



**Pigment Epitel Kaynaklı Faktör (PEDF):
Çok Yönlü ve Fonksiyonlu
Yeni Bir Terapötik Ajan**

**Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF): A Multifaceted and
Functional New Therapeutic Agent**

Burcu Yener İlçe

Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Tandoğan, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Pigment epithelium-derived factor, a noninhibitory member of the serine protease inhibitor (serpin) family, is a naturally-occurring protein. The gene encoding human pigment epithelium-derived factor was localized to 17th chromosome and is around 16 kb. Mature gene product is 50 kDa and secreted as a soluble monomeric glycoprotein. Current studies show that pigment epithelium-derived factor is not only found in retinal pigment epithelium cells, but also widely expressed throughout the human body and in the tissues of almost all mammals. Pigment epithelium-derived factor was first discovered as a neurotrophic factor, an inducer of retinoblastoma cell differentiation, secreted by retinal pigment epithelial cells. Later, multiple and varied biological activities of pigment epithelium-derived factor have been found. The unique medicinal properties of this interesting protein are; anti-angiogenesis, anti-proliferative, tumor cell differentiation, anti-oxidant, and neuroprotective effects. Due to all these effects, recently pigment epithelium-derived factor has become the focus of attention of research topics. Today, studies focus on pigment epithelium-derived factor's indirect (anti-angiogenesis) and direct antitumor effects (inhibiting cell division, tumor invasion and metastasis, promoting tumor cell apoptosis and differentiation). Thus, it is an emerging anti-tumor agent that may be able to target tumor cells and may be used instead of conventional chemotherapy in the future. In this review; briefly the structure and functions of pigment epithelium-derived factor, and the mechanisms in which pigment epithelium-derived factor plays an active role will be discussed.

Key words: Pigment epithelium-derived factor (PEDF), anti-angiogenesis



ÖZET

Pigment epitel kaynaklı faktör, non-inhibitör serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup doğal oluşan bir proteindir. İnsan pigment epitel kaynaklı faktör geni 17. kromozom üzerinde lokalize olmuş ~yaklaşık 16 kb uzunluğunda bir gendir. Olgun gen ürünü çoğunlukla 50 kDa ağırlığında çözünür monomerik bir glikoprotein olarak salınmaktadır. Mevcut çalışmalar pigment epitel kaynaklı faktörünün sadece gözdeki retinal pigment epitel hücrelerinde değil, insan vücudunda ve hemen hemen tüm memeli dokularında da ifade olduğunu göstermektedir. Pigment epitel kaynaklı faktör ilk defa retinal pigment epitelyal hücrelerinden salınan, retinoblastoma hücrelerinin farklılaşmasını indükleyen nörotrofik bir faktör olarak keşfedilmiştir. Fakat sonraları pigment epitel kaynaklı faktörünün çok sayıda ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Bu ilginç proteinin antianjiyogenez, antiproliferatif, tümör hücre farklılaşması, anti-oksidan ve nöroprotektif etkileri gibi eşsiz tıbbi özellikleri vardır. Tüm bu etkiler, son zamanlarda pigment epitel kaynaklı faktörünü araştırma konularının ilgi odağı haline getirmiştir. Bugünlerde çalışmalar pigment epitel kaynaklı faktörünün dolaylı (anti-anjiyogenez) ve direk anti-tümör etkileri (hücre bölünmesinin, tümör invazyonunun ve metastazın inhibisyonu, tümör hücre apoptoz ve farklılaşmasını teşviki gibi) üzerine yoğunlaşmıştır. Bu nedenle pigment epitel kaynaklı faktör, tümör hücrelerini hedef alabilen ve gelecekte geleneksel kemoterapinin yerine kullanılabilir umut vaat eden bir anti-tümör ajanı olarak görülmektedir. Bu derlemede; Pigment epitel kaynaklı faktörünün yapısı ve fonksiyonlarından kısaca bahsedilerek, etkin rol oynadığı mekanizmalara değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF), anti-anjiyogenez

Giriş

Pigment epitel kaynaklı faktör (PEDF; *SERPINF1* tarafından kodlanmaktadır) birçok biyolojik fonksiyonu olan bir serpindir. PEDF ile ilgili araştırmalar 1990'lı yıllarda, onun retinoblastom hücreleri için bir farklılaşma faktörünün olduğunu keşfiyle başlamıştır. PEDF proteini adını aldığı retinal pigment epitel hücrelerinin kültüre edildiği hücre kültürü besiyerinden ilk defa 1989 yılında izole edilmiştir¹. Bu besiyerinin, Y-79 retinoblastom hücrelerindeki sınırsız hücre bölünmesini ve büyümesini durduğu bulunmuş, dahası hücrelerin %90'ının olgun nöronların hem morfolojik hem de biyokimyasal karakteristiklerini kazandığı gözlenmiştir. Bu besiyerinden Y-79 hücrelerinde bu etkilere neden olan elektroforetik ve kromatografik çalışmalarla 50 kDa'luk bir protein izole edilmiştir.

