

Proje Yöneticisi: Prof.Dr. MELTEM SEZİŞ DEMİRCİ

Proje ID: 22448

Proje Kodu: TOA-2021-22448

Proje Başlığı: Glomerulonefrit tedavisinde kullanılan siklofosfamid ile TRPC1/6 inhibitörü DGsMTx4 kombinasyonunun podosit sağkalımı üzerine etkilerinin moleküler düzeyde araştırılması

Proje Türü: Çok Disiplinli Öncelikli Alan Araştırma Projesi

Proje Özeti: Glomerulonefrit, glomerulus ve böbreğin diğer bölümlerinde iltihaplanmaya neden olan bir dizi immün-aracılı bozukluğun sebep olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. Siklofosfamid, immünosupresif ve immünomodülatör etkilerin yanısıra, antimitotik ve antireplikatif özelliklere sahiptir ve glomerulonefrit için düşük dozlarda uygulanan standart bir tedavidir. Podositler, glomerüler kılcal damarların dış tarafında bulunan, oldukça özelleşmiş bağlantı noktası olan yarık diyafram ile bağlantılı iç içe geçmiş ayaksı çıkıntıları olan benzersiz hücrelerdir. Proteinüri, podosit hasarının erken bir sonucudur ve böbrek hastalığının tipik bir belirtisidir. Sürekli podosit hasarı, sonuçta kronik böbrek hastalığına yol açar. Kalsiyum (Ca²⁺) sinyali, podosit hasarında kritik bir rol oynar. Geçici reseptör potansiyel iyon kanalı (TRPC) kanalları selektif olmayan Ca²⁺ geçirgen katyon kanalları olup, glomerüler podositlerin TRPC1,TRPC3,TRPC4,TRPC5 ve TRPC6'yı eksprese ettikleri rapor edilmiştir; bununla birlikte, sadece TRPC3,TRPC5 ve TRPC6'nın podositlerde kalsiyum girişine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bizim de 2019 yılında glomerulonefrit öntanısıyla böbrek biyopsisi yaptığımız hastalarda PKD2,TRPC1,TRPC6,STIM-1 ve Orai-1 gen ekspresyon değişimlerini araştırdığımız çalışma sonucunda TRPC1,TRPC6 veSTIM1 gen ifadelerinin kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak glomerulonefritte oluşan podosit hasarının azaltılmasında TRPC6'ya yönelik olarak yapılabilecek blokajların etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini veya konkomitan tedavi protokollerinde yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Bu amaçla, tedavide sıklıkla kullanılan immünsupresant siklofosfamid ile TRPC1/6 inhibitörü olan D-GsMTx4 ajanının in-vitro moleküler etkileri insan böbrek ve idrar kaynaklı podosit hücre hatları ve insan proksimal tübüler epitel hücre hattı üzerinde araştırılacaktır. Ajanların podosit hücrelerine tek tek ve kombine şekilde uygulanması durumunda anti-apoptotik ve adheziv özellikler, apoptoz ilişkili genlerin ve podosit moleküler yüzey markır genlerinin ifade düzeylerindeki değişimler belirlenerek podosit hasarının azaltılmasına yönelik katkıları değerlendirilecektir.