 kb uzunluğunda mRNA üreten ve 345 aminoasit uzunlukta bir protein zincir koduna sahip PDGF izoformlarıdır (Bonthon ve ark., 1988; Fredriksson ve ark., 2004).

PDGF-C ve PDGF-D'nin yapısındaki dimerler homodimerdir (Bork, 1991). 6 eksone sahip olan PDGF-C'de Ekson 1; sinyal ucu kodlar, ekson 2 ve 3; N-terminal CUB domain, Cır/cis, EGF-

benzeri protein, kemik morfogenez protein 1 kodlarken, ekson 4; PDGF-D'de esas bölge olarak adlandırılan alanı kodlar. Ekson 5 ve 6 ise PDGF-homolog bölgesini kodlamaktadır (Bonthron ve ark., 1988).

PDGF-C ve PDGF-D, PDGF ailesinin diğer üyelerinden farklı olarak N- ucunda CUB domain içerirler. Bu CUB domain, clr/clc, EGF benzeri protein ve kemik morfogenez protein 1'in buldukları alanlarda geniş bir protein değerine sahiptirler. Bunların protein-protein, protein-karbonhidrat işbirliğini sağladığına inanılmaktadır (Hetan ve Kazlauskas, 2008). PDGF-C, pankreas, kalp ve böbrek gibi birçok organ tarafından sentezlenir (Bonthron ve ark., 1988). PDGF-D, ise gelişim boyunca miyokardiyum, iskelet kası, epitel, kıkırdak ve kan damarlarında gözlenmiştir (Shinbrot ve ark., 1994).

2. PDGF RESEPTÖRLERİ

PDGF reseptörleri, PDGF'nin beş dimerik izoformunu bağlama ve aktive etme özelliğindeki hücre zarında yer alan glikoproteinlerdir. PDGFR- α ve PDGFR- β olmak üzere iki farklı PDGF reseptörü bulunur (Yarden ve ark., 1986).

2. 1. PDGFR- α

İnsan PDGFR- α geni, kromozom 4 üzerinde lokalize olmuştur (Bonthron ve ark., 1988). PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC gibi PDGF dimerlerini bağlar ve aktifleşmelerini sağlar (Shure ve ark., 1994). İnsan PDGFR- α , 1089 aminoasit içerir ve 170 kDa uzunluğa sahiptir (Heldin ve Westermark, 1999). PDGFR- α , mezenşim hücreleri tarafından salınır (Orr-Urtreger ve Lonai, 1992).

2. 2. PDGFR- β

İnsan PDGFR- β geni, kromozom 5 üzerinde lokalize olmuştur (Yarden ve ark., 1986). Bu reseptör sadece PDGF-BB ve PDGF-DD'yi bağlar ve

aktifleşmelerini sağlar. İnsan PDGFR- β , 110 aminoasit içerir ve 180 kDa moleküler uzunluğa sahiptir (Heldin ve Westermark, 1999). PDGFR- β , endotel hücreleri tarafından salınır (Hellstrom ve ark., 1999).

PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC ve PDGF-DD aynı zamanda heterodimerik PDGFR- $\alpha\beta$ tarafından da aktive edilebilirler. PDGFR- α gibi PDGFR- β 'da güçlü mitojenik sinyaller tarafından aktifleştirilir (Heldin ve Westermark, 1999)

3. PDGF SENTEZ VE SALINIMI

PDGF'nin hücrelerin çoğalmasında ve transformasyonunu sağladığı, apoptosisi düzenlediği ve doku yenilenmesi süresince fibroblastlar, kondrositler ve glia hücreleri gibi birçok hücre tarafından salındığı bildirilmiştir (Deuel, 1987). PDGF'nin bu hücrelerin yanı sıra trombositler başta olmak üzere makrofajlar, düz kas hücreleri, astrositler, endotel hücreleri, megakaryositler ve blastosist gibi embriyo hücreleri ile mesane kanseri, glioma, meme kanseri, lösemi, hepatoma ve kolon kanseri gibi çok sayıda tümör hücreleri tarafından da üretimi gerçekleşmektedir (Hellstrom ve ark., 1999).

PDGF'nin hem A- hem de B- zinciri NH₂ uçta ve B-zincirinde, COOH uçlarında proteolitik yolla haberci moleküller gibi sentezlenir (Östman ve ark., 1988). PDGF, birçok hücre tarafından salınabilir. Özellikle, düşük oksijen, trombin, çeşitli büyüme faktörleri, stokinlerin uyarılması, yara iyileşmesi gibi durumlarda sentezi artar. Fibroblastlar ve düz kas hücreleri hem PDGFR- α 'yı hem de PDGFR- β 'yı salan hücrelerdir. Damar ve bronşiyal düz kas hücreleri α -reseptör salınımını artırırlar. Östrojen tedavisinde, hem α -hem de β -reseptörü salınımı artar (Heldin ve Westermark, 1999).

