

**Proje Yöneticisi:** Prof. Dr. ALTUĞ YAVAŞOĞLU

**Proje ID:** 23271

**Proje Kodu:** TDK-2021-23271

**Proje Başlığı:** Deneysel Parkinson Modelinde Histon Asetil Transferaz GCN5 Gen Nakavtının Mitokondriyal Homeostaz Üzerine Etkilerinin Araştırılması

**Proje Türü:** Doktora Tez Projesi

**Proje Özeti:**

2018 verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 6,2 milyon kişiyi etkileyen Parkinson Hastalığı (PH), beynin substantia nigra pars compacta bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak ortaya çıkan yaygın nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalık üzerine yapılan birçok çalışma mitokondriyal disfonksiyonun PH patofizyolojisinde merkezi bir faktör olduğunu göstermektedir. Ayrıca, hücrelerde mitofaji ve mitokondriyal biyogenez süreçleri ile ilişkili düzenleyici moleküllerin fonksiyonlarında ortaya çıkan aksaklıkların PH nöropatogenezinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar sunan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmada amaç, mitokondriyal biyogenez ve mitofaji yollarının düzenlenmesinde kilit bir rol oynadığını bilinen GCN5 (General Control Non-repressed 5) geni nakavtının PH modelinde mitokondriyal homeostaz üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla, sıçan embriyolarından elde edilen primer dopaminerjik nöron hatlarında oluşturulan in vitro PH modelinde siRNA ile gerçekleştirilecek gen nakavtının etkileri immüno Floresan 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 gen nakavtının etkileri immünohistokimyasal boyamalar, biyokimyasal analizler, WB ve Real Time-PCR yöntemleri ile araştırılacaktır. Yapılan literatür taramasında, rotenon ile indüklenen sporadik PH modelinde GCN5 gen nakavtının mitokondriyal homeostaz 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 beyne ulaşımının IVIS (in vivo imaging system) yöntemiyle takip edilecek olması çalışmamızın özgün değerini arttırmaktadır. Yapılacak çalışmada elde edilecek bulgular ile GCN5'in PH ile ilişkili süreçler üzerine etkilerinin ortaya konulması hem ilgili literatüre hem de PH'nin tedavisinde yeni terapötik hedeflerin tanımlanmasına katkı sağlama potansiyeline sahiptir.