

**Proje Yöneticisi:** Doç.Dr. MEHMET BURAK DURMAZ

**Proje ID:** 22334

**Proje Kodu:** TGA-2020-22334

**Proje Başlığı:** Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hücre hatlarında prednizolon uygulamasına ek olarak lösemi ilişkili miRNA'ların susturulmasının hedef genlerin ekspresyon seviyeleri üzerine oluşturduğu etkinin araştırılması.

**Proje Türü:** Genel Araştırma Projesi

#### **Proje Özeti:**

Kemik iliği öncül hücrelerinin, farklı nedenlerle genetik yapılarında oluşan bozukluklar sonucu, tek bir mutant hücreden köken alarak malign özellik kazanması lösemiye neden olmaktadır. Çocukluk çağı lösemilerinin %75'i akut lenfoblastik lösemilerdir (ALL) ve etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Lösemi etiopatogeneğinde son yıllarda yapılan çalışmalarda, etkisini epigenetik mekanizmalarla gösteren güncel bir molekül olan mikro RNA (miRNA) göze çarpmaktadır. miRNA'lar, etkinliklerini hedef mRNA'lar ile sekans eşleşmesi gerçekleşmesinin ardından translasyonun baskılanması ya da mRNA'nın parçalanması yolu ile gösterir. miRNA'lar, lösemi gelişimi de dahil olmak üzere pek çok araştıma alanının güncel bir konusunu oluşturmaktadır. Özellikle lösemi ilişkili genlerin post-transkripsiyonel olarak hedeflenmesi önemli bir anti-lösemik stratejidir. Bu bağlamda önerdiğimiz projede, önceden TÜBİTAK 1001 ve BAP projeleri kapsamında aynı hastalık grubunda tespit ettiğimiz, susturduğumuz ve anti-lösemik potansiyelini belirlediğimiz miRNA'ların detaylı moleküler etkinlik mekanizmasının aydınlatılabilmesi amacıyla, bu miRNA'lar tarafından hedeflenen mRNA'ların ekspresyon seviyesindeki değişikliklerin gen ve protein düzeyinde belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu amaçla çalışmamızda çocukluk çağı B-ALL hücre hattı olan SUP-B15 ve kontrol olarak insan sağlıklı B-lenfosit hücre hattı NCI-BL2171 kullanılacaktır. Hücrelere, anti-lösemik etkinliğini daha önce belirlemiş olduğumuz spesifik anti-miR'lerin uygulanması ile miR-146a, miR-155 ve miR-181a hedeflerinin susturulması sağlanacaktır. Bu işlem, ALL'de kullanılan konvansiyonel temel ajan olan prednizolon ile kombine uygulama gruplarını içerecek şekilde genişletilecektir. Susturmadan kaynaklanan hedef genlerin mRNA seviyesindeki değişiklikler gerçek zamanlı qRT-PCR yöntemi ile belirlenecek ve 2-??Ct yöntemi ile hesaplanacaktır. Anlamlı değişiklik gösteren genlerin kodladığı proteinlerin ifade değişiklikleri ise ELISA yöntemi kullanılarak belirlenecektir. Elde edilen veriler ile lösemi gelişiminde ve prognozunda kritik bir bileşen olan epigenetik regülasyonun önemli bir bölümünün aydınlatılması hedeflenmektedir.