Mevcut çalışmalar PEDF'nin sadece gözdeki retinal pigment epitel hücrelerinde değil hemen hemen tüm memeli ve kuşların dokularında da ifade olduğunu ve çok sayıda önemli işlevlere sahip olduğunu göstermektedir^{2,3}. Bunlar arasında; embryo ve tümör hücreleri üzerindeki

farklılaşma etkisi, olgun nöron ve diğer sinir dokusu hücreleri üzerindeki koruyucu etkisi, antianjiyogenik ve antiproliferatif etkileri sayılabilir. Tüm bu etkiler, son zamanlarda PEDF'yi araştırma konularının ilgi odağı haline getirmiştir. Bu derlemede de; PEDF'nin yapısı ve fonksiyonlarından kısaca bahsedilerek, etkin rol oynadığı mekanizmalara değinilecektir.

Biyokimyası

50 kDa'luk bir glikoprotein olan PEDF, serin proteaz inhibitörlerinin de dahil olduğu serpin süperalesinin bir üyesidir. İnsan PEDF'sinin üç boyutlu yapısı X-ışını kristallografisi yolu ile saptanmış ve buradan elde edilen sonuçlarla proteinin, serpin benzeri bir katlanma yaptığı gösterilmiştir. Bu üç boyutlu yapının serpin ailesi üyeleri için ortak olduğu, PEDF'nin de yapısal ve dizi bakımından serpin ailesindeki diğer üyelere homolojisi olduğu gösterilmiştir⁴.

Serpinler C-uç bölgelerinde, hedef enzim tarafından kesilen özgül bir peptid bağına sahip reaktif merkez ilmiği içerirler. PEDF'te bu reaktif merkez ilmiğinde bulunan amino asitler değişime uğradığından anti-proteolitik aktivite göstermezler⁵. Bu sebeple PEDF, non-inhibitör serpinlerin alt grubunun bir üyesidir ve bu alt gruptaki serpinlerin proteaz inhibitör aktivitesini kaybetmiş olsalar bile evrim sırasında ek özellikler kazandığı düşünülmektedir.

İnsan PEDF geni~yaklaşık 16 kb uzunluğunda olup kromozom 17p13 üzerinde lokalize olmuştur⁶. Bu gen bölgesi, amino terminal sekresyon sinyal peptidi, N-glikolizasyon bölgesi ve serpin imzasını taşıyan diziyi içeren 418 amino asitlik bir polipeptidi kodlamaktadır⁷. Çoğu hücre, PEDF transkriptlerini eksprese etmektedir ve olgun gen ürünü çoğunlukla 50 kDa ağırlığında çözünür monomerik bir glikoprotein olarak salınmaktadır. PEDF'nin biyolojik aktivitesinin hücre yüzey reseptörleri (PEDFR, laminin reseptörü, F1 ATPaz/sentaz ve LRP6) ile etkileşimlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. PEDF reseptörlerinin dışında ayrıca hücre dışı matriks (ECM) komponentleri olan heparin, heparan sülfat, hyaluronan ve kollajene de bağlanma afinitesi göstermektedir⁸.

Mutasyon çalışmaları asidik amino asitlerin (Asp255, Asp257, and Asp299) kollajen bağlamada, bazik amino asitlerin ise (Arg145, Lys146 and Arg148) heparin bağlamada önemli olduğunu göstermiştir. İnsan PEDF'sinin kristal yapısının haritalanmasından kollajen ve heparin bağlayan bölgelerinin karşı karşıya olduğu anlaşılmıştır. Bu sayede PEDF, ECM bileşenleri için çift bağlama kapasitesine sahip olur. PEDF'deki ECM-bağlama bölgelerinin bu eşsiz dağılımı, PEDF fonksiyonlarının ECM etkileşimleri ile kooperatif bir şekilde düzenleniyor

olduğunu göstermektedir⁹. Kollajene bağlanmış negatif yüklü asidik PEDF, nörotrofik aktivitesinden yoksundur ama anti-anjiyogenik özellik kazanmıştır¹⁰. PEDF tarafından tetiklenen çeşitli moleküler ve hücresele olaylar, farklı sinyallerin ortaya çıkmasını sağlayan farklı PEDF reseptörlerinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PEDF'nin Ser24, Ser114 ve Ser227'de fosforilasyon bölgeleri tanımlanmış ve PEDF'nin değişken fosforilasyon durumlarının farklı derecelerde antianjiyogenik ve nörotrofik aktivitesini indüklediği gösterilmiştir⁴.

