



FARMAKOLOJİ TÜBİTAK SBAG 1001 (122S564)

KEMOTERAPİ İLE İNDÜKLENEN KANSER HÜCRE SEKRETOMUNUN MODÜLASYONU İÇİN YENİ BİR HEDEF OLARAK LİPİT RAFTLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

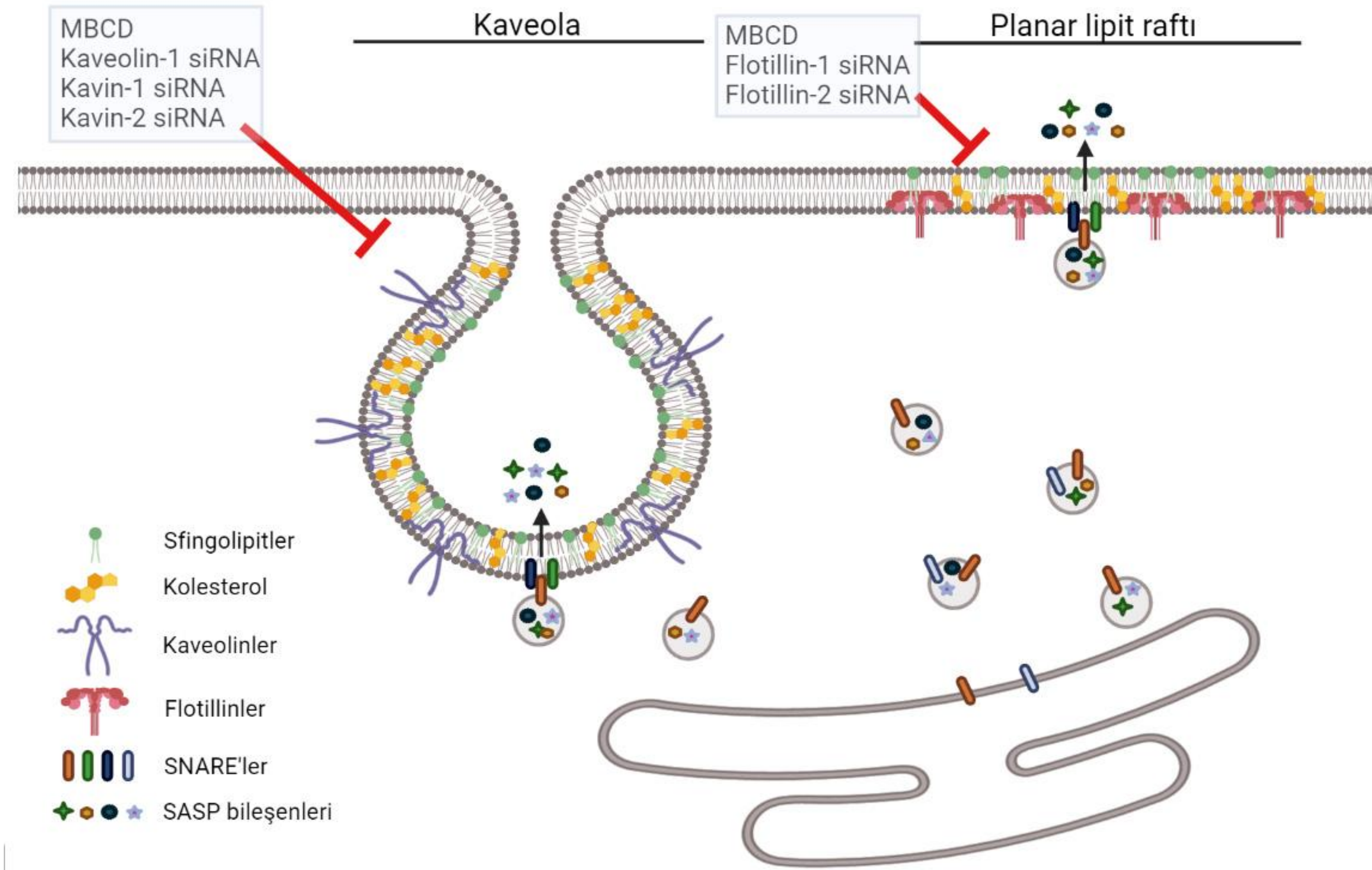
Proje Yürütücüsü: Dr. Öğr. Üyesi Yaprak D. ŞİMAY DEMİR

