



Kolon Kanserinin Tedavisinde Kullanılmak Üzere Bir α -Ketoglutarat İnhibitörü



Teknik Alan

Sağlık Hizmetleri



Özet

Mevcut buluş, kanser hücrelerinde yüksek seviyede bulunan ve kanserin ilerlemesinde rol alan 2-HG onkometabolitinin üretildiği yolağın aydınlatılması ile ilgilidir. Çalışmamızda 2-HG'nin üretim yolları araştırılarak bu metabolitin üretilmesinin durdurulması amaçlanmıştır. Kullanılan

inhibitörler bu onkometabolitin üretimini tamamen durdurmaya ek olarak kanser hücrelerinin proliferasyonunu da anlamlı düzeyde yavaşlatmıştır. Bu buluş kolon kanserinin tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım sunmaktadır.

Teknolojinin Avantajları



Mevcut buluş, metastatik özellikteki kolon kanseri hücre hatlarında yüksek seviyede bulunan 2-HG onkometabolitinin üretildiği yolağın aydınlatılması ile ilgilidir. Çalışmamızda 2-HG'nin üretim yolları araştırılmış ve bu yolakda rol alan enzimler belirlenmiştir. Bu enzimlere inhibitör uygulandığında 2-HG onkometabolitinin sentezlenmesi anlamlı düzeyde azalış göstermiştir. Buna ek olarak, bu inhibitörlerin uygulanması kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlatmıştır. K252c ve Galloflavin inhibitörleri kolon kanserinin tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım sunmaktadır.

Buluş kanser hastalığının tedavisinde kullanılabilir.

Buluşun Tanımı



Mevcut buluş, sağlıklı hücrelerde çok düşük konsantrasyonlarda bulunurken kanser hücrelerinde yüksek seviyede üretilen ve kanser ilerlemesinde birçok metabolik ve epigenetik yolağı etkileyen 2-Hidroksiglutarat (2-HG) onkometabolitinin üretim yolağı ile ilgilidir. Metabolizmanın önemli bir basamağını oluşturan TCA döngüsünde, izositratın α -ketoglutarata (α -KG) oksidatif dekarboksilasyonu izositrat dehidrogenaz (IDH) enzimleri ile gerçekleşir. Bu enzimler mutasyona uğradığında neomorfik enzimatik aktivite kazanır ve α -KG'nin 2-HG'ye dönüşümü reaksiyonlarını gerçekleştirir. Mutant IDH1/2 enzimlerine ek olarak, 2-HG üretimi çeşitli enzimlerle gerçekleştirilir ve bu enzimler kanser türüne spesifiktir. Normal koşullar altında yabanıl tip IDH1/2,

hidroksiasit-oksoasit transhidrogenaz (HOT) ve fosfogliserat dehidrogenaz (PHGDH) enzimleri 2-HG üretiminde rol almaktadır. Hipoksik koşullar altında ise malat dehidrogenaz (MDH1/2) ve laktat dehidrogenaz (LDHA) enzimleri de 2-HG üretimine katılmaktadır. Kolon kanserinde IDH1/2 ve HOT enzimlerinin rol aldığı bilinmektedir. Bu buluş ile ilk defa MDH2 ve LDHA enzimlerinin normal koşullarda 2-HG üretimine katıldığı CRISPR/Cas9-tabanlı gen terapisi ile oluşturulan hücre modelleri üzerinde gösterilmiştir. MDH2 ve LDHA enzim inhibitörleri uygulandıktan sonra 2HG üretiminin durdurulduğu görülmüştür. Bu sonuca varılması için aşağıda listelenen deneyler gerçekleştirilmiştir.



Kolon Kanserinin Tedavisinde Kullanılmak Üzere Bir α -Ketoglutarat İnhibitörü



Buluşun Tanımı

1- Caco-2 ve SW620 kolon kanseri hücre hatlarında D-2-HG seviyesi HPLC analizi ile 22.6 ve 152.6 μ mol/mg olarak bulunmuştur.

2- SW620 hücre hattında IDH1 ve IDH2 genlerinde mutasyon olmadığı Sanger metodu ile analiz edilmiştir.

3- SW620 hücre hattında yabancı tip IDH1 geninin ifadesi CRISPR/Cas9 metodu ile susturulduktan sonra IDH1 KO hücrelerdeki D-2-HG seviyesi kontrol grubuna kıyasla yaklaşık olarak 2 kat azalmıştır.

4- IDH1 geni susturulan SW620 hücrelerine ayrı ayrı MDH2 (K252c) ve LDHA (Galloflavin) enzim inhibitörleri uygulandığında bu hücrelerdeki D-2-HG seviyesi belirlenemeyecek kadar azalmıştır.

5- IDH1 geni susturulan ve ayrı ayrı K252c ve Galloflavin inhibitörleri uygulanan SW620 hücrelerinin proliferasyonu yavaşlamıştır.

Bu buluş ile ilk defa kolon adenokarsinoma hücresinde K252c ve Galloflavin inhibitörlerinin D-2-HG üretimini tamamen durdurduğu ve buna ek olarak hücre proliferasyonunu kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde azalttığı bulunmuştur. Bu inhibitörlerin kolon kanseri tedavisinde yeni bir terapötik yaklaşım sunmaktadır.

Tamamlanan Testler

Caco-2 ve SW620 kolon kanseri hücre hatlarında D-2-HG seviyesi HPLC analizi ile 22.6 ve 152.6 μ mol/mg olarak bulunmuştur.

- SW620 hücre hattında IDH1 ve IDH2 genlerinde mutasyon olmadığı Sanger metodu ile analiz edilmiştir.
- SW620 hücre hattında yabancı tip IDH1 geninin ifadesi CRISPR/Cas9 metodu ile susturulduktan sonra IDH1 KO hücrelerdeki D-2-HG seviyesi kontrol grubuna kıyasla yaklaşık olarak 2 kat azalmıştır.
- IDH1 geni susturulan SW620 hücrelerine ayrı ayrı MDH2 (K252c) ve LDHA (Galloflavin) enzim inhibitörleri uygulandığında bu hücrelerde D-2-HG üretimi tamamen durdurulmuştur.
- IDH1 geni susturulan ve ayrı ayrı K252c ve Galloflavin inhibitörleri uygulanan SW620 hücrelerinin proliferasyonu yavaşlamıştır.

Tamamlanacak Olan Testler

İnhibitörlerin *in vivo* uygulanması planlanmaktadır.

Fikri Mülkiyet Hakları

Ulusal patent başvurusu yapıldı, süreç devam ediyor.

Başvuru No: 2022/018034

