

[Abstract:0358][S-096]

Testis Kanserinde High Mobility Group Box-1 Ekspresyonu ve Tedavi Hedefi Olarak Rolü

Mustafa Yıldırım¹, Aliye Demet Demirağ², Berkay Öklimek³, Döndü Nergiz⁴, Mehmet Sökücü⁵, Özlem Nuray Sever⁶

¹SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Gaziantep

²Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, İstanbul

³SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep

⁴Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Antalya

⁵SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, Gaziantep

⁶Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul

Amaç: Testis kanseri 15 -35 yaş arası genç erkeklerde en sık görülen solid tümördür. Hastaların %18' inde bölgesel yayılım, %12'sinde ise tanı anında uzak metastaz bulunmaktadır. Metastatik hastalığı olan hastaların yaklaşık dörtte biri testis kanseri nedeniyle kaybedilmektedir. Bu nedenle yeni tedavi arayışlarını gündemdedir. HMGB1'in kanserin ilerlemesi, anjiyogenez, tümör istilası ve metastaz ile ilişkili histon olmayan nükleer bir proteindir. Bu çalışmada testis kanserli hastalarda HMGB1 Ekspresyonu ve HMGB1'i hedefleyen ajanlar in silico yöntemle olarak araştırılmıştır.

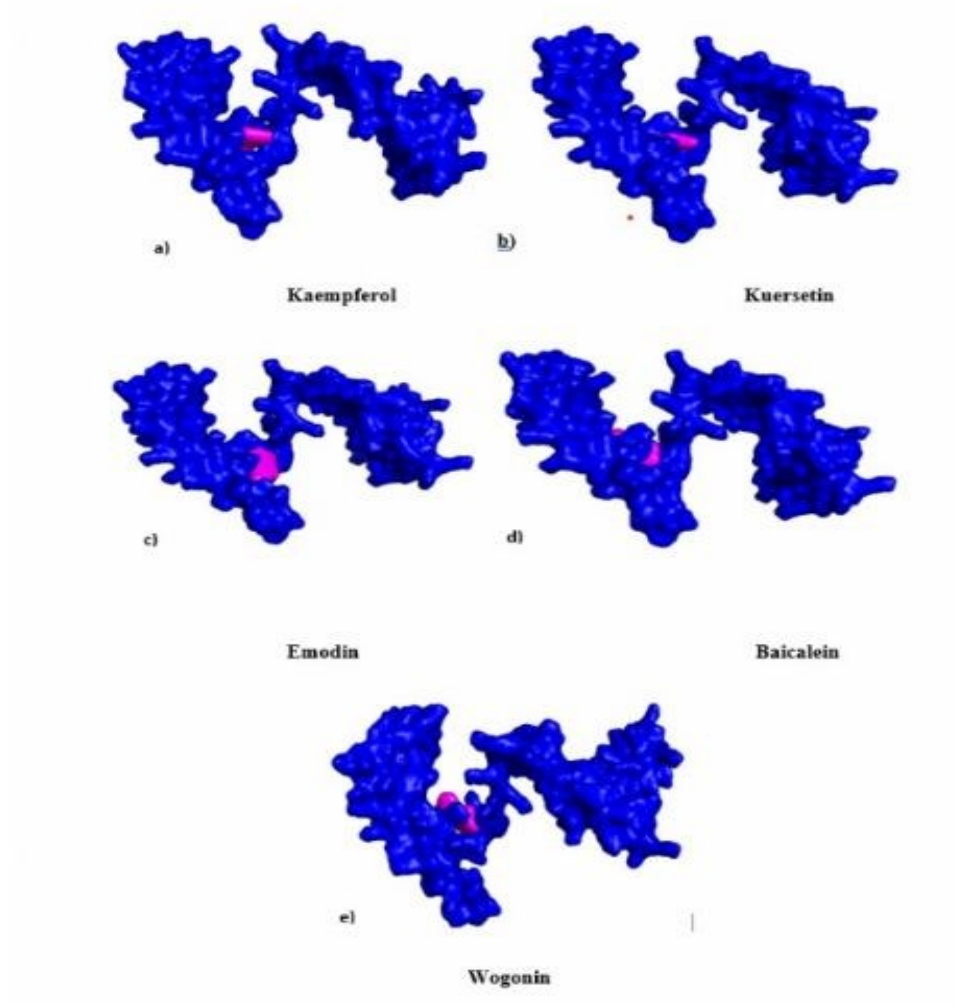
Gereç-Yöntem: Hastaların patoloji örneklerinde HMGB1 ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle araştırılmıştır. HMGB1'i hedefleyen fenolik bileşikler PubChem veri tabanından tarandı. Moleküler kenetleme ve admet analizleri Gaussian 09, AutoDockTools 1.5.6, AutoDock Vina 1.1.2, PyMOL ve Discovery Studio programları kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde hafif şiddette nükleer boyanma yoktu. Tüm vakalarda orta veya kuvvetli boyanma mevcuttu. Çalışmamızda HMGB1'i inhibe etmek için Kaempferol, Kuersetin, Emodin, Baicalein ve Wogonin kullanıldı. Bu moleküllerin HMGB1 ile bağlanma enerjileri belirlendi (Tablo 1). HMGB1'i enzimini inhibe etme potansiyeline sahip olan fenolik bileşenlerin (Kaempferol, Kuersetin, Emodin, Baicalein ve Wogonin) HMGB1 ile olan hidrojen bağ etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin amino asit kalıntıları ile olan ilişkisi saptandı (Şekil 1).

Sonuç: HMGB1 birçok tümörde overekspresyonunun ve reseptörünün (özellikle RAGE'nin) gösterilmesi nedeni ile HMGB1 reseptörünü hedeflemek kanser tedavisinde potansiyel uygulama alanı sunar. Biriken kanıtlar çeşitli kanser türleri için bir hedef olarak hizmet verebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda araştırılan ilaç adaylarından Wogonin'in ilgili alanlarla daha etkin ve stabil kompleksler oluşturduğunu ve böylece diğer bileşenlere kıyasla daha belirgin bir inhibisyon profili sergileyebileceğini gösterdik. Bu nedenle, wogonin'in inhibisyon potansiyeli diğer moleküllerden ayrılarak onun ilaç gelişimindeki önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Testis kanseri, moleküler kenetlenme, İlaç tasarımı

Şekil 1



Hmgb1 molekülü ile bu molekülü inhibe eden a) kaempferol, b) kuersetin, c) emodin, d) baicalein ve e) wogonin molekülleri ile etkileşimi.

Tablo 1

Ligand Molekülleri	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)
Kaempferol	-7.1
Kuersetin	-7.1
Emodin	-7.1
Baicalein	-7.1
Woganin	-7.2

Tablo 1: Hmgb1 Proteinini İnhibe Eden Ligandlar ve Hmgb1 Reseptörü Arasındaki Bağlanma Afiniteleri