Filleur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PEDF'nin 34 amino asitlik (24-57. rezidüleri) ve 44 amino asitlik (58-101. rezidüleri) 2 fonksiyonel epitopunu tanımlamışlardır¹¹. 44-mer'lik peptidin nörotrofik fonksiyon ve vasküler sızıntıyı engelleme özelliği gösterdiği ve bunu PEDF'nin putatif 80 kDa'luk reseptörü (PEDF-R_N) ile etkileşerek gerçekleştirdiği Y-79 hücreleri, serebellar ve motor nöronları ile nöral retina üzerinde belirlenmiştir¹²⁻¹⁴. 34-mer'lik peptit ise endotel hücre üzerinde tanımlanmış olan muhtemelen farklı bir reseptör aracılığı ile (PEDF-R_A) apoptozu uyardığı, endotel hücre migrasyonunu ve korneyal anjiyogenezi bloke ettiği fakat Y-79 farklılaşmasını indüklemeye başarısız olduğu gösterilmiştir¹¹. Mirochnik ve ark.ları ise 34-mer'den türetilen 18-mer'lik daha küçük bir peptidi (P18) tanımlamışlar ve bu peptidin 34-mer'den daha etkin bir şekilde anjiyogenezi bloke ettiğini, orta agresif prostat kanseri ile çok agresif renal hücre karsinomu büyümesinin inhibisyonunu sağladığını göstermişlerdir¹⁵.

Tıbbi Özellikleri

Anit-Anjiyogenez Etkisi

Dawson ve arkadaşları PEDF'nin kuvvetli bir anjiyogenez inhibitörü ve anjiyogenik cevapların ana düzenleyicisi olduğunu ilk defa gözde keşfetmişlerdir¹⁶. Bu çalışmada, fizyolojik koşullarda gözün kanlanmadan görüş fonksiyonunu sağlamanın PEDF'nin önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu kapsamda yapılan diğer çalışmalarda da PEDF'nin gözdeki konsantrasyonu ile oküler anjiyogenez oluşumunun ters ilişkili olduğu ve PEDF'nin aşırı ifadenmesinin veya göze lokal protein olarak (PEDF) uygulanmasının oküler neovaskülarizasyon oluşumunu engellediğini göstermişlerdir¹⁷⁻¹⁹. Tüm bu bulgular, PEDF'nin endojen bir anjiyogenez inhibitörü olduğunu ve gözü koruduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Daha da önemlisi PEDF'nin, daha önceden endojen anti-anjiyogenez özelliği tanımlanmış olan thrombospondin, angiostatin veya endostatin gibi diğer inhibitörlerden de daha kuvvetli

olduğu Dawson ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. PEDF'nin bu özellikleri onu, ilaç geliştirilmesinde mükemmel bir aday haline getirmiştir.

Endojen anjiyogenez inhibitörlerinin, anti-vasküler aktivitesi altında yatan temel mekanizmalardan biri, yeni oluşan damarlardaki endotelial hücrelerin apoptozunu seçici bir şekilde uyarabilmesidir²⁰. PEDF'nin anti-anjiyogenik aktivitesi daha çok oküler vaskülarizasyonda çalışılmış olsa da; karaciğer, testis, yumurtalık, plasenta, beyin, pankreas ve böbrek gibi birkaç diğer organ ve dokularda da saptanması ile araştırmacıları PEDF'nin anti-anjiyogenik özelliklerinin keşfedilmesine yönlendirmiştir. PEDF ifadesi ile tümör oluşumu arasındaki bağlantı birçok kanser tipi için incelenmiş ve PEDF'nin düşük ifade edildiği prostat kanserinde²¹, pankreas kanserinde²², nöroblastomada²³ ve gliomalarda²⁴ metastaz sıklığında ve kötü prognozda artışın birbiri ile korele olduğu, PEDF'nin fazla ifade edildiği pankreatik adenokarsinoma²⁵ ve melanoma hücre hatları²⁶ ile yapılan deney düzeneklerinde ise tümör mikrodamar yoğunluğunda azalma olduğu ortaya konmuştur. Bu ilişkiler göz önüne alındığında, PEDF'nin bir anti-anjiyogenik faktör ve / veya doğrudan bir tümör baskılayıcı olarak kanserin ilerlemesini durdurabilen bir faktör olduğu anlaşılmıştır.

