

Proje Yöneticisi: Doç. Dr. AYŞE CANER

Proje ID: 20180

Proje Kodu: TGA-2019-20180

Proje Başlığı: Visseral leishmaniasis tedavisinde Bruton's Tirozin Kinaz inhibitörü olarak Ibrutinib'in etkisi

Proje Türü: GENEL ARAŞTIRMA

Proje Özeti

Leishmaniasis, zorunlu bir hücre içi paraziti olan *Leishmania* cinsi protozoonların retiküloendotelial sistem organlarına yerleşerek meydana getirdiği bir grup hastalıktır. Endemik bölgelerde mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir hastalık olduğundan tedavisi tüm dünyada en önemli sağlık sorunlarından birisi olarak görülmektedir. Hastalığın tedavisinde beş değerli antimon bileşikleri yanı sıra bazı diğer ilaçlar da kullanılsa da bu tedaviler hastalığın sağaltımı için yeterli olmamakta, özellikle hastalığın endemik olduğu bölgelerde bu ilaçlara karşı ciddi direnç oluşmakta ve toksik etki göstermektedir. Bu nedenle yeni ilaçlara ve tedavi hedeflerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda çeşitli yeni ilaç dizaynları ve değişik endikasyonlar için kullanılan ilaçların etkisi leishmaniasis tedavisinde araştırılmaktadır.

Bu projede, kanser hastalarında başarı ile kullanılan bir "Bruton's Tirozin Kinaz (BTK)" inhibitörünün visseral leishmaniasis (VL) tedavisindeki etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Kuvvetli bir kinaz inhibitörü olan "Ibrutinib", FDA onaylı olup mantle hücre lenfomasında ve kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilacın hastalarda oluşan Th2 hücre aktifleşmesini inhibe ettiği ve T hücre popülasyonlarını Th1 immun yanıt profiline doğru değiştirdiği gösterilmiştir. Bu immun profil *Leishmania* tedavisinde belirgin bir şekilde istenen ve beklenen bir yanıttır. Bu proje ile dünyada ilk defa FDA onayı almış Ibrutinib'in terapötik etkisi *L. infantum* ve *L. donovani* suşları üzerinde araştırılacak ve VL tedavisi üzerine etkisi gösterilecektir. Aynı zamanda ilk defa Ibrutinib'in lipozomal partikül ile konjugasyonu yapılarak bu ilacın nanopartikül formülasyonu geliştirilecektir. Böylece *Leishmania* parazitinin makrofajlar içinde direk öldürülmesine olanak sağlayabilecek bir nanopartikül-ilac kombinasyonu oluşturulacaktır. İlacın standart etkisi yanında, lipozomal formülasyonun daha çok makrofajları tercih etmesi ve orada bulunan parazitin amastigot formlarını öldürmesi nedeniyle yan etkilerini minimuma indirilerek yeni bir tedavi adayı olacağı kanaatindeyiz.