



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

Kronik Miyeloid Lösemi Tedavisinde Umut Veren Bir Potansiyeli Bulunun Telomeraz İnhibitoru BIBR1532'nin Glikoliz Metabolizması Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi

Yazarlar : Öğrenci Vahidreza Karamad - Dr. Zaka Abbaszade - Araştırma Görevlisi N Pınar Özateş -
Araştırma Görevlisi Bakiye Göker Bağca - Öğrenci Cansu Çalışkan Kurt, - Öğrenci Fatma
Söğütlü - Prof. Cumhuri Gündüz - Doç. Dr. Cıgır Biray Avcı

Kurum : Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

GİRİŞ - AMAÇ

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) her yaşta görülebilse de genellikle orta yaştan sonra görülen kan ve kemik iliğinin yavaş seyirli kanseridir. Philadelphia kromozomu olarak adlandırılan karakteristik bir kromozomal translokasyon ile ilişkili bir tür miyeloproliferatif neoplazmdır. KML, büyük ölçüde, tirozin-kinaz inhibitörleri (TKI'ler) olarak adlandırılan hedefli ilaçlarla tedavi edilir. BIBR1532 mix-tip, rekabetçi olmayan bir telomeraz inhibitörüdür ve spesifik olarak telomeraz ters transkriptaz enziminin katalitik alt ünitesini hedefler ve kanser hücrelerinde yaşlanmayı veya apoptozu indükler. Kanser metabolizması, çoğu normal doku hücresiyle karşılaştırıldığında kanser hücreleri için spesifik olan hücresel metabolizma yollarındaki değişiklikleri ifade eder. Kanser hücrelerinde metabolik değişiklikler çok yönlüdür ve aerobik glikoliz, indirgenmiş oksidatif fosforilasyon sonucu biyosentetik ara maddelerin oluşumu artmış olur, bu da hücre büyümesi ve çoğalması için zemin oluşturur. Seahorse XFp teknolojisi, hücrelerde iki ana enerji üretme yolu- mitokondriyal solunum ve glikolizi aynı anda ölçebilme kapasitesine sahiptir. Bu yöntem iki farklı metabolizma hızını aynı anda ölçerek hücresel fonksiyonlar, hücre aktivasyonu, proliferasyon, farklılaşma ve hastalık etiyolojisi ile ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır.

Çalışmamızda bir Telomeraz inhibitörü olan BIBR1532 etken maddesinin K562 kanser hücre hattı üzerindeki metabolik etkilerini ve özellikle glikolitik yolk üzerindeki etkisini araştırmayı hedeflenmiştir. Bu nedenle daha önce laboratuvarında yaptığımız çalışma sonucu K562 hücre hattı için bulduğumuz BIBR1532 etken maddesinin sitotoksik dozunu (IC50) K562 hücrelerine uygulayarak metabolizma profilini ayrıca metabolik yoldaki ALDO A, TALDO1 ve ENO1 enzimlerinin gen ekspresiyon seviyelerini değerlendirdik.



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

METOD

Bu çalışmada K562 hücre hattı üzerinde BIBR1532'nin etken maddesinin 72. Saatteki IC50 değerinin etkilerini belirlemek için Seahorse XFp Ekstrasellüler Akım Analizörleri ile kullanılan Seahorse XFp Hücre Enerji Fenotipi Testi (Seahorse XFp Energy Phenotype Test Kit) kullanılmıştır. Test hücre enerji metabolizmasının üç temel parametresini (Temel Fenotip, Stresli Fenotip ve Metabolik Potansiyel) ölçerek, bazal ve stresli koşullar altında mitokondriyal solunum ve glikoliz hızını belirleyerek hücrenin metabolik davranışını ortaya koymaktadır. Belirlenen metabolik etkilerin glikoliz metabolizması üzerindeki moleküler seviyede değişikliklerle ilişkilendirilebilmesi için ALDO A, ENO1 ve TALDO1 genlerinin ekspresyon seviyesindeki değişiklikler Real-time RT-PCR yöntemi ile belirlenmiştir.

BULGULAR

K562 hücrelerinde BIBR1532 etken maddesinin etkisine bakıldığında kontrol grubuna kıyasla metabolik potansiyel açısından anlamlı derecede artış görülmesi de hem hücre dışı asidifikasyon seviyelerinde, hem de oksijen alımı düzeylerinde artış gözlemlenerek hücre metabolizması profilinde bütünlükte energetik metabolizmaya doğru eğilim gösterdiği görülmektedir. Ekspresyon seviyesindeki analizlerimiz sonucunda ise ALDO A, TALDO1 genlerinin ekspresyon seviyesinde sıra ile 4.87, 4 kat azalma olduğu gözlenirken ENO1 geninin ekspresyon seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir.

SONUC

Kanser hücreleri için tüm bilinen diğer mekanizmaların yanısıra metabolik mekanizmanın da kanserleşme sürecinde büyük öneme sahip olduğu Warburg tarafından ortaya çıkarılmış olup, bu konuda yapılmış sayısız çalışmalar bu teoremin önemini kanıtlamaktadır. Bu çalışmada telomeraz inhibitörünün metabolizma üzerindeki etkisini değerlendirerek, hem metabolik açıdan, hem de gen ekspresyonu profili açısından elde edildiği verilerin bu konuda yapılacak olan çalışmalara katkıda bulunacağını düşünmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER

Seahorse XFp
Kronik Miyelojenik Lösemi (KML)
BIBR 1532
Glikoliz Metabolizması
Telomeraz İnhibitörü