Anti-Proliferatif Etkisi

PEDF'nin göstermiş olduğu anti-tümör aktivitesinin güçlü anti-anjiyogenez olmasının bir sonucu olduğu düşünülmesine rağmen, yeni çalışmalar, PEDF'nin aynı zamanda direk olarak tümör hücre apoptozunu indükleme yeteneğine de sahip olduğunu göstermiştir. Bu apoptotik aktivitenin PEDF proteininin üzerinde bulunan farklı bir fonksiyonel epitoptan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir¹¹.

Filleur ve arkadaşları 34 mer'lik peptit dizisinin *in vitro* koşullarda prostat tümör proliferasyonunu azalttığını gösterirken, aynı etkiyi 44 mer'lik peptit için gözlemleyememişlerdir. Daha önceden belirtildiği gibi, PEDF anti-anjiyogenik aktivitesini kısmen endotel hücre ölümünü indükleyerek göstermektedir ve Volpert ve arkadaşları PEDF'nin bu etkisini Fas/FasL ölüm yolunun aktivasyonu ile sağlandığını göstermişlerdir²⁰. Benzer şekilde Takenaka ve arkadaşları ile Abe ve arkadaşları sırasıyla insan osteosarkoma ve melanoma hücre hatlarında *in vitro* PEDF uygulamasının önemli derecede hücre apoptozuna neden olduğunu ve bu durumun Fas-FasL sinyal yolağı üzerinden gerçekleşen endotel hücre apoptozunu sağlayan aynı mekanizma ile gerçekleştiğini, anti-FasL antikor uygulaması ile durumun tersine çevrilebildiğini göstererek ortaya koymuşlardır^{27,28}.

Tümör Diferansiyasyon ve Nörotrofik Etkisi

PEDF'nin en az bilinen anti-tümör etkisi, onun tümör hücre farklılaşmasını teşvik ederek yarattığı anti-tümör etkisidir. Yukarıda bahsedildiği üzere, Filleur ve arkadaşları, prostat kanserinde PEDF'nin antianjiyogenik ve hücre farklılaşması özelliklerini 2 fonksiyonel epitop üzerinden sağladığını göstermişlerdir. 44-mer'lik peptit, prostat epitelinden nöroendokrin fenotipini indükleyerek nörona özgü belirteçlerin ve salınan nöropeptitlerin seviyesinde artışa neden olur¹¹.

Crawford ve arkadaşları az diferansiye olmuş nöroblastoma hücrelerinin düşük seviyelerde PEDF'yi ifade ettiğini göstermişlerdir²³. Ancak; çoğu zaman tümör hücresi popülasyonu içerisinde karıştırılan Schwann hücrelerinin ise, yüksek seviyelerde PEDF ifade ettiği ve *in-vitro*'da tümör hücresi farklılaşmasını indükleyebildikleri aynı çalışmada gösterilmiştir. Dahası, bu farklılaşmanın *in vitro* ve *in vivo*'da rPEDF ile de stimüle edilebildiği, nöroblastoma hücrelerinin daha az malignant görünüme sebep olacak şekilde bir morfolojide değişimine ve nöral hücre farklılaşmasının markeri olan nörofilamentinin güçlü bir şekilde immünohistokimyasal olarak boyanmasına neden olduğu da gözlenmiştir. Diferansiyasyonun derecesi çoğunlukla tümörün derecesini de belirlediğinden önemli bir prognostik marker olarak değerlendirilmektedir. Çeşitli tümörlerde zayıf prognozla ve metastazın gelişmesi ile ilişkili olan PEDF'nin düşük ifadesinin, kısmen neoplastik hücrelerin farklılaşma derecesi ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir²³. Daha yakın zamanda, PEDF'nin meme kanserinin beyine metastazının proliferasyonunu ve sayısını inhibe ettiği ve eş zamanlı olarak metastaza yakın nöronları hücre ölümünden koruduğu ortaya konmuştur²⁹. Farklılaşma ne kadar artarsa olgun hücreler çoğunlukla daha yavaş büyüme kinetiği sergiledikleri için, diferansiyasyon derecesi genellikle proliferasyon oranı ile ters ilişkilidir. Dolayısıyla, PEDF'nin hücre proliferasyonunu azaltabiliyor olması ve hücre diferansiyasyonunu tetikleyebilmesi birbirleriyle yakından ilgili olabilir. Ancak, bu hipotezleri test edebilmek için bu alanda daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Nöroprotektif Etkisi

