

**Epidermal Büyüme Faktörünün Nöroprotektif Etkileri ***

Gül Fatma YARIM¹
Murat YARIM²
Filiz KAZAK³
Emine İncilay TORUNOĞLU¹

¹Ondokuz Mayıs
Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Samsun, TÜRKİYE

²Ondokuz Mayıs
Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Samsun, TÜRKİYE

³Mustafa Kemal
Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Hatay, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 03.05.2017
Kabul Tarihi : 22.11.2017

**Yazışma Adresi
Correspondence**

Filiz KAZAK
Mustafa Kemal Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Hatay - TÜRKİYE

filizkazak@mku.edu.tr

Epidermal büyüme faktörü (EGF), hücrelerin bölünmesini, farklılaşmasını, yaşamasını, çoğalmasını, büyümesini ve göçünü uyaran, organizmadaki pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte görev alan protein yapıda bir büyüme faktörüdür. Epidermal büyüme faktörü, biyolojik etkilerini bir transmembran protein olan EGF reseptörü (EGFR) aracılığı ile göstermektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü, akciğerde, midede, duodenumda, pankreasta, böbrekte, hipofiz bezinde, tiroid bezinde, meme bezinde, yumurtalıkta, uterusu, plasentada, korneada ve gliya hücrelerinde bulunmaktadır. Epidermal büyüme faktörü, EGFR'ye bağlanarak, hücre çoğalması ve sağ kalımında rol oynayan mitojen-aktif protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2 ve fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI3K)-Akt sinyalizasyon yollarını aktive etmektedir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü, astrositlerin çoğalmasında, farklılaşmasında ve postmitotik nöronların sağ kalımında rol oynamaktadır. Epidermal büyüme faktörü reseptörünün oligodendrosit gelişiminde de önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Akut omurilik yaralanmasında EGF uygulaması kan-omurilik bariyeri geçirgenliğindeki bozulmayı fosfotidil inozitol 3-kinaz /Akt/ Ras-ilişkili C3 botulinum toksin substrat 1 (PI3K/Akt/Rac1) yolağı ile hafifletmekte ve lokomotor aktiviteyi artırmaktadır. Yeni doğan beyin hasarı modelinde burun içi heparin-bağlı EGF tedavisi, progenitor hücrelerden yeni oligodendrositlerin oluşumunu artırmakta ve fonksiyonel iyileşmeyi uyarmaktadır. Plazma EGF düzeyinin, Parkinson ve Alzheimer hastalarında bilişsel gerilemenin biyobelirteçi olduğu ileri sürülmektedir. Epidermal büyüme faktörü, multiple skleroz hastalarında remiyelinasyon için anahtar bir molekül olarak değerlendirilmektedir. Sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde EGF uygulaması yeni bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bu derlemede, EGF'nin nöroprotektif etkileri hakkında bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epidermal büyüme faktörü, nöroprotektif etki, sinir sistemi

Neuroprotective Effects of Epidermal Growth Factor

Epidermal growth factor (EGF) is a growth factor in protein structure that stimulating division, differentiation, survival, proliferation, growth and migration of the cells and is involved in many physiological and pathological processes of the organism. EGF exerts its biological effects through EGF receptor (EGFR) which is a transmembrane protein. Epidermal growth factor receptors are located on the cell surface of many tissues that include lung, stomach, duodenum, pancreas, kidney, pituitary gland, thyroid gland, mammary gland, ovary, uterus, placenta, cornea and glia. EGF activates the mitogen-activated protein kinase (MAPK), extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 and phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)-Akt signaling pathways stimulating cell proliferation and survival through binding to EGFR. EGFR plays a role in proliferation and differentiation of astrocytes and survival of postmitotic neurons. EGFR is also known to have an important role in oligodendrocyte development. In acute spinal cord injury, EGF treatment alleviates the deterioration in the blood-spinal cord barrier permeability via phosphatidylinositol 3 kinase/Akt/Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (PI3K/Akt/Rac1) pathway and increases locomotor activity. Intranasal heparin-bound EGF treatment increases the formation of new oligodendrocytes from progenitor cells and induces functional recovery in newborn brain injury model. Plasma EGF levels is suggested that a biological marker of cognitive decline in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. EGF is evaluated as a key molecule for remyelination in patient with multiple sclerosis. EGF treatment is considered as a novel approach to the treatment of nervous system diseases. In this review, it has been aimed to present a knowledge about neuroprotective effect of EGF.