Proje Ekibi: Prof. Dr. Mustafa ARK, Prof. Dr. Aysun ÖZDEMİR, İslam MOHAMMEDAHMED, Arş Gör. Tuğçe TAYYAR

Projenin Amacı

Kemoterapötiklerle tedavi sonrasında mikroçevrede yer alan normal ve kanser hücrelerinde senesensin indüklendiği ve senesens ile ilişkili sekretuar fenotip (SASP) oluşumunun gözlemlendiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kemoterapötik ilaç direnci ve kanser hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunun indüklenmesi gibi kemoterapinin bazı zararlı etkilerin bir kısmından SASP'ın sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, seçici olarak senesent hücreleri öldüren senolitik ilaçlar ile senesent hücre sekretomunu değiştiren senomorfik ilaçların geliştirilmesi, senesent kanser hücrelerinin neden olduğu hasarı önlemek için yeni bir tedavi stratejisi olarak önem kazanmaktadır.

Kolesterol ve sfingolipitler açısından zengin, heterojen ve kararlı yapıdaki 10-300 nm boyut aralığında olan membran bölgeleri lipit raftları olarak adlandırılmaktadır. Hücre membranındaki diğer bölgelere göre daha az akışkan yapıda olan lipit raftları yapısal özellikleri nedeniyle, birçok farklı reseptörü, sinyal molekülünü, lokal kinazları, fosfatazları konsantre halde içermektedir [Simons ve Toomre 2000]. Lipit raftlarının ekzositoz ile doğrudan ilişkisini gösteren çalışmalar, lipit raftlarının kemoterapötiklerle indüklenen SASP'ın modülasyonu için de önemli bir hedef olabileceğini düşündürmektedir. Bu projede, kemoterapi ile indüklenen senesent kanser hücrelerinde lipit raftlarının (düzlemsel lipit raftları ve kaveolalar) senoterapötik ilaçların geliştirilmesi için bir hedef olarak kullanıma potansiyelini değerlendirmeyi planlamaktayız.



Projenin Kapsamı

Hem lipit raftlarının ekzositoz üzerinde modüle edici etkinliğini gösteren çalışmalardan hem de ön çalışmalarımızda elde ettiğimiz morfolojik verilerden yola çıkarak bu proje kapsamında;

Doksorubisin ile indüklenen senesent kanser hücre SASP'ının

i. miktarında (sekretomda IL-6 ölçümü ile değerlendirilecektir)

ii. kompozisyonunda (*ab array* deneyleri ile değerlendirilecektir) ve

iii. çevre hücreler üzerindeki parakrin etkinliğinde (*co-culture* çalışmaları ve migrasyon ölçümleri ile değerlendirilecektir)

lipit raft bütünlüğünün önemini değerlendirmeyi planlamaktayız.

Elde edeceğimiz veriler ile yeni senoterapötik hedef molekülleri ve ilaç adayları (Örn: MBCD için yeni bir kullanım alanı ve/veya siRNA'ların terapötik kullanımı) belirlemeyi amaçlamaktayız. SASP modülatörü olması durumunda hem MBCD hem de lipit raftları ile ilişkili proteinlerin siRNA'ları yeni birer senomorfik ilaç adayı olabilecektir. İntravenöz hidroksipropil-beta-siklodekstrin'in (Trappsol Cyclo) faz 3 klinik çalışmasında olduğu düşünüldüğünde; SASP modülatörü olması durumunda MBCD için yeni bir endikasyon olarak senomorfik etkinlik de klinik denemelerle değerlendirilebilir [NCT04860960]. Ayrıca siRNA-temelli terapötiklerin FDA onayı alması (patisiran, givosiran, lumasiran) ve birçoğunun ise faz III aşamasında olması nedeniyle bu teknoloji ile üretilen ilaçlar standart bir farmakoterapi yöntemi olma yolunda ilerlemektedir [Zhang vd. 2021]. Bu nedenle, projede denenecek lipit raft ilişkili proteinlerin siRNA'ları da yeni birer senomorfik ilaç adayı olarak düşünülmüştür.