PEDF'nin iskemik nöronlardaki hasarı ve basınç kaynaklı iskemi modelinde tüm retina katmanlarının apoptozisini azalttığı ortaya konmuştur³⁰⁻³². PEDF, basınç kaynaklı retina hasarında retinal ganglion hücrelerinin hayatta kalışını % 45-50 oranlarında artırır ve Müller hücrelerini korur³³. PEDF antikörleri ile yapılan ko-kültür deneylerinde PEDF'nin hipoksi

kaynaklı hasarı ve retinal ganglion hücre kaybını azaltan ana faktör olarak retinal glialardan (Müller hücreleri) salındığı gösterilmiştir³⁴. PEDF aynı zamanda, glokomdaki retina hasarı gibi sinir patolojilerine neden olan glutamat tarafından fazla uyarılma sonucu oluşan hasardan nöronal hücreleri korur³⁵. Aksotomi modelinde lokal PEDF uygulaması, motor nöron apoptozunu >%50 azaltırken kalanların da atrofisini engelleyerek mekanik hasardan kaynaklanan nöronal dejenerasyona karşı koruma da sağlamaktadır³⁶.

Nöronlar, hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen ürünlerinden (ROS) kaynaklanan oksidatif stres yüzünden ölmektedirler. Parlak ışığa maruziyet H_2O_2 'nin gözde toksisite eşiğinin üzerinde oluşmasına neden olmaktadır. PEDF; nöronları oksidatif stresten ve fotoreseptörleri de parlak ışığa maruziyetten kaynaklı oluşan peroksitten büyüme faktörleri (bFGF, BDNF, CTNF) kadar etkili bir şekilde korumaktadır³⁷.

Antioksidan Etkisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun verilerine göre 2014 yılında dünya nüfusunun % 8,3'ünde diyabet görüldüğü³⁸ ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 verilerine göre de 20 yılı aşkın süredir diyabeti olanların %75'inden fazlasında diyabetik retinopatinin (DR) farklı formlarının geliştiği bildirilmiştir³⁹. Diyabetik retinopati, diyabetes mellitusu olan bir bireyde retinal mikrovasküler lezyonların varlığı olarak tanımlanabilir. DR, körlüğün en yaygın sebebidir. Retinopati, kan damarlarında artmış proliferasyon, mikroanevrizma oluşumu, vasküler oklüzyon, hemoraji ve infarktlarla karakterize bir tablodur⁴⁰. DR'de gözlenen en erken patolojik değişiklik iç kan retina bariyerinde yer alan ve vasküler stabiliteyi sağlayan perisit hücrelerinin kaybıdır. Perisitlerin ileri glikozillenmiş son ürün (advanced glycation end-products, AGE) reseptörleri mevcuttur, dolayısıyla hiperglisemik ortamdan etkilenirler⁴¹. Retinal hücrelerin AGE'ye maruziyeti potent bir mitojen olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) gen ekspresyonunu artırır. Artan VEGF düzeyleri ise anjiyogenez ve neovaskülerizasyonu uyarır⁴⁰.

Kanda yüksek seyreden şeker düzeyleri sonucu oluşan ileri glikasyon son ürünlerinin ayrıca, endoteliumda nitrik oksit aktivitesini bloke ederek ROS üretimine neden olduğu gösterilmiştir⁴². PEDF'nin kültüre edilmiş retinal perisitlerde, AGE'nin sebep olduğu ROS oluşumunu inhibe ettiği ve devamında da perisit apoptozisini azaltarak anti-oksidatif etki gösterdiği tespit edilmiştir^{43,44}. Aynı hücreler kullanılarak, yüksek glukoz/ H_2O_2 koşulları ile diyabetik retinopati modeli oluşturulduğunda da PEDF'nin perisit apoptozunu önlediği

