

[S-037]

Demir şelatlayıcı ME0053 ve ME0055 bileşiklerinin kanserli hücrelerin proliferasyonu üzerindeki etkisinin SH-SY5Y (Nöroblastom) hücrelerinde incelenmesi

Özgür Tanrıverdi¹, Ayşegül Yıldız²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Muğla

Amaç: Demir, hücre çoğalması, metabolizması ve büyümesi gibi fonksiyonlarda önemli rol oynayan temel bir elementtir. Ayrıca mitokondriyel enzimler için önemli bir katalizör, katalaz gibi detoksifikasyon işlemleri için de oldukça önemlidir. Redoks döngüsü ve serbest radikal oluşumunda da yer alabilir. Bu nedenle demir hem esastır hem de potansiyel olarak toksiktir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda demirin tümörün mikro-çevresinde ve metastatik sürecinde de yer aldığı gösterilmiştir. Demir edinimi, akışı, depolanması ve düzenlenmesi ile ilgili tüm mekanizmaların karsinogenez ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle demirin metabolik yollarının karsinogenezdeki rolünün belirlenmesi, kanser prognozu ve tedavisi için yeni hedefler sağlayabilir. Bu bilgiler ışığında, SH-SY5Y kanser hücrelerinde demir şelatlayıcı olarak bilinen Salisiliden asilhidrazid sentetik grubundan ME0055 ve ME0053 kimyasallarının etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

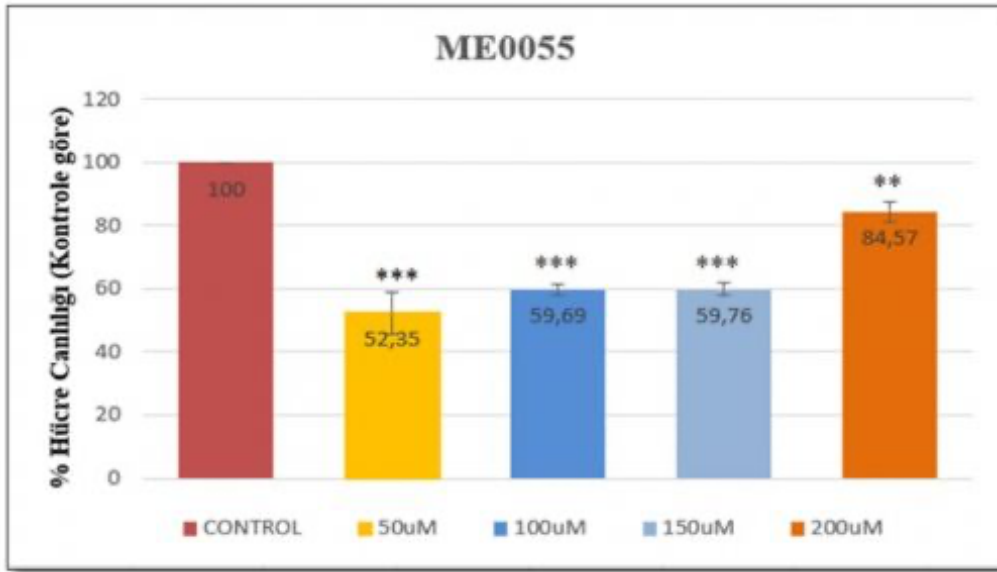
Gereç-Yöntem: Bu araştırmada, kimyasalların hücre üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için 10x10⁴ hücreye MTT testi yapıldıktan sonra uygun olan doz 50µM olacak şekilde belirlendi. Daha sonra protein izolasyonu sonucunda western blotlama yapılarak Speedy/RINGO, MAPK, p-Akt ve kaspaz-3 aktivitesine bakıldı.

Bulgular: Hücre siklus regülatörü olan Speedy/RINGO seviyesinde gözlemlenen düşüşle beraber p-Akt yolağının da fosforilasyon seviyesini düşürdüğü görüldü. Bu durumun sadece Speedy/RINGO seviyesindeki azalma sayesinde değil aynı zamanda demir şelatlayıcı salisiliden asilhidrazidlerin Fe+2 ile etkileşime girerek PTEN aktivitesinde artışa sebep olmaları yanısıra PI3K'in PIP3 ile etkileşime girmemesinden kaynaklı olabileceği düşünülebilir. MAPK yolağına ait verilerimizde, kullanılan bu kimyasalların çok fazla etki etmediği gözlemlense de yine de anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Diğer bir sonuç olarak ME0055 ve ME0053 kimyasallarının SH-SY5Y kanserli hücrelerde sırasıyla kaspaz-3 aktivitesini %59,7 ve %210 oranında artırdığı saptandı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda, karsinogenezde önemli rolü olan MAPK ve Akt sinyal yolları ve Speedy/RINGO proteininin regülasyonunda sentetik olan demir şelatlayıcıların tedavi amacı ile kullanımlarının önemli bir etki sağlayacağı kanısına varıldı. Ancak bu çalışmanın demir metabolizması ve karsinogenezden sorumlu moleküler mekanizmalar ile arasındaki ilişkinin diğer kanser hücre hatlarında ve daha fazla hedef molekül belirlenerek çalışılması gerekebileceği düşünüldü.