Proje Çıktıları

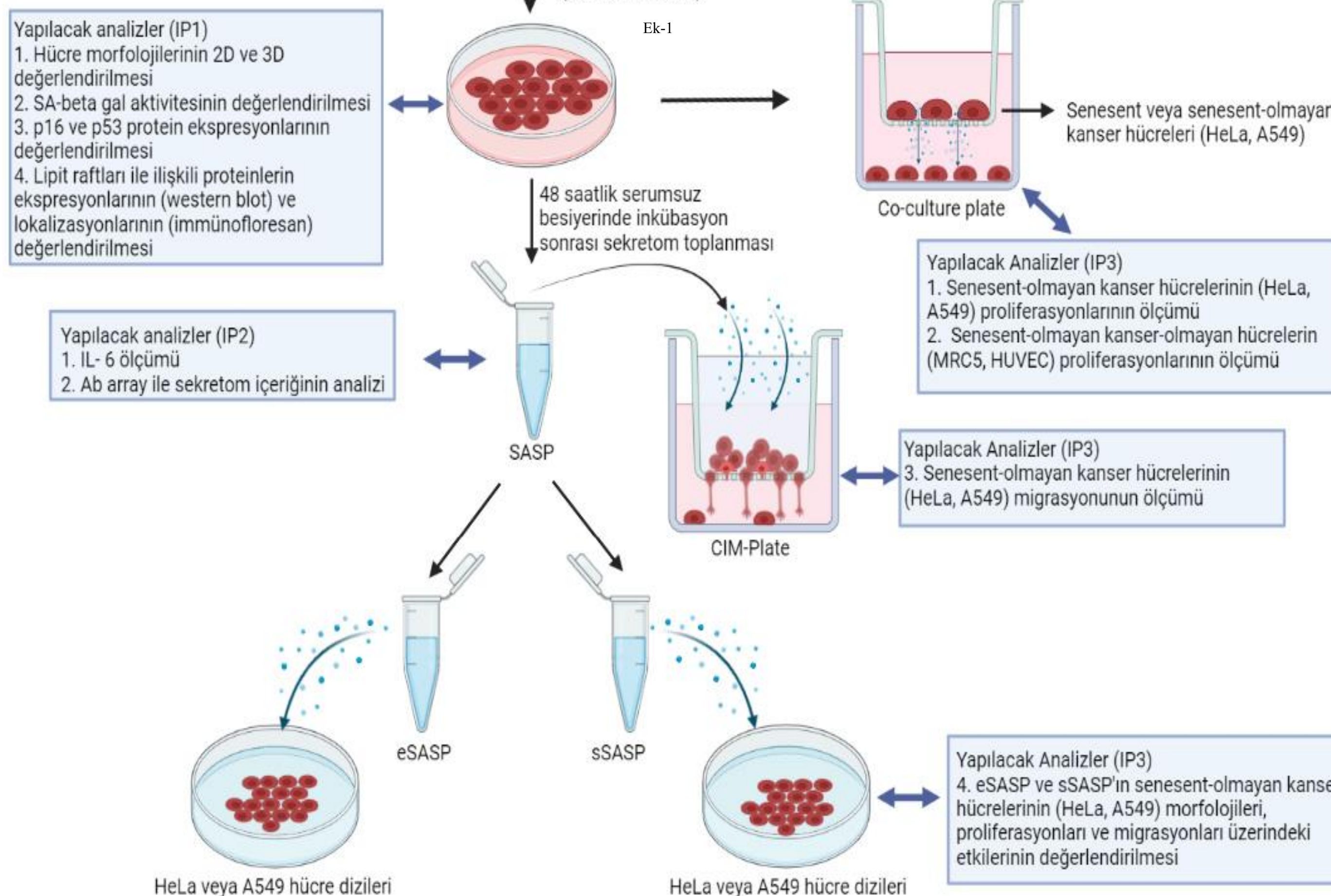
Kaynaklar



Scan Me !



