



IV. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRE BİLDİRİSİ

CCT137690' nın APL Hücre Hattı HL60 Üzerinde Anti-kanser Etkilerinin Değerlendirilmesi

Yazarlar : Öğrenci Röya GASIMLI - Öğrenci Çağla KAYABAŞI - Öğrenci Besra ÖZMEN YELKEN - Araştırma Görevlisi Aycan AŞIK - Öğrenci Fatma SÖĞÜTLÜ - Doç.Dr. Çığır BIRAY AVCI - Prof. Cumhuri GÜNDÜZ

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

GİRİŞ - AMAÇ

Akut miyeloid lösemi kemik iliğinde miyeloid hücrelerinin artması ve maturasyonunun durdurulması, sık sık hematopoyetik yetmezlik (granulositopeni, trombositopeni ve ya anemi) ile karakterize bir hastalıktır. Akut promiyelositik lösemi (APL) akut miyeloid lösemisinin alt tipidir ve diğer lösemi formlarından farklı olarak, lösemik blastların granülositik farklılaşmasına neden olan terapi ile başarıyla tedavi edilebilmektedir.

APL genellikle (15; 17) translokasyonu ve PML / RAR α gen füzyonunun ve kimerik proteinin oluşumu ile karakterizedir. Retinoidler, retinoik asit reseptörleri (RAR'lar, α , β ve γ) ve retinoid X reseptörleri (RXR'ler) olmak üzere iki sınıf nükleer reseptör proteinini aktive eder. RAR α , RXR ile etkileşime girer ve RAR α -RXR heterodimeri, hedef genlerin transkripsiyonunu diferansiyel olarak düzenlemek için korepresör ve ya koaktivatör görevi alır. Bu translokasyon APL vakalarının %90'ından fazlasında tespit edilmektedir ve PML-RARA ve RARA-PML hibrid proteinlerini kodlayan iki gen üretir. PML geni apoptotik yolak için ve genetik stabilitenin kontrolü için önemlidir. Hayvan modellerinde inaktivasyonu, çeşitli uyarılardan indüklenen apoptoza direnç, artmış hücre büyümesine ve deregüle hücre yaşlanmasına neden olmuştur. Nükleusta, PML proteini, nükleer yapılar (NBs) diğer proteinlerle (p53, pRB, Daxx, CBP) etkileşim halinde tespit edilir. RARA nükleer reseptörü her dokuda spesifik olarak bulunur ve özellikle granülopoez için önemlidir. Yapısal olarak, RARA'nın beş fonksiyonel domeni vardır, bunlardan beşi de PML / RARA füzyon proteininde bulunmaktadır.

Mitozdaki hatalar genomik instabiliteye neden olur ve dolayısıyla tümörigenez'in kaynağıdır. Tümör hücrelerinde birçok mitoz regülatörleri aşırı ekspresse olur. İnsan Aurora protein ailesi mitozda diğer proteinlerle uyum içinde çalışan, üç üyeden oluşan önemli serin-treonin kinazlardır. Aurora disfonksiyonu mitotik arest ve hücre ölümüne neden olabilir. Tümörlerde Aurora A ekspresyonu gen amplifikasyonu, genetik instabilite, düşük histolojik farklılaşma ve kötü prognoz ile sık bağlantılıdır. Diğer Aurora kinazlar da tümörlerde aşırı ekspresedir. Bu nedenle, bu enzimler terapötik hedeftir. Bazı küçük-moleküllü inhibitörler bu enzimlerin fonksiyonlarını bloke ederek anti-tümör etki gösterir. CCT137690 Aurora A, Aurora B ve Aurora C'nin yüksek ölçüde selektif inhibitörüdür. İnsan tümör hücre hatlarında anti-proliferatif etki gösterir. Ayrıca, bir çalışmada CCT137690'nun kolorektal kanser hücrelerinin radyoterapiye hassaslığını arttırdığı gözlenmiştir. Çalışmamızda APL HL60 hücre hattına CCT137690 uygulanmasıyla oluşan anti-kanser etkinliğin belirlenmesi amaçlanmıştır.



IV. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRE BİLDİRİSİ

METOD

CCT137690'ın HL60 hücrelerindeki sitotoksik etkisi, hücrelerin CCT137690'ın uygun doz aralıklarında (6nM-100 μ M) 3 günlük muameleden sonra WST-8 testi ile belirlenmiştir. Ölçümler mikropalak okuyucusu cihazı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Aurora kinaz inhibitörü CCT137690'ın HL60 hücreleri üzerinde belirgin sitotoksitesi olduğu gözlemlendi ve 48. saatte 524 nM ve 72. saatte ise 199 nM olarak belirlendi.

SONUC

CCT137690'ın HL60 hücreleri üzerinde belirgin sitotoksitesinden dolayı daha ileri düzey çalışmaların kliniğe önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER

CCT13769, APL, HL60, Sitotoksik etki