



IV. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRE BİLDİRİSİ

K562 LÖSEMİ HÜCRE HATTINDA BIBR1532 AJANININ SİTOTOKSİK ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Yazarlar : Öğrenci Fatma Doğan - Öğrenci Zeka Abbaszadeh - Öğrenci Çağla Kayabaşı - Araştırma Görevlisi Bakiye Göker Bağca - Öğrenci Cansu Çalışkan - Prof. Cumhuri Gündüz - Doç.Dr. Çığır Biray Avcı

Kurum : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova İzmir

GİRİŞ - AMAÇ

Kronik miyeloid lösemide (KML)'lerin çoğunda 9; 22 translokasyonu vardır. Bazı durumlarda karmaşık translokasyon veya insersiyon gibi diğer kromozom yeniden düzenlemeleri meydana gelmektedir. T (9; 22), yetişkinlerin% 25-30'unda ve akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocukların% 5-10'unda saptanmaktadır. KML'de telomer aşınmasının önemli ölçüde artmış olduğu bilinmektedir ayrıca artmış telomeraz aktivitesi, kronik miyeloid lösemi hastalarında azalmış sağkalımla ilişkilendirilmektedir. Telomeraz enzimi iki altbirimden oluşan ters transkriptaz bir enzimdir ve temel görevi telomerik DNA'nın sürekliliğini sağlamaktır. Telomeraz enzimi normal hücrelerde çok düşük saptanırken kanserlerin 80-95% inde aşırı ekspresyone edilmektedir. Her hücre bölünmesinde telomerik uçlar bir tekrar birimi, örneğin kültüre edilmiş fibroblast hücreleri yaklaşık olarak 50-150 baz çifti kadar kısalmaktadır. Telomer uzunluğu kritik seviyeye ulaşıncaya (genellikle 40-50 hücre döngüsünde) hücre yaşlanma evresine ve apoptoza gitmektedir. Bu süreçte eğer DNA hasarını algılayan yollarla ilgili bir problem olursa telomeraz yeniden reaktif olarak karsinogenezi başlatabilmektedir. Kanser hücrelerinde telomeraz reaktif olduğundan hücre döngüsü kontrol noktalarını atlayarak hücre kontrolsüz büyüyüp, çoğalmaktadır. BIBR1532 (2-[E]-3-naphtalen-2-yl-but-2-enylylamino]-benzoic acid) seçici küçük molekül inhibitördür ve hTERT aktif bölgesi üzerinden direkt telomeraz aktivitesini inhibe etmektedir. BIBR1532, rekabetçi olmayan bir inhibisyon şekli sergiler ve oldukça spesifik olan bu sentetik ajanın telomeraz aktivitesini protein seviyesinde baskıladığı bilinsede moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu ajanın K562 lösemi hücrelerindeki IC50 dozu ve sitotoksik etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

METOD

K562 hücre hattında BIBR1532 inhibitörünün sitotoksik değerini belirlemek için 0,39µM -100µM doz aralıklarında deney kurulumu WST-1 Cell Proliferation Assay Kit kullanılarak IC50 dozu tespit edildi.

BULGULAR

BIBR1532 inhibitörünün K562 hücre hattında 72. saatte IC50 dozu 8.57 µM olarak hesaplandı (Şekil 1).

SONUC

Telomeraz inhibitörü BIBR1532'nin doz uygulanan K562 hücre hattında sitotoksik etkisinin olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak konvansiyonel tedavilere alternatif yeni ilaç tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde bu ajanın umut vadettiğini düşünmekteyiz.



IV. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRE BİLDİRİSİ

ANAHTAR KELİMELER

K562, B1BR1543, Telomeraz