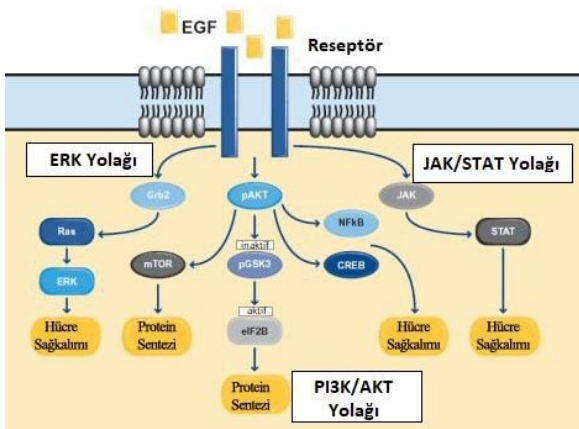
Key Words: Epidermal growth factor, nervous system, neuroprotective

Giriş

Epidermal büyüme faktörü (EGF), sinir sisteminde nörofizyolojik veya nöropatofizyolojik önemi olan bir nörotrofik faktördür (1-3). Epidermal büyüme faktörü, yetişkin beyininde subependimal, subventriküler bölgelerde nöral kök veya progenitor hücrelerin proliferasyonunda ve multipotent kök hücrelerinin nöral prekürsör hücrelerine dönüşmesinde rol oynamaktadır (4-6). Merkezi sinir sisteminde EGF, başlıca orta beyindeki dopaminerjik nöronlar olmak üzere nöronların hayatta kalmasına ve farklılaşmasına katkıda bulunur (1, 3). Epidermal büyüme faktörü, yeni doğan farelerde ve yetişkin ratlarda fiziksel, bilişsel ve nörodavranışsal gelişim üzerine uyarıcı ve destekleyici etkilere sahiptir (7-9). Ratlarda EGF'nin, kobalaminin nörotrofik etkisinde lokal bir mediyatör olduğu bildirilmiştir (10). Epidermal büyüme faktörü-EGFR

* 8. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi, 22-24 Eylül 2016, Bursa/TÜRKİYE.

ekspresyonunun neokorteks, limbik korteks, serebellum, hipokampus ve orta beyinde bulunması ile birlikte sinir sisteminde kök hücre proliferasyonunda, nöronal farklılaşmasında ve gelişiminde rol aldıkları ortaya konulmuştur (11-15). Epidermal büyüme faktörü-EGFR kompleksi ile etkinleştirilen, hücre çoğalması ve sağ kalımında rol oynayan, hücre içi sinyalizasyon yolları; mitojen tarafından aktive edilen protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2, fosfotidil inozitol 3-kinaz (PI3K)-Akt, fosfolipaz C gamma (PLC- γ), Janus kinaz (JAK) ve JAK sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT)'dür (Şekil 1) (16, 17). Fosforile olan STAT3'ün, hücre proliferasyonunu, anti-enflamatuar, anjiyogenez ve apoptozun engellenmesinde rol oynadığı; aynı zamanda ratlarda serebral iske mi ve reperfüzyon hasarına karşı aktif EGFR'nin JAK2/STAT3 sinyalizasyon yolağı aktivasyonu ve apoptozun engellenmesi ile nöron hasarının iyileşmesine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (18). Ayrıca, PI3K/Akt ve MAPK/ERK sinyalizasyon yolları iske mi ve reperfüzyon yaralanmalarının iyileştirilmesine katıldığı için reperfüzyon ve iske mi kurtarma kinazı (RISK) yolları olarak da bilinen, RISK yollarının aktivasyonunun apoptozun inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Akut omurilik yaralanmasından sonra EGF'nin, kan-omurilik bariyeri bozulmasını PI3K/Akt/Ras-ilişkili C3 botulinum toksin substrat 1 (PI3K/Akt/Rac1) sinyalizasyon yolağı ile hafiflettiği, fonksiyonel iyileşmeyi geliştirdiği ve kan-omurilik bariyerinin bütünlüğünü koruduğu bildirilerek, bu yolağın bariyer geçirgenliğinin düzenlenmesinde rol oynadığı ifade edilmiştir (20). Epidermal büyüme faktörünün nörotrofik etkisini, EGFR aktivasyonu ile MAPK sinyalizasyon yolağını modüle ederek gösterdiği öne sürülmüştür (21). Epidermal büyüme faktörü-EGFR sisteminin nöronal hasar sonrasında oligodendrositlerin, nöron akson veya dendritik uzantılarının yeniden oluşumunda önemli bir trofik faktör olarak işlev gördüğu, EGF'nin MSS'de bir nörotransmitter/nöromodülatör olduğu belirtilmiştir (6, 22, 23). Epidermal büyüme faktörü reseptöründen yoksun farelerde yapılan deneysel çalışmalar sonucunda sinir sisteminin gelişimi sırasında bu reseptörlerin önemli fonksiyonları olduğu açığa çıkmıştır.



