



T.C.GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

PROJE ÖZET RAPORU

Proje Yürütücüsü	Prof.Dr. HATİCE KİBRİYA FİDAN BİTLİSLİOĞLU		
Proje Kodu	TGA-2022-7873		
Proje Başlığı	ALFA -1 ANTİTRİPSİN (AAT) AKUT FAZ REAKTANININ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (AAA) OLAN ÇOCUKLARDA NÖTROFİL EKSTRASELÜLER TUZAKLARI (NET)OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİ		
Proje Türü	Genel Araştırma Projesi		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	24		
Proje Durumu	Kapanmış		
Başvuru Tarihi	7.9.2022	Muhtemel Bitiş Tarihi	14.10.2024
Başlangıç Tarihi	14.10.2022	Bitiş Tarihi	12.11.2024
Ek Süre 1 (Ay)		Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	₺96.495,92		
Ek Ödenek 1	₺0,00		
Ek Ödenek 2	₺0,00		
Ek Ödenek 3	₺0,00		
Toplam Bütçe	₺96.495,92	Gerçekleşen Harcama	₺88.963,17

Proje Özeti

Doğuştan immün yanıtın önemli elemanları arasında yer alan nötrofiller, enfeksiyon anında veya doku hasarı görüldüğünde alana ilk çekilen hücrelerdirler. Fagositik özelliklerinin dışında 2004 yılında Arturo ve ark.larının çalışmalarıyla nötrofillerin farklı bir patojen öldürme stratejisi daha kullandığı bildirilmiş ve buna "Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları (NET)" adı verilmiştir. NET formasyonunu asıl tanımlayan unsur, ekstrasellüler alanda yoğunlaşmış ve nötrofile ait kromotindir. NET'lerin mikrobisidal potansiyellerinde Nötrofil Elastaz (NE), Miyelopreksidaz (MPO), Katepsin G, Laktoferrin, Pentaksin 3, Jelatinaz, Proteinaz 3 ve peptidoglikan bağlanma proteinleri rol oynamaktadır. NET formasyonu oluştuğunda hücrede önemli morfolojik değişiklikler ortaya çıkmakta, hücrenin nükleer membran bütünlüğü bozulmakta, konvensiyonel NET'de gözlendiği gibi sitoplazmik kromatin yoğunlaşmakta ve plazma membran patlaması ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda NET'lerin otoenflamasyon hastalıklar üzerinde etkisini araştırmayı hedeflemekteyiz. Konvensiyonel NET oluşumu intraselüler Reaktif Oksijen Radikallerine (ROS) bağlıdır ki bu sayede NE'nin translokasyonu ortaya çıkmaktadır. NE'nin çekirdeğe translokasyonu histonların parçalanmasına neden olmaktadır ve böylece NET oluşumunun ana mekanizması olan kromatin yoğunlaşması gözlenmektedir. NE'nin nötrofillerin NET formasyonu oluşturmada etkili rolü olduğu bilinmektedir. Buna karşın bir akut faz reaktantı olan α-1 Anti-tripsin (AAT), NE gibi bir serin proteazın inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda AAT yetersizliğinin, akciğerde NE aktivitesine bağlı olarak amfizem oluşumunda rol oynadığı bildirilmektedir. Obstruktif pulmoner hastalığı (COPD) olanların %1-5'inde AAT yetersizliği gösterilmiştir (16). Bu bağlamda plörit ataklarıyla karakterize, herediter periyodik ateş sendromu olan özellikle ateşin semptomları arasında yer aldığı Ailesel Akdeniz Ateşi'nde (AAA), α-1 anti-tripsinin etkili olabileceğini düşünmekteyiz. AAT'nin bir serin proteaz olan NE'nin inhibitörü olduğu keşfedilmiştir. (20) Bilindiği gibi NE, nötrofil granüllerinde depo edilen proteolitik bir enzimdir. AAA'da nötrofillerin önemli rolleri bulunmaktadır. Projemizde Ailesel Akdeniz Ateşi olan çocuklarda nötrofillerin rolleri arasında yer alan NET'lerin konumunun ne olduğu ve NET oluşumunda etkili rol üstlenen NE'ye; bir akut faz reaktantı olan AAT'nin etkisini araştırmayı düşünmekteyiz. NET ve AAT dengesini konu alan çalışmalar mevcuttur.

