



VI. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 19-21 NİSAN 2019 – GAZİANTEP NOVOTEL

Kronik Miyeloid Lösemide Dasatinib ve Ponatinib aracılı lncRNA ekspresyon değişimlerinin karşılaştırması

Yazarlar : Dr. Çağla Kayabaşı 1 - Doç.Dr. Sunde Yılmaz Süslüer 1 - Yrd.Doç.Dr Tuğçe Balcı Okcanoğlu 2
- Dr. Besra Özmen Yelken 1 - Araştırma Görevlisi Aycan Aşık 1 – Zeynep Mutlu 1 Cansu
Çalışkan Kurt 1 Bakiye Göker Bağca 1 Röya Gasımlı 1 Çağlar Çelebi 1 Eda Tayfur 1 Doç.Dr.
Çığır Biray Avcı 1 - Prof. Güray Saydam 3 - Prof. Cumhur Gündüz1

Kurum : 1Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı , İZMİR 2Yakın Doğu
Üniversitesi ,Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Lefkoşa KKTC 3Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi , Hematoloji Bilim Dalı ,İzmir

GİRİŞ - AMAÇ

Kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoetik kök hücrelerin klonal bir bozukluğudur. KML seçici tedavisi için BCR-ABL1 füzyon proteini ideal bir hedeftir ve bu nedenle hastalığın tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) kullanılır. Onkogenik veya tümör baskılayıcı özellikleri ile uzun kodlamayan RNA'lar (lncRNA) maligniteler ile ilişkilendirilmektedir.

İkinci ve üçüncü nesil TKI'ler dasatinib ve ponatinibin etki mekanizmaları ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, bunların lncRNA ekspresyon profilleri üzerindeki etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu çalışmada, KML'nin dasatinib veya ponatinib ile tedavisine dahil olan lncRNA'ların tanımlanması ve bu lncRNA ifadelerinin anti-proliferatif ve apoptotik süreçler üzerindeki potansiyel rollerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

METOD

Çalışmada dasatinib ve ponatinibin K562 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri WST-8 ile, apoptotik etkileri akım sitometride APO-DIRECT ile değerlendirildi. Dasatinib ve ponatinib ile lncRNA ekspresyon profillerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacıyla 129 lncRNA qRT-PCR ile kantite edildi.



VI. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 19-21 NİSAN 2019 – GAZİANTEP NOVOTEL

BULGULAR

Ponatinibin dasatinibden daha yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu ve daha düşük konsantrasyonda ponatinibin dasatinib ile benzer bir seviyede apoptozu indüklediği belirlendi. Hem dasatinib hem de ponatinib uygulaması sonrasında KML hücrelerinde çok sayıda onkogenik lncRNA aşağı regüle edilirken, tümör baskılayıcı lncRNA'lar yukarı regüle edildiği gösterildi. Dasatinibin 31 lncRNA'nın (ST7OT1, HAR1B, PSF inhibiting RNA, BCMS, Sox2OT, ST7OT2, LUST, BIC, NEAT1, HULC, ST7OT3, anti-NOS2A, PR-AT2, L1PA16, LIT, HOTAIR, HOXA3AS BI823151, lincRNA-SFMBT2, HOXA3AS BE873347, lincRNA-VLDLR, MER11C, PCAT-29, NDM29, HOTAIRM1, PCAT-14, PCAT-32, PCAT-1, Gomafu, ANRIL, PCAT-43, Air) ekspresyonlarını 2 - 18,14 kat ($p<0,05$) arasında baskılarken, 9 lncRNA'nın (TEA ncRNAs, H19, NCRMS, DLG2AS, PRINS, 7SK, PTENP1, DHFR upstream transcripts, Zeb2NAT) ekspresyonlarını 2,13 - 18,63 kat ($p<0,05$) arasında arttırdığı saptandı. Ponatinibin ise 27 lncRNA'nın (TEA ncRNAs, PCAT-43, BCMS, aHIF, lincRNA-VLDLR, BC200, HOTAIR, HULC, IPW, TU_0017629, DLG2AS, MER11C, lincRNA-SFMBT2, ST7OT4, HOXA3AS BE873347, PRINS, PCAT-29, SCA8, HOTTIP, ANRIL, PCAT-1, PCAT-14, AAA1, ST7OT3, PCAT-32, BC017743, PSF inhibiting RNA) ekspresyonlarını 2,11 - 17,29 kat ($p<0,05$) arasında baskılarken, 10 lncRNA'nın (Zeb2NAT, WT1-AS, HAR1B, 21A, LUST, BACE1AS, GAS5, PTENP1, 7SK, NDM29) ekspresyonlarını 2,06 - 15,91 kat ($p<0,05$) arasında arttırdığı saptandı.

SONUC

Çalışmamız, dasatinib ve ponatinibin KML hücrelerinde lncRNA ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Sonuçlarımız hem dasatinibin hem de ponatinibin KML hücreleri üzerindeki anti-lösemik aktivitelerinde çok sayıda lncRNA'nın rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, standart tedavi sonrasında KML hücrelerinde meydana gelen sinyalizasyonun anlaşılmasına, tanı koymak veya hastalığın seyrini takip etmek için yeni belirteçleri tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELELER

Dasatinib, Ponatinib, lncRNA, Kronik Myeloid Lösemi