4. PDGF'İN FİZYOLOJİK FONKSİYONLARI

PDGF, büyümeyi artırıcı, kemotaksis, dokuların şekillenmesi, yara iyileşmesi, anjiyogenezis ve iskelet kas rejenerasyonları gibi birçok önemli fonksiyonlara sahiptir. Bunun yanında, artrit, arthelerosclerosis, kemik iliği fibrozlarını içeren patolojik durumlarda PDGF'nin düzenleyici rolleri vardır (Heldin ve Westermark, 1999). PDGF, normal ve tümör hücrelerini parakrin veya otokrin yolla uyararak çoğalmalarını sağlar (Bowen-Pope ve ark., 1984).

Erken embriyonik dönemde, PDGF'ler mitojenler gibi iş yaparak farklılaşmamış mezenseşim hücrelerinin ve bazı progenitör hücrelerin çoğalmasını sağlarlar. Sonraki dönemlerde ise, doku şekillenmesi ve hücrelerin farklılaşmasında etkilidirler (Betsholtz ve ark., 2001). Örneğin, PDGF-A/PDGFR- α sinyali akciğer, deri, barsaklar, kıl folikülleri, testis ve böbreklerde intersitisyel hücre çoğalmasında önemli role sahiptir. PDGF-B/PDGFR- β sinyali, perivasküler hücrelerin bir araya gelmesinde önemli rol oynar. Örneğin, böbrekte filtrasyon ünitesinin oluşmasında, glomerüler kapillarların gelişimi PDGFR- β pozitif mezenseşimal hücrelere bağlıdır. Ayrıca PDGFR- β bütün kasların gelişiminden de sorumludur (Boström ve ark., 1996).

5. PDGF'İN GELİŞİM ÜZERİNE ETKİLERİ

PDGF ve PDGF reseptörleri, memelilerde ve diğer vertebralılarda (zebra balığı, kurbağa, tavuk) ve hatta intervertebralılarda da (sinek) var olduğu saptanmıştır. PDGF, embriyonik gelişim üzerinde önemli rollere sahiptir. *Drosophila melanogaster* ve farelerde yapılan çalışmalarda PDGF-A, PDGF-B ve PDGFR- α , testislerin sertoli hücrelerinden salınır. PDGF-C ve PDGFR- α , mezonefroz/gonad sınırından salınmaktadır. PDGFR- α hem fetal hem de yetişkin leydig hücrelerinin ve intersitisyel hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını

sağlar (Brennan ve ark., 2003 ; Hoch ve Soriano, 2003). Peritübüler miyeloid hücreleri ile mezenseşim hücreleri tarafından salınan PDGFR- α ve PDGFR- β , parankimin stimülasyonunda önemli rollere sahiptirler (Fredriksson ve ark., 2004).

Memeli akciğerinde PDGF-A/PDGFR- α , alveollerin şekillenmesinde ve alveogenез boyunca matriksin oluşmasında rol oynar. PDGF-A salınımı inhibe edilmiş farelerde akciğer alveolü gelişiminde defektler meydana gelmesine bağlı olarak yaklaşık üç haftalık farelerin öldüğü görülmüştür (Boström ve ark., 1996). Barsakların gelişimi boyunca, barsak epitelleri tarafından salınan PDGF-A, yetersizliği durumunda barsaklarda villusların azalmasına neden olur (Karlsson ve ark., 2000). Ayrıca, PDGFR- α barsak villus sayısının şekillenmesi süresince gereklidir (Hoch ve Soriano, 2003). PDGF- α reseptörünün eksikliği sonucu yetersiz miyotom şekillenmesi ve cranial şekil bozuklukları meydana gelmekte ve bu reseptörün neden olduğu defektler PDGF-A'nın neden olduğu defektlerden daha ciddidir (Heldin ve Westermark, 1999). *Xenopus* embriyoları negatif α -reseptör mRNA ile enjekte edildiğinde bölünme durur ve embriyonik dönem ölümle sonuçlanır (Ataliotis ve ark., 1995). Gelişim boyunca, PDGF-B veya PDGF- β 'si inhibe edilmiş örneklerde aynı etki görülmüştür. Bu örneklerde kardiyovasküler defektlerden dolayı gebeliğin ileri dönemlerinde kanamaların artmasına bağlı ölümler gözlenmiştir (Bonthron ve ark., 1988).