Fakat AAA'da bu durumu konu alan; henüz çalışma yapılmamıştır. Yine bu bağlamda AAT'nin klinik araştırma sonuçlarına göre özellikle amfizemi olan AAT yetmezlikli hastalarda terapi olarak kullanılması (22), AAT'nin diğer klinik kullanımlarında da etkili olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Biz de literature bu konuda özellikle çocukları konu alan bir araştırma kazandırmak ve çocuk AAA hastalarında başka tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına katkı sağlayabilmeyi hedeflemekteyiz.

Ortadoğu ülkelerinde yüksek prevelansa sahip Ailesel Akdeniz Ateşi; Türkler arasında 1:1000, Ermeniler arasında 1:500 prevelansa sahiptir. (23) Ülkemiz AAA'da merkezi öneme sahip olup, AAA hastası çocuklarda; hastalığın immüno-patogenezinde rol alan nötrofillerin bir immün yanıt mekanizması olan NET formasyonunun oluşumunu ve bu oluşuma α -1 Anti-tripsin etkisini gösteren yayın bulunmamaktadır. Hastalığın seyrinde, şiddetinde hatta çalışmamızda tasarladığımız gibi hastalık ataklarında NET'in önemli etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz. Bu ataklara NET oluşumunun etkisini gösteren de çalışma bulunmamaktadır. Hem nefroloji hem de immünoloji ve romatoloji bilim dallarının birlikte yer alacağı bu araştırmada; AAA hastası çocuklarda, NET formasyonunun oluşumunun devamlılığının patogeneze etkili olduğunu düşünmekteyiz. NET formasyonu oluşumu ve parçalanması arasındaki denge halinin bozulmasının hastalığın seyri ve şiddetinde etkili olabileceği yönündeki düşüncemiz doğrultusunda bir NE inhibitörü olan AAT'in de bu hastalarda farklı düzeylerde olabileceğinin araştırılması gerekliliğini öngörmekteyiz. Ülkemizde yüksek prevelansa sahip AAA için belki yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına katkı sağlayabileceğimizi düşündüğümüz bu çalışmamızı en kısa zamanda tamamlamayı hedeflemekteyiz.

Enable GingerCannot connect to Ginger Check your internet connection
or reload the browserDisable in this text fieldRephraseRephrase current sentenceEdit in Ginger×

Proje Ekibi

Öğrenci SENEM KOÇAK, Prof.Dr. AYŞEGÜL ATA K YÜCEL, Prof.Dr. HÜSNÜ OĞUZ SÖYLEMEZOĞLU, Prof.Dr. ÖZLEM GÜLBAHAR

Araştırma Alanları

Tıp

Anahtar Kelimeler

Ailesel Akdeniz Ateşi , α -1 Anti-tripsin, Nötrofil Ekstraselüler Tuzak,

Rapor Takvimi (Projenin onaylanan rapor planı)

Sıra	Başlık	Beklenen Tarih	Ekleme Tarihi	Onay Tarihi
1	Ara Rapor	16.10.2023	19.10.2023	01.11.2023
2	Ara Rapor	15.04.2024	30.07.2024	06.08.2024
3	Sonuç Raporu	14.10.2024	15.10.2024	12.11.2024

Proje Bütçesi

Bütçe Türü	Tanımı / Adı	Miktar	K.Miktar	Birimi	Birim Fiyatı	KDV	Tutar (KDV'li)	Durumu
Tüketim Malzemesi (Genel)	PBS 10X, pH 7.4, w/o calcium and magnesium, 1L	6	0	Adet	₺990,00	18	₺7.009,20	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	96 Well Cell Culture Plate, Flat, TC, Sterile, 1/pk	100	100	Adet	₺27,00	18	₺3.186,00	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	Microtest Plate "F" Taban, 96 Lık, Steril 10ad	5	5	Adet	₺135,00	18	₺796,50	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	RPMI 1640, with L-Glutamine 500ml	9	0	Adet	₺180,00	18	₺1.911,60	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	PROLASTİN C 1000 MG IV.I FLK	4	4	Adet	₺6.040,00	18	₺28.508,80	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	NETOSİS ASSAY KİT /1 EA/	7	3	Adet	₺5.580,00	18	₺46.090,80	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	Ficoll® Paque Plus Cytiva 17-1440-02, pack of 6 x 100 mL	1	0	Adet	₺6.660,00	18	₺7.858,80	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	Alfa1-Antitripsin Hasta Maliyeti	72	72	Adet	₺13,35	18	₺1.134,22	Onaylanan

Bütçe Özeti

Bütçe Türü	Tutar	Yüzde (%)
Tüketim Malzemesi (Genel)	₺96.495,92	100

Kullanılabilir Bütçe Özeti

	Toplam	Harcama	Avans	Sipariş	Kalan