

Proje Yöneticisi: Prof. Dr. ALTUĞ YAVAŞOĞLU

Proje ID: 23270

Proje Kodu: TOA-2021-23270

Proje Başlığı Rotenon ile İndüklenen Parkinson Hastalığı Modelinde BRCC3 Gen Nakavtının Otofaji ve Endoplazmik Retikulum Stresi Yolakları Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Proje Türü: Çok Disiplinli Öncelikli Alan Araştırma Projesi

Proje Özeti:

Parkinson Hastalığı (PH), altmış yaş ve üzerindeki dünya popülasyonun yaklaşık %1-3'ünü etkileyen yaygın nörodejeneratif bir hastalıktır. Yapılan araştırmalar, temel işlevi hücre içerisinde fonksiyonunu yitirmiş ve/veya yanlış katlanmış proteinlerin yıkımı olan ubiquitin proteazom sistem (UPS) ve otofaji mekanizmalarında meydana gelen aksamaların PH ile ilişkili α -sinüklein agregasyonu, nöroinflamasyon ve endoplazmik retikulum (ER) stresi gibi biyolojik süreçleri tetiklediğini göstermiştir. Bu çalışmada amaç, UPS ve inflamazom aktivasyonu süreçlerinin regülasyonunda görev aldığı bilinen BRCC3 (BRCA1-/BRCA2-containing complex 3) geni nakavtının, rotenon ile oluşturulan in vitro ve in vivo PH modellerinde otofaji ve ER stresi üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla, sıçan embriyolarından elde edilen primer dopaminerjik nöron hatlarında oluşturulan in vitro PH modelinde siRNA ile gerçekleştirilecek BRCC3 gen nakavtının etkileri immünofloresan boyama, western blotlama (WB), eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time PCR) yöntemleri ile araştırılacaktır. In vivo PH modelinde ise niyozom-siRNA kompleksleri ile gerçekleştirilecek BRCC3 gen nakavtının etkileri immünohistokimyasal boyamalar, biyokimyasal analizler, WB ve Real Time-PCR yöntemleri ile araştırılacaktır. Yapılan literatür taramasında, daha önce rotenon ile indüklenen sporadik PH modelinde BRCC3 gen nakavtının ER stresi ve otofaji süreçleri üzerine etkisini araştıran herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması çalışmamızın özgün değerini oluşturmaktadır. Ayrıca, çalışmanın in vitro ve in vivo basamaklarında gerçekleştirilecek olan siRNA uygulamalarında taşıyıcı sistem olarak niyozom kullanımı ve taşıyıcı sistemin beyine ulaşıp ulaşmadığının IVIS (in vivo imaging system) yöntemiyle takip edilecek olması çalışmamızın özgün değerini arttırmaktadır. Yapılacak çalışmada elde edilecek bulgular ile BRCC3'ün PH ile ilişkili süreçler üzerine etkilerinin ortaya konulması hem ilgili literatüre hem de PH'nin tedavisinde yeni terapötik hedeflerin tanımlanmasına katkı sağlama potansiyeline sahiptir.