Kanatlı trombositleri fonksiyon olarak memeli plateletleriyle homologtur. PDGF, tavuk ve rodentlerde embriyonik gelişim sırasında hücre büyümesini ve kemotaksisi düzenler. Tavuklarda, PDGF reseptörlerinin kol, bacak ve göz merceğinde gelişim boyunca salınımının gerçekleştiği bildirilmiştir (Horiuchi ve ark., 2001a). Tavuk trombositleri, memeli platelet proteinlerinin çeşitli

analoglarını kodlayan mRNA'ları içerir. Tavuk trombositlerinde PDGF kodlayan mRNA'ların olup olmadığıyla ilgili yapılan çalışmada tavuk PDGF-B mRNA'sı eksprese edilmiştir (Horiuchi ve ark., 2001a). PDGF-A mRNA'larının geçici olarak tavuk trombositlerinden salındığı ve bunların memeli plateletlerden salınanlar ile aynı mRNA'ya sahip olduğu ortaya konulmuştur (Horiuchi ve ark., 2001b).

Sonuç olarak, beş izomerik formu bulunan PDGF, PDGFR- α ve PDGFR- β tarafından bağlanır ve aktive edilir. PDGF ilk olarak plateletlerin α granüllerinden izole edilmiştir. Günümüzde ise, fibroblastlar, kondrositler, glia hücreleri, makrofajlar, düz kas hücreleri, astrositler, endotel hücreleri, megakaryositler, blastosit gibi hücrelerin yanı sıra, mesane kanseri, glioma, meme kanseri, lösemi, hepatoma, kolon kanseri gibi hücrelerde de varlığı saptanmıştır. PDGF, embriyonik ve yetişkin dönemde hücre proliferasyonu ve farklılaşması, kemotaksis ve apoptosisi düzenleme gibi önemli fonksiyonlar üstlenmesi bakımından oldukça önem kazanmış bir büyüme faktörüdür.

KAYNAKLAR

- Ataliotis P., Symes K., Chou MM., Ho L., Mercola M., 1995. PDGF Signalling is Required for Gastrulation of Xenopus Leavis. *Dev.*, 121, 3099-110.
- Betsholtz C., Karlsson L., Lindahl P., 2001. Developmental Roles of Platelet-Derived Growth Factors. *Cell. Dev. Bio.*, 23, 494-507.
- Brennan, J., Tilmann, C., Capel, B., 2003. PDGFR- α Mediates Testis Cord Organization and Fetal Leydig Cell Development in the XY Gonad. *Gen. Dev.*, 17, 800-810.
- Bonthron DT., Morton CC., Orkin S.H., Collins T., 1988. Platelet-Derived Growth Factor A chain: Gene Structure, Chromosomal Location and Basis for Alternative mRNA Splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85, 1492-6.
- Bork P., 1991. Complement Components C1r/C1s, Bone Morphogenic Protein I and Xenopus leavis Developmentally Regulated Protein UVS.2 Share Common Repeats. *FEBS Lett.*, 282, 9-12.
- Boström H., Willetts K., Pekny M., Leveen P., Lindahl P., Hedstrand H., Pekna M., Hellström M., Gebre-Medhin S., Schalling M., Nilsson M., Kurland S., Örnell J., Heath JK., Betsholtz C., 1996. PDGF-A Signalling is a Critical Event in Lung Alveolar Myofibroblast Development and Alveogenesis. *Cell. Pres.*, 85, 863-73.
- Bowen-Pope DF., Malpass TW., Foster DM., Ross R., 1984. Platelet-Derived Growth Factor in Vivo: Levels Activity and Rate of Clearance. *Blood.* 64, 458-69.
- Collins T., Pober JS., Gimbrone MA., Hammacher A., Betsholtz C., Westermarck B., Heldin CH., 1987. Cultured Human Cells Express Platelet-Derived Growth Factor A Chain. *Am. J. Pathol.*, 126, 7-12.
- Dalla-Favera R., Gallo RC., Giallongo A., Croce CM., 1982. Chromosomal Localization of the Human Homolog (c-sis) of the Simian Sarcoma Virus. *Onc. Gen. Sci.*, 218, 686-8.
- Deuel TF., 1987. Polypeptide Growth Factors: Roles in Normal and Abnormal Cell Growth. *Ann. Rev. Cel. Bio.*, 3, 443-492.
- Fredriksson L., Li H., Eriksson U., 2004. The PDGF Family: Four Gene Products Form Five Dimeric Isoforms. *Box.* 240:197-204.
- Heldin CH., Westermarck B., 1999. Mechanism of Action and in Vivo Role of Platelet-Derived Growth Factor. *Phs. Rev.*, 79, 1283-1316.
- Hellstrom M., Kahen M., Lindahl P., Abramsson A., Betshoholtz C., 1999. Role of PDGF-B and PDGFR- β in Recruitment of Vascular Smooth Muscle Cell and Pericytes During Embryonic Blood Vessel Formation in the Mouse. *Dev.*, 126, 304.