Şekil 1. Epidermal büyüme faktörü sinyalizasyon yolları (17)

Bu nedenle, EGF-EGFR sisteminde herhangi bir değişiklik, yetmezlik ya da fonksiyon bozukluğu beyin gelişimi, nöroplastisite ve sinaptik bağlantılarda bozulmaya katkıda bulunarak nörolojik bozuklukların ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna yol açabilmektedir (13, 15, 24). Bu bilgiler ışığında, EGF-EGFR sinyalizasyonunun aydınlatılmasına ve aktivasyonuna yönelik çalışmaların yapılması sinir sistemi hastalıklarında potansiyel yeni bir tedavi stratejisi geliştirilmesi bakımından faydalı olacaktır.

Eksojen EGF'nin Nöroprotektif Etkileri

Merkezi sinir sistemi hücrelerinde EGF'nin nöroprotektif etki gösterdiği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Epidermal büyüme faktörünün, serebellar ve dopaminerjik nöron hücre kültürlerinde glutamat toksikasyonu ile indüklenen nöronal ölümleri engellediği bildirilmiştir (25, 26). Primer hipokampal hücre kültüründe EGF'nin, kültüre edilmiş nöronların canlılığını arttırdığı, nörit gelişimini kolaylaştırdığı, serbest radikal kaynaklı nöronal hasarı ve lipit peroksidasyonunu önlediği rapor edilmiştir (27). İske mik beyin hasarı modellerinde EGF infüzyonunun hasarlı bölgede nöron çoğalmasını, yeni nöron göçünü ve rejenerasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (28, 29). Ratlarda travmatik beyin hasarında intraventriküler EGF uygulamasının hipokampal nöronal hücre kaybını azalttığı ve bilişsel fonksiyonları önemli düzeyde iyileştirdiği ve EGF'nin nörojenik etkisinden daha çok nöroprotektif etkisi olduğu ifade edilmiştir (30). Akut omurilik yaralanmalarında, EGF'nin potansiyel terapötik etkisi olduğu (31), gri ve beyaz cevher endojen nöral prekürsör hücreleri ve astrositleri içeren ependimal hücreleri arttırdığı, aynı zamanda fonksiyonel iyileşmeyi sağladığı (32), kan-omurilik bariyeri geçirgenliğindeki bozulmayı PI3K/Akt/Rac1 yolağı aracılığı ile hafiflettiği ve lokomotor aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir (20).

Parkinson Hastalığında EGF'nin Nöroprotektif Etkileri

Dopaminerjik nöronların nörogenezinin düzenlenmesinde dopamin-EGFR sinyalizasyon hattı önemli bir rol oynamaktadır (6). Wnt5a-dopamin D2 reseptörün, hücre dışı sinyal ile düzenlenen kinazın aktivasyonu ve EGFR ile etkileşimi sonucu dopaminerjik nöronların nörogenezinin gerçekleştiği rapor edilmiştir (33). Epidermal büyüme faktörü sinyalizasyon yollarının, Parkinson hastalığı deneysel modellerinde ve Parkinson hastalarında ve *in vitro* çalışmalarda dopaminerjik nöronların hayatta kalmasını destekleyen bir rol oynadığı bildirilmiştir (2, 34, 35). Hemiparkinsonyan ratlara EGF'nin intraventriküler infüzyonunun dopaminerjik yolları yeniden onararak, Parkinson hastalığında nörotrofik bir etkisinin olduğu rapor edilmiştir (36). Iwakura ve ark. (34), Parkinson'lu hastalarda nörotrofik anormallikleri incelemek üzere, hastalar ile yaşa göre eşleştirilmiş kontrol grubu postmortem beyinlerinde EGF protein içeriğini ölçmüşlerdir. Hastaların hem EGF protein seviyelerinin prefrontal korteks ve striatumda hem de EGF reseptörleri (ErbB1, ErbB2) ekspresyonlarının aynı ön