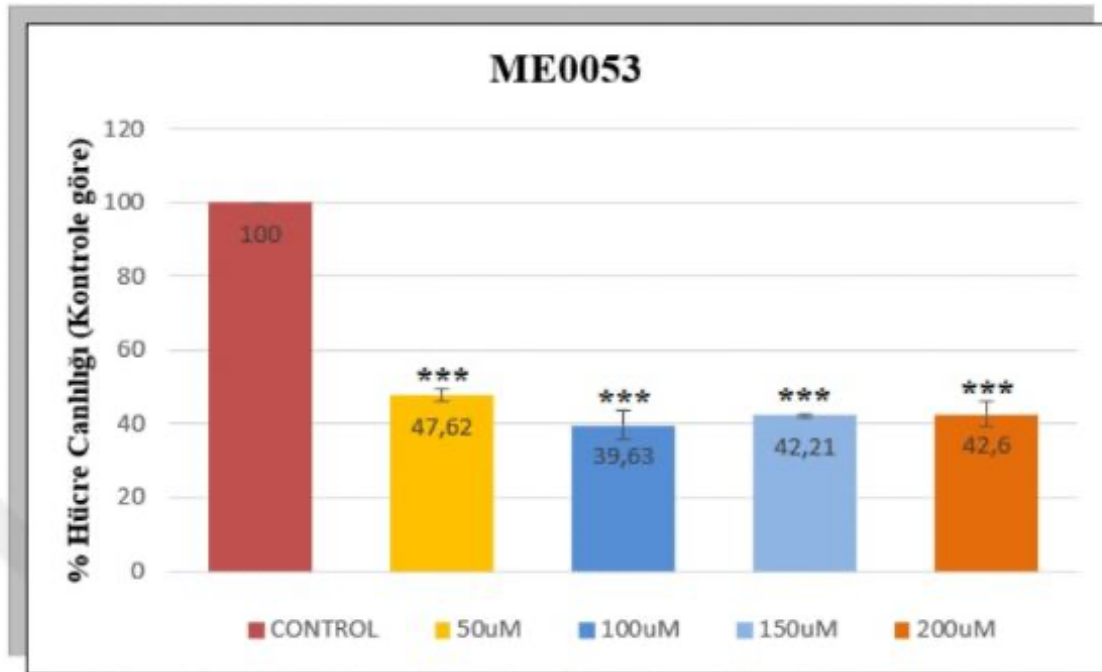
Anahtar Kelimeler: Demir şelatlayıcı, Speedy/RINGO proteini, nöroblastom

Grafik 1



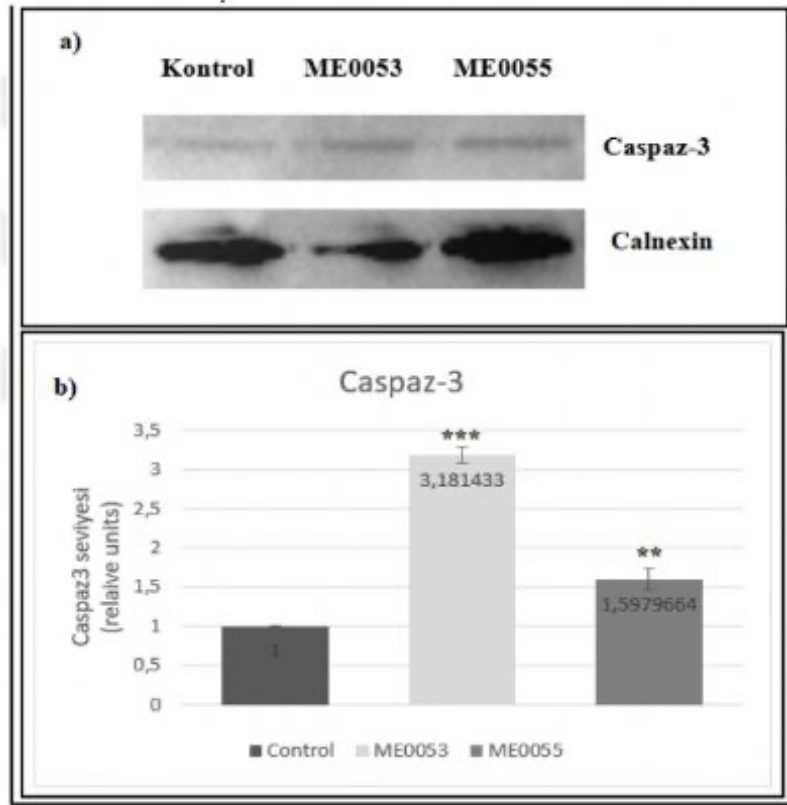
Grafik 1. ME0055 kimyasalının kanserli SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi
ME0055 kimyasalının SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi

Grafik 2



Grafik 2. ME0053 kimyasalının kanserli SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi
ME0053 kimyasalının kanserli SH-SY5Y hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi

Grafik 3



Şekil 3. Kaspaz-3 aktivitesi için western blotlama sonucu. a): Western blotlamada Kaspaz-3 aktivitesi için kantitatif sonuçları gösteren grafik. **b):** ME0055 ve ME0053 ile demir şelatlaması yapılan SH-SY5Y hücrelerindeki Kaspaz-3 aktivitesi seviyesi. Sonuçlar kat değişimi olarak gösterilmiştir. Hata çubukları, ortalama değer $\pm$ SD'yi temsil etmektedir. * $p < 0.001$

*Kaspaz-3 aktivitesi için western blotlama sonucu. a): Western blotlamada Kaspaz-3 aktivitesi için kantitatif sonuçları gösteren grafik. b): ME0055 ve ME0053 ile demir şelatlaması yapılan SH-SY5Y hücrelerindeki Kaspaz-3 aktivitesi seviyesi. Sonuçlar kat değişimi olarak gösterilmiştir. Hata çubukları, ortalama değer $\pm$ SD'yi temsil etmektedir. * $p < 0.001$*