- Hetan L., Kazlauskas A., 2008. Focus on molecules: Platelet-Derived Growth Factor C. *Geog. Nature*, 86, 711-712.
- Hoch RV., Soriano P., 2003. Roles of PDGF in Animal Development. *Dev.*, 130, 4769-4784.
- Horiuchi H., Inoue T., Furusawa S., Matsuda H., 2001a. Cloning and Characterization of a Chicken Platelet-Derived Growth Factor B-Chain cDNA. *Bio. Sci.*, 26, 739-8528.
- Horiuchi H., Inoue T., Furusawa S., Matsuda H., 2001b. Characterization and Expression of Three Forms of cDNA Encoding Chicken Platelet-Derived Growth Factor-A Chain. *Bio. Sci.*, 272, 739-8528.
- Johnsson A., Heldin CH., Westeson A., Westermarck B., Deuel TF., Huang J. S., Seeburg PH., Gray A., Ullrich A., Scrace G., 1984. The c-sis Gene Encodes a Precursor of the B Chain of Platelet-Derived Growth Factor. *Emb.*, 3, 921-8.
- Karlsson L., Lindahl P., Health JK., Betsholtz C., 2000. Abnormal Gastrointestinal Development in PDGF-a and PDGFR-alpha Deficient Mice Implicates a Novel Mecenchymal Structure with Putative Instructive Properties in Villus Morphogenesis. *Dev.*, 127, 3457-66.
- Östman A., Rall L., Hammacher A., Wormstead MA., Valenzuela D., Betsholtz C., Westermarck B., Heldin CH., 1988. Synthesis and Assembly of a Functionally Active Recombinant Platelet-Derived Growth Factor AB Heterodimer. *J. Biol. Chem.*, 263, 16202-16208.
- Orr-Urtreger A., Lonai P., 1992. Platelet-Derived Growth Factor-A and Its Receptor are Expressed in Seperate but Adjacent Cell Layers of the Mouse Embryo. *Dev.*, 115, 1045-58.
- Rorsman F., Bywater M., Knott TJ., Scott J., Betsholtz C., 1988. Structural Characterization of Human Platelet-Derived Growth Factor A-Chain cDNA and Gene Alternative Exon Usage Two Different Precursor Protein. *Mol. Cel. Bio.*, 8, 571-577.
- Sağlam M., Aşti NR., Özer A., 2001. Genel histoloji. 6. Baskı, Yorum mat., s: 231-232. Ankara.
- Shinbrot E., Peters KG., Williams LT., 1994. Expression of the Platelet-Derived Growth Factor B Receptor During Organogenesis and Tissue Differentiation in the Mouse Embryo. *Dev. Dyn.*, 199, 169-75.
- Shure, D., Senior RM., Griffin GL., Deuel TF., 1994. PDGF-AA Homodimers are Potent Chemoattractants for Fibroblasts and Neutrophils, and for Monocytes Activated By Lymphocytes or Cytokines. *Biochem. Biophys. Res.*, 186, 1510-4.
- Uutela M., Lauren J., Bergsten E., Li X., Horelli-Kuitunen N., Ericsson U., 2001. Chromosomal Location, Exon Structure and Vascular Expression Patterns of the Human PDGF-C and PDGF-D Genes. *Circula.*, 103, 2242-7.
- Uutela M., 2004. PDGF-D, A Novel Member of the Platelet-Derived Growth Factor Family. *Mol. Can. Bio.*, 272, 5723-5741.
- Vermlyen J., Verstraetr M., Fuster V., 1986. Roles of Platelet Activation and Fibrin Formation in Thrombogenesis. *JACC.*, 8, 2B-9B.
- Yarden Y., Escobedo JA., Kuang WJ., Yang-feng TL., Daniel TO., Tremble PM., Chen EY., Ando ME., Harkins RN., Francke U., 1986. Structure of the Receptor for Platelet-Derived Growth Factor Helps Define a Family of Closely Related Growth Factor Receptor. *Nature*, 323, 226-32.

✉ **Yazışma Adresi**

Yrd. Doç. Dr. Ebru KARADAĞ SARI
Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji ABD., 36100, Paşaçayırı/Kars
E-posta: ekaradag84@hotmail.com