gösterilmiştir. Ayrıca PEDF, anti-oksidatif özelliği sayesinde perisit-endoel hücre etkileşiminin bozulmasına neden olan anjiyopietin-2/anjiyopietin-1 mRNA seviyesindeki artışı engellemektedir⁴⁵. PEDF'nin HUVEC hücrelerinde, anjiyotensinll redoks duyarlı transkripsiyon faktörü olan NF-κB'nin aktivasyonunu önemli ölçüde uyarabildiği ve bu uyarımın da monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)'in ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir. Vasküler inflamasyon ve aterosklerozun güçlü belirteçlerinden olan bu iki protein de (anjiyotensinll ve MCP-1) PEDF'nin NADPH-oksidaz aracılı ROS üretimini bloke etmesi sayesinde inhibe edilebilmektedirler⁴⁶. Yapılmış olan başka bir *in vitro* çalışmada da PEDF uygulamasından sonra RAGE gen ekspresyonunun diyabet modeli oluşturulmuş veya AGE ile muamele edilmiş ratlarda, süperoksit kaynaklı NF-κB aktivasyonunun bloke edilmesiyle baskılandığı belirtilmiştir⁴⁷. AGE'lerin, reseptörleri (RAGE) ile etkileştiğinde ROS üretimine ve akabinde NF-κB aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Dahası, AGE'ler intraselüler ROS üretimini teşvik ederek RAGE'lerin mRNA seviyelerini arttırmaktadırlar⁴⁸.

Sonuç

PEDF birkaç yıldır araştırmaların yoğun konusu olan ve her yıl ilgili çalışmaların arttığı endojen olarak üretilen çok işlevli bir proteindir. Bu proteinin, insanlar da dahil olmak üzere, çeşitli ökaryotik organizmaların hücre ve dokularındaki farklı süreçleri düzenlediği gösterilmiştir. Hücrenin metabolik yollarında da bazı olası fonksiyonları henüz tespit edilememesine rağmen PEDF, üst düzey hücre içi etkileşimler için önemli bir bileşendir. PEDF'nin anti-tümör, anti-anjiyogenik ve anti-metastatik fonksiyonları, klinikte PEDF tedavisi uygulamasının potansiyelini ortaya koyduğu için, kanser tedavisinde verimli, güvenli ve uygun maliyetli dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinde PEDF kullanımı öncelikli araştırma alanlarını oluşturmaktadır. Bu nedenle, PEDF umut vadeden yeni bir anti-tümör ajanı olarak ortaya çıkmış ve ileride kansere karşı mücadelede değerli bir araç haline geleceği öngörülmektedir. Ayrıca, PEDF'nin diğer fonksiyonları da sadece temel bilimsel araştırmalar açısından değil, aynı zamanda optik ve sinir sisteminde oluşan nörodejeneratif hasarlar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde bu proteinin kullanımı açısından da çok ümit vericidir. Ancak, PEDF'nin gösterdiği bu farklı biyolojik etkilerin hangi mekanizma ve etkileşimlerle oluştuğu yapılacak olan daha ileri çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Steele FR, Chader GJ, Johnson LV, Tombran-Tink J. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90:1526–30.
2. Fernandez-Garcia NI, Volpert OV, Jimenez B. Pigment epithelium-derived factor as a multifunctional antitumor factor. *J Mol Med Berl.* 2007;85:15–22.
3. Tombran-Tink J, Shivaram SM, Chader GJ, Johnson LV, Bok D. Expression, secretion, and age-related downregulation of pigment epithelium-derived factor, a serpin with neurotrophic activity. *J Neurosci.* 1995;15:4992–5003.
4. Becerra SP. Focus on Molecules: Pigment epithelium-derived factor (PEDF). *Exp Eye Res.* 2006;82:739–40.
5. Becerra SP, Sagasti A, Spinella P, Notario V. Pigment epithelium-derived factor behaves like a noninhibitory serpin. Neurotrophic activity does not require the serpin reactive loop. *J Biol Chem.* 1995;270:25992–9.
6. Tombran-Tink J, Mazuruk K, Rodriguez IR, Chung D, Linker T, Englander E et al. Organization, evolutionary conservation, expression and unusual Alu density of the human gene for pigment epithelium-derived factor, a unique neurotrophic serpin. *Mol Vis.* 1996;2:11.
7. Tombran-Tink J, Pawar H, Swaroop A, Rodriguez I, Chader GJ. Localization of the gene for pigment epithelium-derived factor (PEDF) to chromosome 17p13.1 and expression in cultured human retinoblastoma cells. *Genomics.* 1994;19:266–72.
8. Caword SE, Fitchew P, Veliceasa D, Volpert OV. The many facets of PEDF in drug discovery and disease: a diamond in the rough or split personality disorder? *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8:769–92.
9. Yasui N, Mori T, Morito D, Matsushita O, Kourai H, Nagata K et al. Dual-site recognition of different extracellular matrix components by anti-angiogenic/neurotrophic serpin, PEDF. *Biochemistry (Mosc.).* 2003;42:3160–7.
10. Hosomichi J, Yasui N, Koide T, Soma K, Morita I. Involvement of the collagen I-binding motif in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335:756–61.
11. Filleur S, Volz K, Nelius T, Mirochnik Y, Huang H, Zaichuk T et al. Two Functional Epitopes of Pigment Epithelial-Derived Factor Block Angiogenesis and Induce Differentiation in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2005;65:5144–52.
12. Alberdi E, Aymerich MS, Becerra SP. Binding of pigment epithelium-derived factor (PEDF) to retinoblastoma cells and cerebellar granule neurons. Evidence for a PEDF receptor. *J Biol Chem.* 1999;274:31605–12.