Scan Me !



GAZİ BAP: TYL-2023-8972

HİPERTANSİYONUN NEDEN OLDUĞU RENAL DEĞİŞİKLİKLERDE ARALIKLI AÇLIK UYGULAMASININ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI



Yürütücü: Doç. Dr. Nur Banu BAL

Araştırmacı: Cansu KORKMAZ (YL öğrencisi)

Ek-2

PROJENİN AMACI:

- Bu çalışmada, aralıklı açlık uygulamasının kan basıncı artışı ile böbrek dokusunda enflamatuvar değişiklikler ve mitokondri dinamikleri üzerine etkisinin ortaya konması, amaçlanmaktadır.

PROJENİN KAPSAMI:

- Hipertansiyon yüksek prevalansa sahip olmasının yanı sıra kardiyovasküler, renal ve santral kaynaklı bozukluklara ve yaşam kalitesi kaybına yol açmaktadır. Yüksek kan basıncının zamanla böbrekte yapısal ve işlevsel değişikliklere ve ilerleyen dönemde böbrek yetmezliğine yol açtığı bilinmektedir.
- Son yıllarda yapılan çalışmalar, yeme alışkanlıklarının kardiyovasküler ve metabolik risk faktörlerini olumlu yönde değiştirebildiğini göstermiştir. Aralıklı açlık uygulaması ve kalori kısıtlamasının hipertansiyon ve hipertansiyonla ilişkili organ hasarının önlenmesi ve/veya azaltılmasında faydalı olabileceği bildirilmektedir.
- Bu proje tamamlandığında; aralıklı açlık uygulamasının kan basıncı artışı ile renal değişiklikler üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığı ortaya konacaktır.

BEKLENEN ÇIKTILAR:

- Proje kapsamında elde edilen bulguların ulusal/uluslararası kongrelerde sözlü/poster bildiri olarak sunulması ve en kısa zamanda uluslararası dergilerde yayınlanması planlanmaktadır.
- Bu proje kapsamında 1 adet yüksek lisans tezi tamamlanacaktır.

Doç. Dr. Nur Banu BAL
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
nurbanubal@gazi.edu.tr

FARMAKOLOJİ A.B.D.

TÜBİTAK SBAG-1001 (223S969)

Kardiyak glikozidlerin kanser hücrelerindeki etkileri için olası yeni hedef molekül(ler)in keşfi



Yürütücü: Prof. Dr. Mustafa ARK

Proje Ekibi: Prof Dr. Aysun ÖZDEMİR, Prof Dr. Hasan BASAN, Dr. Öğr. Üyesi Yaprak Dilber ŞİMAY DEMİR, Arş. Gör. Tuğçe TAYYAR, İslam MOHAMMEDAHMED

PROJENİN AMACI

Kardiyak glikozitlerin hücrel etkilerine zinc finger yapısı ve/veya spesifik bazı ZNF'lerin aracılık edip etmediğinin belirlenmesi ve eğer ediyorsa buna ait mekanizma(lar)ın ortaya konmasıdır.



Şekil 1. Zinc finger motifi.

KAPSAM

Bu projede, kardiyak glikozitlerin çeşitli hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri incelenecek ve bu etkilerde zinc finger yapılarının rolü araştırılacaktır. Bu amaçla kanser hücrelerine kardiyak glikozit uygulanacak ve hücre morfolojisindeki değişiklikler eş zamanlı olarak incelenecek ve bu değişikliklere aracılık eden ZNF yapısını taşıyan protein ekspresyonları analiz edilecektir.

Ek-3

BEKLENEN SONUÇLAR

- Kardiyak glikozitlerin hücre morfolojisi üzerindeki etkileri belirlenerek spesifik değişiklikler ortaya konulacaktır.
- Zinc finger yapılarının bu süreçteki olası düzenleyici rolü tespit edilecektir.
- Protein ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler değerlendirilecektir.
- Çalışma, kardiyak glikozitlerin hücrel mekanizmalardaki yerini daha iyi anlamaya katkı sağlayarak potansiyel terapötik hedefleri belirlemeye yardımcı olacaktır.