beyin bölgelerinde önemli derecede azaldığını bildirmişlerdir. Parkinson hastalığında orta beyin dopaminerjik nöron lezyonlarının EGF-EGFR sinyalizasyonu bozduğu ve faktörün nörotrofik etkisini göstermediği düşünülmektedir. Jiang ve ark. (37), Parkinson'lu hastalarda plazma EGF düzeyinin sağlıklı bireylere göre önemli ölçüde azaldığını, ileri evrede bulunan Parkinson hastalarında önemli ölçüde artmış olduğunu rapor etmişlerdir. EGF'nin dopaminerjik dejenerasyonu önleyecek nörotrofik etkiye sahip olduğu ve Parkinson hastalığında bilişsel yetersizliğin ilerlemesi ile plazma EGF seviyesi düşüşü arasında bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (34, 36). Bununla birlikte, Parkinson hastalığının teşhisinde, bilişsel yetersizliğinin ilerlemesinde ve hastalığın ayırıcı tanısında plazma/serum EGF'nin bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmektedir (37-39). Pellecchia ve ark. (39), tedavi uygulanmamış Parkinson hastalarından oluşan bir grupta hem serum EGF düzeyleri ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi hem de iki yıllık izlem sonrası özellikle frontal ve temporal fonksiyonlar ile ilgili nöropsikolojik fonksiyonları üzerine EGF düzeylerinin prediktif değerini değerlendirmişlerdir. Tedavi uygulanmamış Parkinson hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla serum EGF düzeyinin arttığını ve Parkinson hastalığı erken bilişsel yetmezliğinde EGF'nin potansiyel kliniksel tanı aracı, aynı zamanda Parkinson hastalığında bilişsellik korunmasını amaçlayan çalışmaların tasarımında yararlı olacağı ifade edilmiştir (39).

Alzheimer Hastalığında EGF'nin Nöroprotektif Etkileri

Nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel zayıflık görülmektedir. Bilişsel zayıflık oluşmuş Alzheimer hastalarında plazma EGF düzeyinde normale göre azalış olduğu bildirilmiştir. Ayrıca amnestik hafif bilişsel yetmezlik olan hastaların plazma EGF düzeylerine bakıldığında, EGF düzeyi yüksek olanlara göre düşük olan hastaların Alzheimer hastalığına dönüşme riskini %80 arttırdığı ve Alzheimer hastalarının düşük plazma EGF'ye sahip olduğu belirtilmiştir (40). Hochstrasser ve ark. (41), Alzheimer hastalarının trombositlerinde EGF seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir. Alzheimer hastalarında EGF seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlenen bir çalışmada EGF'nin, amiloid prekürsör protein gibi, insan trombositlerinde Alzheimer hastalığı teşhisinin konulması için bir biyobelirteç olabileceği ifade edilmiştir (42). Bununla birlikte, Alzheimer hastalığı ayırıcı tanısında on altı serum molekülünün değerlendirildiği bir çalışmada ise Alzheimer hastalarının serum EGF düzeyinin; benzer şekilde birkaç çalışmada da plazma proteini olarak da

EGF'nin yüksek olduğu rapor edilmiştir (43-45). Marksteiner ve ark. (43), depresyon geçiren hastalara göre, plazma EGF düzeyinde Alzheimer hastalarında artış olduğunu bulmuşlardır. Plazma EGF düzeyinin yüksek olmasının trombositlerden plazmaya geçen EGF'den kaynaklandığı öne sürülmektedir (42).

