

Proje Yöneticisi: Prof. Dr. GÜLİNNAZ ERCAN

Proje ID: 91

Proje Kodu: 17-TIP-010

Proje Başlığı: KORDON KANI HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELERİNDEN FARKLIlaştırILAN DOĞALÖLDÜRÜCÜ HÜCRELERİN GLIOBLASTOMA TÜMÖR HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN İN VİTRO OLARAK İNCELENMESİ

Proje Türü: GENEL ARAŞTIRMA

Proje Özeti:

Glioblastoma kemoterapi/radyoterapi gibi tedavi yaklaşımlarının etkisiz kaldığı en agresif beyin tümörlerinden biri olup hayatta kalma olasılığı oldukça düşük bir kanser tipidir. Glioblastoma multiforme tedavisinde son yıllarda gen terapisi, antiangiogenez tedavisi, lezyona lokal ilaç uygulaması gibi bazı deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır, ancak uygulanmakta olan güncel tedavi yaklaşımları ile hastaların %30 kadarının 2 yıllık yaşam süresine ulaşabildiği bildirilmektedir.

Kordon kanı (KK); hematopoietik kök hücreler (HKH) açısından zengin bir kaynak olup, çok miktarda CD34+ HKH içermektedir. Kordon kanından elde edilen HKH'in miktarı ve proliferasyon kapasitesi kemik iliğinden elde edilen HKH'e göre daha yüksektir. Kordon kanında HKH yanı sıra az miktarda mezenkimal kök hücreler (MKH) de bulunmaktadır. Kordon kanı her iki multipotent özellikteki kök hücrelere sahip olması nedeni ile tıbbin birçok alanında kullanım potansiyeline sahip zengin bir genç kök hücre kaynağıdır.

Tümör hücreleri üzerinde güçlü antitümör etkili immün sistem hücreleri olan Natural Killer (NK) hücreleri kemik iliğinde üretilirler; lenf nodülleri, dalak, akciğer, karaciğer gibi çeşitli lenfoid ve lenfoid olmayan dokulara yerleşirler ve periferal kanda %5-15 oranında bulunurlar. Malign hücreler üzerinde etkili birçok sitotoksik reseptöre sahip olan NK hücreleri perforin ve granzim B gibi sitotoksik proteinler aracılı, reseptör aracılı, sitokinler aracılı ve antikor bağımlı sitotoksikite ile tümör hücrelerini elimine ederler. Çalışma kapsamında; etik izinler alınarak elde edilecek kordon kanından, hematopoietik ve mezenkimal kök hücreler izole edilecek ve elde edilen bu hücrelerin CD34, CD45 ve CD90 antikorları kullanılarak flow sitometri ile karakterizasyon analizleri yapılacaktır. Karakterizasyon analizleri sonucunda, besleyici tabaka olarak kullanılacak olan KK-MKH mitomisin C ile muamele edilecek ve bu hücrelerin çoğalmaları durdurulacaktır. Proliferasyonları engellenen KK-MKH besleyici tabakası üzerinde KK-HKH'i NK hücrelerine diferansiyasyon edilecektir. Diferansiyasyon işleminin ardından CD314, ve CD56 antikorları kullanılarak flow sitometri ile NK hücrelerinin karakterizasyon analizi yapılacaktır. KK-MKH besleyici tabakası üzerinde KK-HKH'inden farklılaştırılan NK hücreleri ile T98-G glioblastoma hücreleri ko-kültüre edilerek NK hücrelerinin tümör hücreleri üzerindeki antitümörojenik etkinliği belirlenecektir. Bunun için Annexin V yöntemi ile tümör hücrelerinde apoptozun indüklenip indüklenmediği belirlenirken,

RT-PCR analizleri ile de kanser ile ilişkili K-ras, P53, TGFBR2 genlerinin ekspresyon analizleri yapılacaktır. Yanısıra; NK hücrelerinin tümör gelişiminden, invazyon ve metastazından sorumlu olduğu bilinen kanser kök hücreleri üzerindeki etkinliği de Oct3/4 ve NANOG genlerinin ekspresyon analizleri yapılarak belirlenecektir. Sunulan projede elde edilecek in vitro sonuçlar ileride kanser alanında kliniğe uyarlanabilecek immünoterapötik yeni bir tedavi yaklaşımının geliştirilmesine ışık tutacaktır.