

Proje Yöneticisi: Doç.Dr. BURÇİN KAYMAZ

Proje ID: 20763

Proje Kodu: TGA-2019-20763

Proje Başlığı: Bromodomain İnhibitörü PLX51107 ile HDAC İnhibitörü SAHA Epigenetik Ajanların AML Hücre Dizisi Üzerindeki Terapotik Etkilerinin Araştırılması

Proje Türü: GENEL ARAŞTIRMA

Proje Özeti

Çalışmamızda, gelecekteki kanser tedavisinde yeni hedefli BET inhibitörlerini kullanmak ön veri sağlayacak, bromodomain inhibitörü olan PLX51107 ve PLX51107'nin HDAC inhibitörü SAHA (vorinostat) ile kombinasyonunun etkilerinin sonuçlarını değerlendirmek üzere akut myeloid lösemi hücre dizisi HL-60'ın ve kontrol grubu olarak NCI-BL2347 hücrelerinin uygun koşullar altında kültüre edilmesi sonucu, sitotoksikite çalışmalarının sinerjistik/ additif/ antagonist etki analizinin incelenmesi, lösemi hücrelerinde Plx51107, Vorinostat ve kombinasyonlarının lösemi hücreleri üzerindeki apoptotik etkilerinin belirlenmesi, qPCR ile Plx51107 ve SAHA(Vorinostat)'nın spesifik genlerin mRNA ifade miktarları üzerine olan etkilerinin incelenmesi, western Blot Analizi ile Plx51107 ve Vorinostatın Spesifik Proteinlerin İfade Miktarları üzerine Etkilerinin incelenmesi, analizler sonrası elde edilen verilerin, ilgili programların kullanılmasıyla istatistiksel olarak %100 doğrulukta değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Önceki çalışmalarda akut myeloid lösemi hücre serileri üzerinde bromodomain inhibitörlerinden, JQ1 ve I-BET762 sıklıkla kullanılmış olup, güçlü ve seçici bir BRD4 inhibitörü/BET inhibitörü PLX51107'nin etkinliğine dair AML hücre serisi olan HL-60 ve özellikle kombine terapisi üzerinde ne şekilde etki gösterdiği araştırılmamıştır. PLX51107, BRD4 proteininin bromodomainlerindeki asetillenmiş lizin tanıma motiflerine bağlanarak, BRD4'ün histonlar üzerindeki asetillenmiş lizinelere bağlanmasını engellemekte ve bu durum kromatin yeniden modellenmesi ve gen ekspresyonunu bozmaktadır. Büyümeyi teşvik eden bazı genlerin ekspresyonunun önlenmesi, apoptozun indüklenmesine ve BRD4 aşırı eksprese eden tümör hücrelerinde proliferasyonun inhibe edilmesine yol açabilir.

Preklinik ve klinik aşamalarda epigenetik inhibitörlerin artmış potansiyeli, BET gibi ikinci jenerasyon epigenetik modülatörlerin başarısı ile, spesifik ve etkili ilaçların geliştirilmesi için umut vaat etmektedir. Bu nedenle, PLX51107'nin, diğer hematolojik maligniteler için de önemli bir tedavi yaklaşımı olabileceği ve klinik denemeye hızlı bir şekilde geçmesini destekleyebileceği düşünülmektedir.