Multipl Skleroz'da EGF'nin Nöroprotektif Etkileri

Scalabrino ve ark. (46), multipl sklerozlu hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) EGF konsantrasyonunun sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu, serum EGF konsantrasyonunun ise değişmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, BOS EGF konsantrasyonundaki azalmanın, multipl sklerozda merkezi sinir sisteminde remiyelinasyonu baskıladığı kanısına varmışlardır. Postmortem multipl skleroz omurilik dokusunda kobalamin ve EGF konsantrasyonlarının pozitif korelasyon göstererek azaldığı, bu azalmaların multipl skleroz hastalarında remiyelinasyon sürecine engel olabileceği ifade edilmiştir (47, 48). Bununla birlikte, multipl skleroz ve kobalamin yetersizliği bulunan *in vivo* çalışmalarda, kobalamin yetersizliğinin EGF düzeyinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (47-50). Levy ve ark. (51), multipl skleroz hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde EGF'nin yüksek seviyede salgılanması ile nörotoksitenin arttığını ve yetersiz nöronal ve oligodendroglial rejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir. Deneysel otoimmün ensefalomiyelit oluşturulmuş farelerde anti-EGF antikorunun uygulamasının bağışıklığı baskılayıcı bir etki göstermeden nörogenez ve oligodendrogenezi uyarak hastalığı iyileştirdiği rapor edilmiştir (52).

Epidermal büyüme faktörü, sinir sisteminde nörofizyolojik ve nöropatofizyolojik önemi olan bir büyüme faktörüdür. Epidermal büyüme faktörü-EGFR sisteminde herhangi bir değişiklik, yetmezlik ya da, fonksiyon bozukluğu beyin gelişimi, nöroplastite ve sinaptik bağlantılarda bozulmaya katkıda bulunarak nörolojik bozuklukların ve nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna yol açabilmektedir. Ayrıca nörodejeneratif hastalıkların farklılığına ve evrelerine bağlı olarak her bir hastalığın seyirinde, EGF düzeylerinin değişken olduğu görülmektedir. Bu anlamda, nörotrofik ve nöroprotektif etkileri bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmış olan EGF ve EGF-EGFR sinyalizasyonun aydınlatılmasına ve aktivasyonuna yönelik daha kapsamlı çalışmaların yapılması, sinir sistemi hastalıklarında yeni potansiyel bir tedavi stratejisi geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Morrison RS, Kornblum HI, Leslie FM, Bradshaw RA. Trophic stimulation of cultured neurons from neonatal rat brain by epidermal growth factor. *Science* 1987; 238: 72-75.
2. Casper D, Mytilineou C, Blum M. EGF enhances the survival of dopamine neurons in rat embryonic

mesencephalon primary cell culture. *J Neurosci Res* 1991; 30: 372-381.

3. Ferrari G, Toffano G, Skaper SD. Epidermal growth factor exerts neurotrophic effects on dopaminergic and GABAergic CNS neurons: Comparison with basic fibroblast growth factor. *J Neurosci Res* 1991; 30: 493-497.

