

Kortikal Gelişimsel Malformasyona Neden Olan Tübülinopati İçin Bir Model Organizma

Biyoteknoloji ve Yaşam Bilimleri



Teknik Alan

Buluş, tübülinopati adı verilen ve beyin gelişimi sırasında nöronal göçü düzenleyen tübülin proteinlerini kodlayan genlerdeki kusurlardan kaynaklanan geniş bir kortikal gelişimsel malformasyon (KGM) yelpazesini ifade eden bir bozukluğun, CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak tubulin gamma 1 (Tubg1) geninin zebra balığı (Danio rerio) 10

embriyolarında nakavt edilmesi yoluyla modellenmesi ile ilgilidir. Söz konusu transgenik hayvan, Tubg1 proteininin eksikliğinden kaynaklanan KGM'lerin fenotipinin ve moleküler patolojik mekanizmalarının gelişim sürecinde araştırılmasına olanak sağlamaktadır.

Özet

Buluş, tübülinopati adı verilen ve beyin gelişimi sırasında nöronal göçü düzenleyen tübülin proteinlerini kodlayan genlerdeki kusurlardan kaynaklanan geniş bir kortikal gelişimsel malformasyon (KGM) yelpazesini ifade eden bir bozukluğun, CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak tubulin gamma 1 (tubg1) geninin zebra balığı (Danio rerio) embriyolarında nakavt edilmesi yoluyla modellenmesi ile ilgilidir.

Buluşun amacı, tübülinopati ile ilişkili KGM'lerin ve nörogelişimsel bozuklukların moleküler mekanizmalarının ve patofizyolojisinin ayrıntılı olarak incelenebilmesine olanak sağlayan bir transgenik

hayvan modeli oluşturmaktır. Buluşa konu modellemede, söz konusu hayvan modeli CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak tubg1 geninin zebra balığı embriyolarında nakavt edilmesi yoluyla oluşturulmaktadır.

Buluşun başka bir amacı KGM fenotiplerinin hücresel, moleküler ve davranışsal düzeyde karakterize edilmesine olanak sağlamaktır. Buluş, FO neslinde mozaik nakavt elde edilmesine olanak tanıyan zebra balığı embriyo/larva modeline dayanarak karakterize edilmektedir. Bu yöntem sayesinde nakavt embriyo ve larvalar 20 5 gün boyunca izlenebilmekte, ayrıntılı olarak karakterize edilebilmektedir.



Teknolojinin Avantajları

Buluşa söz konusu olan transgenik hayvan, Tubg1 proteininin eksikliğinden 20 kaynaklanan KGM'lerin fenotipinin ve moleküler patolojik mekanizmalarının gelişim sürecinde araştırılmasına olanak sağlamaktadır. Buluş, mutasyonları KGM'ler ile ilişkilendirilen tübülin proteinlerini kodlayan genlerden biri olan Tubg1 geninin nakavt edilmesi ile ilgilidir. Nakavt hayvan modeli, zebra balığı embriyolarında CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılarak oluşturulmaktadır. Bu model, mikrotübül yapılarının 25 bozulmasından kaynaklanan nörogelişimsel bozukluklar barındırmaktadır. Bunlar arasında küçülen kafa ve gözler, lizensefali, mikrosefali ve pakigiri ile ilişkilendirilen genlerin ifadesindeki değişim, nöronal diferansiyasyon ile ilişkili

genlerin iadesinde azalma ve apoptotik hücre ölümünün artması bulunmaktadır.

Buluştta, zebra balığı kullanılması ile rodent modellerine kıyasla daha hızlı şekilde, uygun maliyetle ve yüksek başarı oranı ile Tubg1 geni nakavt edilmektedir.

Bu şekilde üretilen transgenik zebra balığı, lizensefali ve pakigiri gibi KGM'lerin moleküler mekanizmalarının, hücre-hücre ve hücre-doku ilişkilerinin araştırılması ve potansiyel terapötik yaklaşımlar ile aday kimyasalların test edilmesi amacıyla in vivo 5 model organizma olarak kullanılabilir. Özellikle ilaç keşif çalışmalarında kullanılabilir olması, farmasötik teknolojiler kullanan biyoteknoloji firmaları için önemli bir ticari değer yaratmaktadır.



Kortikal Gelişimsel Malformasyona Neden Olan Tübülinopati İçin Bir Model Organizma

Biyoteknoloji ve Yaşam Bilimleri



Fikri Mülkiyet Hakları



Ulusal patent başvurusu yapıldı, süreç devam ediyor.

Başvuru No: TR 2024/004566



Teknoloji Hazırlık Seviyesi:

TRL-3

Prototip



Tamamlanan Testler:

Hayvan modeli oluşturulmuş ve doğrulanmıştır.