13. Aymerich MS, Alberdi EM, Martínez A, Becerra SP. Evidence for pigment epithelium-derived factor receptors in the neural retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:3287–93.
14. Bilak MM, Becerra SP, Vincent AM, Moss BH, Aymerich MS, Kuncel RW. Identification of the neuroprotective molecular region of pigment epithelium-derived factor and its binding sites on motor neurons. *J Neurosci.* 2002;22:9378–86.
15. Mirochnik Y, Aurora A, Schulze-Hoepfner F, Deabes A, Shifrin V, Beckmann R et al. Short Pigment Epithelial-Derived Factor-Derived Peptide Inhibits Angiogenesis and Tumor Growth. *Clin Cancer Res.* 2009;15:1655–63.
16. Dawson DW, Volpert OV, Gillis P, Crawford SE, Xu H, Benedict W et al. Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science.* 1999;285:245–8.
17. Bouck N. PEDF: anti-angiogenic guardian of ocular function. *Trends Mol Med.* 2002;8:330–4.
18. Renno RZ, Youssri AI, Michaud N, Gragoudas ES, Miller JW. Expression of pigment epithelium-derived factor in experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:1574–80.
19. Spranger J, Osterhoff M, Reimann M, Möhlig M, Ristow M, Francis MK et al. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease. *Diabetes.* 2001;50:2641–5.
20. Volpert OV, Zaichuk T, Zhou W, Reiher F, Ferguson T, Stuart PM et al. Inducer-stimulated Fas targets activated endothelium for destruction by anti-angiogenic thrombospondin-1 and pigment epithelium-derived factor. *Nat Med.* 2002;8:349–57.
21. Halin S, Wikström P, Rudolfsson S, Stattin P, Doll JA, Crawford SE et al. Decreased pigment epithelium-derived factor is associated with metastatic phenotype in human and rat prostate tumors. *Cancer Res.* 2004;64:5664–71.
22. Uehara H, Miyamoto M, Kato K, Ebihara Y, Kaneko H, Hashimoto H et al. Expression of pigment epithelium-derived factor decreases liver metastasis and correlates with favorable prognosis for patients with ductal pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2004;64:3533–7.
23. Crawford SE, Stellmach V, Ranalli M, Huang X, Volpert O, De Vries GH et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) in neuroblastoma: a multifunctional mediator of Schwann cell antitumor activity. *J Cell Sci.* 2001;114:4421–8.
24. Guan M, Yam HF, Su B, Chan KP, Pang CP, Liu WW et al. Loss of pigment epithelium derived factor expression in glioma progression. *J Clin Pathol.* 2003;56:277–82.
25. Hase R, Miyamoto M, Uehara H, Kadoya M, Ebihara Y, Murakami Y et al. Pigment epithelium-derived factor gene therapy inhibits human pancreatic cancer in mice. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2005;11:8737–44.
26. Garcia M, Fernandez-Garcia N, Rivas V, Carretero M, Escamez MJ, Gonzalez-Martin A et al. Inhibition of xenografted human melanoma growth and prevention of metastasis development

