

Proje Yöneticisi: Prof.Dr. ÖZLEM YILMAZ

Proje ID: 22429

Proje Kodu: TYL-2021-22429

Proje Başlığı: Oreksin A'nın SH-SY5Y Hücrelerinde Rotenon Toksisitesine Karşı Koruyucu Etkisinin Araştırılması

Proje Türü: Tez Projesi, Yüksek Lisans

Proje Özeti:

Dünya nüfusunun giderek yaşlanmasıyla birlikte nöronların ilerleyen yapı, işlev kaybı ve ölümü ile karakterize edilen nörodejeneratif hastalıklar büyük sorun haline gelmiştir. Nörodejeneratif hastalıkların birincil risk faktörü yaşlanma olup, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon büyük oranda etkilidir. Yaşlanmayı hızlandıran, nörodejenerasyona neden olanlar arasında içme sularının, gıdaların kimyasal atıklarla kontamine olması, üretim sürecinde zararlı organizmalara karşı pestisit kullanımı, insanlarda hücresele düzeyde yaşlanmayı ve nörodejenerasyonu tetiklemektedir. Bir pestisit olan rotenon bu bağlamda Parkinson hastalığı etiolojisinde sıklıkla karşılaştığımız toksinlerdendir. Nörodejeneratif hastalıklarda en sık görülen ikinci hastalık olan Parkinson hastalığı, dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize edilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu değişikliklerin oluşması için olası mekanizmaların mitokondriyal disfonksiyon, glutamat eksitotoksitesi, oksidatif stres, nöroinflamasyon, otofaji ve apoptoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Oluşan dejenerasyonun geri döndürülmesi için endojen ve ekzojen antioksidanların uygulanması gibi yöntemler önerilmiştir.

Bu çalışmada, 1998'de keşfedilen, beyinde hipotalamusta üretilip uyku sürecinin regülasyonu, iştah ve nöroendokrin işlev düzenleme gibi fizyolojik işlevlere sahip bir nöropeptit olan orexin A'nın, rotenon toksisitesine karşı koruyucu etkisi araştırılacaktır. Bu peptidin sinir sistemi özellikle de Parkinson hastalığı için teröpatik etkisi olduğuna dair literatürde bilgiler mevcuttur. Doku kültürü ve hayvan çalışmalarında orexin A'nın apoptozu azalttığı, proinflamatuvar sitokinleri etkileyerek nöroinflamasyonu azalttığı dolayısı ile hücre sağkalımını arttırdığı ve dejenerasyonu hafiflettiği gösterilmiştir. SH-SY5Y hücrelerinde ve sıçanlarda, oluşturulan Parkinson modeli çalışmalarında koruyucu etki göstermiştir. Bizim amacımız, çalışmamızda oreksin A uygulamasının SH-SY5Y hücrelerini rotenon ile oluşturulan toksisiteye karşı koruyucu rolü olup olmadığını göstermek varsa bu rolün apoptotik yolak kaynaklı olup olmadığını saptamaktır. Bu çalışmanın özgün değeri rotenon toksisitesine karşı orexin A'nın koruyucu olup olmadığını ilk defa araştırılması bakımından literatürdeki ilk çalışma olmasıdır.