4. Craig CG, Tropepe V, Morshead CM, et al. *In vivo* growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain. *J Neurosci* 1996; 16: 2649-2658.
5. Doetsch F, Petreanu L, Caille I, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells. *Neuron* 2002; 36: 1021-1034.
6. O'Keeffe GC, Tyers P, Aarsland D, et al. Dopamine-induced proliferation of adult neural precursor cells in the mammalian subventricular zone is mediated through EGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 8754-8759.
7. Calamandrei G, Alleva E. Epidermal growth factor has both growth-promoting and growth-inhibiting effects on physical and neurobehavioral development of neonatal mice. *Brain Res* 1989; 477: 1-6.
8. Futamura T, Kakita A, Tohmi M, et al. Neonatal perturbation of neurotrophic signaling results in abnormal sensorimotor gating and social interaction in adults: Implication for epidermal growth factor in cognitive development. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 19-29.
9. Tohmi M, Tsuda N, Mizuno M, et al. Distinct influences of neonatal epidermal growth factor challenge on adult neurobehavioral traits in four mouse strains. *Behav Genet* 2005; 35: 615-629.
10. Scalabrino G, Nicolini G, Buccellato FR, et al. Epidermal growth factor as a local mediator of the neurotrophic action of vitamin B (12) (cobalamin) in the rat central nervous system. *FASEB J* 1999; 13: 2083-2090.
11. Gómez-Pinilla F, Knauer DJ, Nieto-Sampedro M. Epidermal growth factor receptor immunoreactivity in rat brain. Development and cellular localization. *Brain Res* 1988; 438: 385-390.
12. Birecree E, King LE Jr, Nanney LB. Epidermal growth factor and its receptor in the developing human nervous system. *Brain Res Dev Brain Res* 1991; 60: 145-154.
13. Kornblum HI, Hussain R, Wiesen J, et al. Abnormal astrocyte development and neuronal death in mice lacking the epidermal growth factor receptor. *J Neurosci Res* 1998; 53: 697-717.
14. Caric D, Raphael H, Viti J, et al. EGFRs mediate chemotactic migration in the developing telencephalon. *Development* 2001; 128: 4203-4216.
15. Wagner B, Natarajan A, Grünaug S, et al. Neuronal survival depends on EGFR signaling in cortical but not midbrain astrocytes. *EMBO J* 2006; 25: 752-762.
16. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, et al. Epidermal growth factor receptor: mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res* 2003; 284: 31-53.
17. Anonim. "Epidermal growth factors and cancer". <http://www.abcam.com/index.html?pageconfig=resource&rid=10723/21.11.2017>.
18. Tang Y, Tong X, Li Y, et al. JAK2/STAT3 pathway is involved in the protective effects of epidermal growth factor receptor activation against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Neurosci Lett* 2018; 662: 219-226.
19. Zhong M, Song WL, Xu YC, Ye Y, Feng LY. Paeoniflorin ameliorates ischemic neuronal damage *in vitro* via adenosine A1 receptor-mediated transactivation of epidermal growth factor receptor. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36: 298-310.
20. Zheng B, Ye L, Zhou Y, et al. Epidermal growth factor attenuates blood-spinal cord barrier disruption via PI3K/Akt/Rac1 pathway after acute spinal cord injury. *J Cell Mol Med* 2016; 20: 1062-1075.
21. Yamada M, Ikeuchi T, Hatanaka H. The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 19-37.
22. Birecree E, Whetsell WO Jr, Stoscheck C, King LE Jr, Nanney LB. Immunoreactive epidermal growth factor receptors in neuritic plaques from patients with Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988; 47: 549-560.
23. Knapp PE, Adams MH. Epidermal growth factor promotes oligodendrocyte process formation and regrowth after injury. *Exp Cell Res* 2004; 296: 135-144.
24. Sibilina M, Steinbach JP, Stingl L, Aguzzi A, Wagner EF. A strain-independent postnatal neurodegeneration in mice lacking the EGF receptor. *EMBO J* 1998; 17: 719-731.
25. Abe K, Saito H. Protective effect of epidermal growth factor on glutamate neurotoxicity in cultured cerebellar neurons. *Neurosci Res* 1992; 14: 117-123.
26. Casper D, Blum M. Epidermal growth factor and basic fibroblast growth factor protect dopaminergic neurons from glutamate toxicity in culture. *J Neurochem* 1995; 65: 1016-1026.
27. Peng H, Wen TC, Tanaka J, et al. Epidermal growth factor protects neuronal cells *in vivo* and *in vitro* against transient forebrain ischemia- and free radical-induced injuries. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 349-360.
28. Teramoto T, Qiu J, Plumier JC, Moskowitz MA. EGF amplifies the replacement of parvalbumin-expressing striatal interneurons after ischemia. *J Clin Invest* 2003; 111: 1125-1132.
29. Ninomiya M, Yamashita T, Araki N, Okano H, Sawamoto K. Enhanced neurogenesis in the ischemic striatum following EGF-induced expansion of transit-amplifying cells in the subventricular zone. *Neurosci Lett* 2006; 403: 63-67.
30. Sun D, Bullock MR, Altememi N, et al. The effect of epidermal growth factor in the injured brain after trauma in rats. *J Neurotrauma* 2010; 27: 923-938.
31. Jimenez HMC, Tator CH, Shoichet MS. Injectable intrathecal delivery system for localized administration of EGF and FGF-2 to the injured rat spinal cord. *Exp Neurol* 2005; 194: 106-119.
32. Kojima A, Tator CH. Intrathecal administration of epidermal growth factor and fibroblast growth factor 2 promotes ependymal proliferation and functional recovery after spinal cord injury in adult rats. *J Neurotrauma* 2002; 19: 223-238.
33. Yoon S, Choi MH, Chang MS, Baik JH. Wnt5a-dopamine D2 receptor interactions regulate dopamine neuron development via extracellular signal-regulated kinase (ERK) activation. *J Biol Chem* 2011; 286: 15641-15651.
34. Iwakura Y, Piao YS, Mizuno M, et al. Influences of dopaminergic lesion on epidermal growth factor-ErbB signals in Parkinson's disease and its model: Neurotrophic implication in nigrostriatal neurons. *J Neurochem* 2005; 93: 974-983.

