



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

Ph+ Akut Lenfoblastik Lösemi'de Resveratrol Tarafından İndüklenen Büyüme İnhibisyonunda Seramid Metabolizmasının Rolü

Yazarlar : Yrd.Doç.Dr AYSUN ADAN - Araştırma Görevlisi OSMAN OĞUZ

Kurum : ABDULLAH GÜL ÜNİVERSİTESİ, YAŞAM VE DOĞA BİLİMLERİ FAKULTESİ, MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK BÖLÜMÜ

GİRİŞ - AMAÇ

BCR-ABL pozitif Philadelphia kromozom pozitif ALL (Ph + ALL)' de genel sağ kalım düşük ve tam remisyon sağlanamamaktadır. Dolayısıyla, Ph+ ALL'de yeni ajanların araştırılması ve yeni hücre içi hedef moleküllerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Biyoaktif sfingolipidler seramid, sfingozin-1-fosfat (S1F) ve glukozil seramid (GS) gibi önemli üyeleri içermektedir ve sfingolipidlerin kontrol ettiği fonksiyonlar, kanserin başlaması, ilerlemesi ve antikanser tedavilerine verilen yanıt ile doğrudan ilişkilidir. De novo sentez yolu (serin palmitoil transferaz (SPT) regülasyona tabi tutulan ana enzimdir) ile sentezlenen seramid apoptozu tetiklemektedir. Seramidin, sfingozin kinaz 1 (SK-1) enzimi aracılığı ile S1F'a ve/veya glukozil seramid sentaz enzimi (GSS) tarafından GS'e dönüştürülmesi ise kanser hücrelerinin proliferasyonunu desteklemektedir. Seramid metabolizması ve bu metabolik yolda görev alan SPT, SK-1 ve GSS gibi enzimlerin regülasyonu terapötik öneme sahip olmaktadır. Bu çalışmada, resveratrol'un Ph+ ALL deki terapötik potansiyeli seramid metabolizmasının hedeflenmesi ve hastalığın oluşumdaki sorumlu molekül olan BCR-ABL'nin regülasyonu ile ilişkilendirilerek araştırılmıştır.

METOD

Resveratrol, SPT inhibitörü (myriocin), SK-1 inhibitörü (SKI II), GSS inhibitörü (PDMP) ve resveratrol:SPT inhibitörü, resveratrol:SK-1 inhibitörü ve resveratrol: GSS inhibitörü kombinasyonlarının SUB-P15 ve SD1 pH+ ALL hücreleri üzerindeki antiproliferatif, sitostatik (hücre döngüsü) ve apoptotik etkileri sırasıyla hücre çoğalma testi, PI boyaması (akım sitometresi) ve Aneksin-V/PI boyaması (akım sitometresi) ile belirlenmiştir. Ayrıca, SPT inhibitörü (myriocin), SK-1 inhibitörü (SKI II), GSS inhibitörü (PDMP) ve resveratrol:SPT inhibitörü, resveratrol:SK-1 inhibitörü ve resveratrol: GSS inhibitörü kombinasyonlarının BCR-ABL protein ifadesi üzerine etkisi western blot ile kontrol edilmiştir.



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

BULGULAR

SD1 ve SUP-B15 hücrelerinde, IC50 konsantrasyonları 48 saat için sırasıyla 43- ve 37 μ M (Resveratrol), 6.6- ve 4.5 μ M (SKI II), 36- ve 32 μ M (PDMP) olarak saptanmıştır. SD1 hücrelerinde resveratrol'ün artan konsantrasyonlarının (10-, 20-, 40 μ M), SKI II 2.5 μ M ile kombinasyonu sonucu, hücrelerin çoğalma yüzdeleri sırasıyla %73, %54 ve %37'ye düşmüştür. 10 μ M PDMP ile kombinasyon sonucu, hücre proliferasyonunun bütün kombinasyonlarda azaldığı görülmektedir (hücre canlılığı kombinasyonlar için sırasıyla %80, %63 ve %37'ye düşmüştür). 100 nM myriocin ile kombinasyonu sonucu, hücrelerin çoğalma yüzdeleri sırasıyla %70, %49 ve %30'a düşmüştür. 20 μ M resveratrol'ün 2.5 μ M SKI II ve 10 μ M PDMP ile kombinasyonu en fazla apoptozu tetiklemiştir. 100 nM myriocin ile olan kombinasyonu sonucunda ise resveratrol'ün tüm dozları ile karşılaştırıldığında apoptozda bir azalma söz konusudur. SUP-B15 hücrelerinde, resveratrol'ün artan konsantrasyonlarının (5- ve 10 μ M), SKI II 1.0 μ M ile kombinasyonu sonucu, hücrelerin çoğalma yüzdeleri sırasıyla %92 ve %70'e düşmüştür. Resveratrol'ün tek başına bu dozlardaki hücre çoğalmasına etkisi sırasıyla %99 ve %93'tür. Resveratrol 10 μ M ve PDMP 1 μ M hücre proliferasyonunu en fazla etkilemektedir. 100 nM myriocin ile kombinasyon ise hücre çoğalmasını resveratrol'ün tekli konsantrasyonuna göre çok fazla etkilememektedir. 10 μ M resveratrol 1 μ M SKI II ve PDMP varlığında apoptozu daha fazla tetiklemiş, 100 nm myriocin varlığında ise resveratrol'ün artan konsantrasyonlarında apoptoz baskılanmıştır. SD1 ve SUP-B15 hücrelerinde, resveratrol'ün ilgili inhibitörler ile kombinasyonlarının hücreleri, hücre döngüsünün S fazında tutarak hücre çoğalmasını baskılamaktadır. BCR-ABL resveratrol'ün artan konsantrasyonlarında veya belirlenen kombinasyonlarda her iki hücre tipi içinde baskılanmıştır.

SONUC

Resveratrol'ün terapötik potansiyelinin sfingolipid metabolizmasının regülasyona tabi enzimlerinin hedeflenmesi ile moleküler düzeyde sinerjistik etkiler göstererek arttığını ve BCR-ABL protein ifadesini regüle ederek hücrelerin büyümelerini baskılandığını göstermiştir. TUBITAK Proje No: 315S248

ANAHTAR KELİMELELER

Ph + ALL, resveratrol, seramid, serin palmitoil transferaz, sfingozin kinase 1