

Proje Yöneticisi: Doç.Dr. NESLİHAN KARACA

Proje ID: 22469

Proje Kodu: TGA-2021-22469

Proje Başlığı: Kistik fibrozis tanılı çocuk hastalarda nötrofil fonksiyonlarının araştırılması

Proje Türü: Genel Araştırma Projesi

Proje Özeti:

Kistik fibrozis(KF), transmembran regülatör proteinini (KFTR) kodlayan gendeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif bir hastalıktır. Epitelial bir hastalık olarak değerlendirilmesine rağmen patogenezi net değildir. Kistik fibrozisli hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvıları değerlendirildiğinde hastaların semptomları başlamadan önce BAL'da enflamatuvar sitokinlerin varlığı gösterilmiştir.. KFTR fagositik hücrelerden nötrofil, makrofajlarda ve ayrıca mononükleer hücrelerde eksprese olmaktadır. Kistik fibrozisli hastaların nötrofillerinde kemotaksis defektinden hücre içi öldürmeye kadar olan farklı evrelerde etkilenme bildirilmiştir. Adezyon defektleri haricinde nötrofillerde ki defektif KFTR ekspresyonu sonucunda fagolizozom içerisine klorür transportu bozulmakta, HOCl üretilmemekte ve bakteriler öldürülememektedir. VRT-325 korektörünün F508del mutasyonuna sahip KF'li hastalarda bozulmuş bakteri öldürme işini kısmen düzelterek nötrofil fonksiyonlarını iyileştirmesi KFTR'nin nötrofil içerisindeki rolü hakkında bilgi vermektedir. Bakterileri öldürememelerine rağmen KF'li hastaların nötrofilleri sürekli olarak bakteri ile karşı karşıya kalmakta ve bu da kesintisiz olarak proteazların özellikle de elastazın salınmasına neden olmaktadır. Elastaz ise yan etki potansiyeli yüksek olan bir proteaz olup bronşektazi ve ağır akciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Yeni yapılan çalışmalarda ise monositlerde saptanan KFTR proteininin membran potansiyel ve efektör fonksiyonları regüle ettiği yayınlanmıştır. Kistik fibrozisli hastalarda ise monositlerin, intersellüler adezyon molekül-1 ($\beta 2$ integrin ligandı), makrofaj-1 antijen [Mac-1]), fibrinojen, ve vasküler adezyon molekül-1 ($\alpha 4\beta 1$ integrin ligandı)'e adezyonunda defekt olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda KF'li hastalarda süregen enflamasyonun immün homeostazın bozulması sonucunda gerçekleştiği kanısına varılmıştır, ancak katılan hücreler ve etkilenen evre ile ilgili netlik yoktur. Buradan yola çıkarak biz de bu çalışmada Kistik fibrozisli hastaların nötrofil ve monositlerinde kemotaksis, hücre içi öldürme, adezyon defektlerinin araştırılmayı planladık