- by dual antiangiogenic/antitumor activities of pigment epithelium-derived factor. *Cancer Res.* 2004;64:5632–42.
27. Abe R, Shimizu T, Yamagishi S, Shibaki A, Amano S, Inagaki Y et al. Overexpression of pigment epithelium-derived factor decreases angiogenesis and inhibits the growth of human malignant melanoma cells in vivo. *Am J Pathol.* 2004;164:1225–32.
 28. Takenaka K, Yamagishi SI, Jinnouchi Y, Nakamura K, Matsui T, Imaizumi T. Pigment epithelium-derived factor (PEDF)-induced apoptosis and inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in MG63 human osteosarcoma cells. *Life Sci.* 2005;77:3231–41.
 29. Fitzgerald DP, Subramanian P, Deshpande M, Graves C, Gordon I, Qian Y et al. Opposing effects of pigment epithelium-derived factor on breast cancer cell versus neuronal survival: implication for brain metastasis and metastasis-induced brain damage. *Cancer Res.* 2012;72:144–53.
 30. Ogata N, Wang L, Jo N, Tombran-Tink J, Takahashi K, Mrazek D et al. Pigment epithelium derived factor as a neuroprotective agent against ischemic retinal injury. *Curr Eye Res.* 2001;22:245–52.
 31. Stellmach V, Crawford SE, Zhou W, Bouck N. Prevention of ischemia-induced retinopathy by the natural ocular antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98:2593–7.
 32. Takita H, Yoneya S, Gehlbach PL, Duh EJ, Wei LL, Mori K. Retinal neuroprotection against ischemic injury mediated by intraocular gene transfer of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:4497–4504.
 33. Li H, Tran VV, Hu Y, Mark Saltzman W, Barnstable CJ, Tombran-Tink J. A PEDF N-terminal peptide protects the retina from ischemic injury when delivered in PLGA nanospheres. *Exp Eye Res.* 2006;83:824–33.
 34. Unterlauff JD, Eichler W, Kuhne K, Yang XM, Yafai Y, Wiedemann P et al. Pigment epithelium-derived factor released by Müller glial cells exerts neuroprotective effects on retinal ganglion cells. *Neurochem Res.* 2012;37:1524–33.
 35. Barnstable CJ, Tombran-Tink J. Neuroprotective and antiangiogenic actions of PEDF in the eye: molecular targets and therapeutic potential. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23:561–77.
 36. Houenou LJ, D'Costa AP, Li L, Turgeon VL, Enyadike C, Alberdi E, Becerra SP. Pigment epithelium-derived factor promotes the survival and differentiation of developing spinal motor neurons. *J Comp Neurol.* 1999;412:506–14.
 37. Cao W, Tombran-Tink J, Chen W, Mrazek D, Elias R, McGinnis JF. Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal neurons against hydrogen peroxide-induced cell death. *J Neurosci Res.* 1999;57:789–800.
 38. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Sixth edition. <http://www.idf.org/diabetesatlas> (2014).

39. World Health Organisation. Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus. <http://www.who.int/blindness/Prevention%20of%20Blindness%20from%20Diabetes%20Mellitus-with-cover-small.pdf> (accessed Nov 2005)
40. Ahmed, N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:3–21.
41. Yamagishi S, Hsu CC, Taniguchi M, Harada S, Yamamoto Y, Ohsawa K et al. Receptor-mediated toxicity to pericytes of advanced glycosylation end products: a possible mechanism of pericyte loss in diabetic microangiopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;213:681–7.
42. Rojas A, Romay S, González D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res.* 2000;86:E50–4.
43. Sheikpranbabu S, Haribalaganesh R, Gurunathan S. Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end-products-induced cytotoxicity in retinal pericytes. *Diabetes Metab.* 2011;37:505–11.
44. Yamagishi S, Inagaki Y, Amano S, Okamoto T, Takeuchi M, Makita Z. Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal pericytes from advanced glycation end product-induced injury through its antioxidative properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;296:877–82.
45. Amano S, Yamagishi S, Inagaki Y, Nakamura K, Takeuchi M, Inoue H et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits oxidative stress-induced apoptosis and dysfunction of cultured retinal pericytes. *Microvasc Res.* 2005;69:45–55.
46. Yamagishi SI, Nakamura K, Ueda S, Kato S, Imaizumi T. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) blocks angiotensin II signaling in endothelial cells via suppression of NADPH oxidase: a novel anti-oxidative mechanism of PEDF. *Cell Tissue Res.* 2005;320:437–45.
47. Yamagishi SI, Matsui T, Nakamura K, Yoshida T, Takeuchi M, Inoue H et al. Pigment-epithelium-derived factor suppresses expression of receptor for advanced glycation end products in the eye of diabetic rats. *Ophthalmic Res.* 2007;39:92–7.
48. Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:362–8

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Burcu Yener İlçe
Ankara Üniversitesi
Biyoteknoloji Enstitüsü Merkez Laboratuvarı
Tandoğan, Ankara, Turkey
e-mail: byener@ankara.edu.tr