35. Inoue H, Lin L, Lee X, et al. Inhibition of the leucine-rich repeat protein LINGO-1 enhances survival, structure, and function of dopaminergic neurons in Parkinson's disease models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 14430-14435.
36. Pezzoli G, Zecchinelli A, Ricciardi S, et al. Intraventricular infusion of epidermal growth factor restores dopaminergic pathway in hemiparkinsonian rats. *Mov Disord* 1991; 6: 281-287.
37. Jiang QW, Wang C, Zhou Y, et al. Plasma epidermal growth factor decreased in the early stage of Parkinson's disease. *Aging Dis* 2015; 6: 168-173.
38. Chen-Plotkin AS, Hu WT, Siderowf A, et al. Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2011; 69: 655-663.
39. Pellecchia MT, Santangelo G, Picillo M, et al. Serum epidermal growth factor predicts cognitive functions in early, drug-naive Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2013; 260: 438-444.
40. Lim NS, Swanson CR, Cherng HR, et al; PARS Investigators; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Trojanowski JQ, Chen-Plotkin AS. Plasma EGF and cognitive decline in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 346-355.
41. Hochstrasser T, Ehrlich D, Marksteiner J, et al. Matrix metalloproteinase-2 and epidermal growth factor are decreased in platelets of Alzheimer patients. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 982-989.
42. Plagg B, Marksteiner J, Kniewallner KM, Humpel C. Platelet dysfunction in hypercholesterolemia mice, two Alzheimer's disease mouse models and in human patients with Alzheimer's disease. *Biogerontology* 2015; 16: 543-558.
43. Marksteiner J, Kemmler G, Weiss EM, et al. Five out of 16 plasma signaling proteins are enhanced in plasma of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 539-540.
44. Björkqvist M, Ohlsson M, Minthon L, Hansson O. Evaluation of a previously suggested plasma biomarker panel to identify Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7: e29868.
45. Biella G, Franceschi M, De Rino F, et al. Multiplex assessment of a panel of 16 serum molecules for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* 2013; 2: 40-45.
46. Scalabrino G, Galimberti D, Mutti E, et al. Loss of epidermal growth factor regulation by cobalamin in multiple sclerosis. *Brain Res* 2010; 1333: 64-71.
47. Scalabrino G, Veber D, Tredici G. Relationships between cobalamin, epidermal growth factor, and normal prions in the myelin maintenance of central nervous system. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 55: 232-241.
48. Scalabrino G, Veber D, De Giuseppe R, Roncaroli F. Low levels of cobalamin, epidermal growth factor, and normal prions in multiple sclerosis spinal cord. *Neuroscience* 2015; 298: 293-301.
49. Scalabrino G, Tredici G, Buccellato FR, Manfredi A. Further evidence for the involvement of epidermal growth factor in the signaling pathway of vitamin B12 (cobalamin) in the rat central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 808-814.
50. Scalabrino G, Carpo M, Bamonti F, et al. High tumor necrosis factor-alpha [corrected] levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann Neurol* 2004; 56: 886-890.
51. Levy YA, Fainberg KM, et al. High and dysregulated secretion of epidermal growth factor from immune cells of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2013; 257: 82-89.
52. Levy YA, Fainberg KM, Karni A. Treatment with Anti-EGF Ab Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis via Induction of Neurogenesis and Oligodendrogenesis. *Mult Scler Int* 2014; 2014: 926134.