HACETTEPE
ÜNİVERSİTESİ

3. Lipit Araştırmaları Çalıştayı

Davetli Konuşma ve Bildiri Özetleri

17 Mayıs 2019

Lipit araştırmaları ve özellikle ileri kütle spektrometrisi teknolojilerinin kullanıldığı lipidomik, günümüzde çok hızlı gelişen bir alandır. Bu yıl üçüncü kez düzenlediğimiz Tübitak destekli 'Lipit Araştırmaları Çalıştayı' ile ülkemizde bu alanda çalışan araştırmacıların Hacettepe' de bir araya getirilmesi ve davetli konuşmacılar ve genç araştırmacıların sözlü ve poster sunumları ile bilimsel tartışma ortamına olanak verilmesi, yeni araştırma ortaklıklarının kurulması hedeflenmiştir.

Düzenleme Kurulu adına

Doç. Dr. Yeşim Er Öztaş, Hacettepe Üniversitesi

Düzenleme Kurulu

Doç. Dr. Yeşim Er Öztaş, Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Mutay Aslan, Akdeniz Üniversitesi

Bilim Kurulu

Prof. Dr. Yasemin Balaban, Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Sreeparna Banerjee, Ortadoğu Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Hatice Mehtap Kutlu, Eskişehir Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. İncilay Lay, Hacettepe Üniversitesi

Doç. Dr. Güneş Özhan, Dokuz Eylül Üniversitesi

Doç. Dr. Suna Sabuncuoğlu, Hacettepe Üniversitesi

Yrd. Doç. Dr. İpek Boşgelmez, Erciyes Üniversitesi

*Toplantımız TÜBİTAK 2223-b Yurt İçi Bilimsel Etkinlik Düzenleme Desteği Kapsamında desteklenmiştir.

Tübitak Destekli

III. LİPİT ARAŞTIRMALARI ÇALIŞTAYI

'Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler'

17 Mayıs 2019, Hacettepe Üniversitesi Kültür Merkezi, Kırmızı Salon, Sıhhiye Ankara

8.30-9.00	Kayıt
9.00-9.30	Açılış Konuşmaları
9.30-10.45	**1. Oturum: Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler-I**
Oturum Başkanı: İncilay Lay	
9.30-9.55	Gastroenterolog Gözüyle Yağlı Karaciğer, Yasemin Balaban
9.55-10.20	Lipotoksisite ve Karaciğer, Selçuk Dağdelen
10.20-10.45	Dislipidemiye Laboratuvar Yaklaşımı, Mutay Aslan
10.45-11.15	*Kahve Arası*
11.15-12.30	**2. Oturum: Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler-II**
Oturum Başkanı: Yeşim Öztaş	
11.15-11.40	Kanserde Lipitler, Hatice Mehtap Kutlu
11.40-12.05	Induction of Ferroptosis Through Enhanced Lipid Peroxidation as A Novel Mechanism of Programmed Cell Death, Sreeparna Banerjee
12.05-12.30	Wnt/beta-katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesinde Plazma Membranı Lipid İçeriğinin Rolü, Güneş Özhan
12.30-13.30	Öğlen Arası (Lunch Box)-Poster Sunumu
13.30-15.00	**3. Oturum: Hastalıkta ve Sağlıkta Lipitler-III**
Oturum Başkanı: Mutay Aslan	
13.30-13.55	Zeytinyağı ve Fonksiyonel Bileşenleri, Dilek Sivri Özay
13.55-14.20	Lipazların Endüstriyel Uygulamaları, Gülay Bayramoğlu
14.20-14.40	Farklı Maruziyet Gruplarında Nonenzimatik Olarak Oluşan Oksisterollerin Değerlendirilmesi, Suna Sabuncuoğlu
14.40-15.00	Orak Hücreli Anemide Lipit Metabolizmasındaki Değişimler, Yeşim Öztaş
15.00-15.10	*Grup Fotoğrafı Çekilmesi*

İÇİNDEKİLER

Davetli Konuşma Özetleri

Lipotoksisite ve Karaciğer 6
Selçuk Dağdelen

Gastroenterolog Gözüyle Yağlı Karaciğer 7
H. Yasemin Balaban

Fatty Liver Through Eye of Gastroenterologist 8
H. Yasemin Balaban

Dislipidemiye Laboratuvar Yaklaşımı 9
Mutay Aslan

Laboratory Approach to Dyslipidemia 10
Mutay Aslan

Kanserde Lipitler 11
Hatice Mehtap Kutlu

Lipids in Cancer 13
Hatice Mehtap Kutlu

Programlanmış Hücre Ölümünün Yeni Bir Mekanizması Olarak Artan Lipit Peroksidasyon ile Ferroptosis İndüklenmesi 15
Sreeparna Banerjee

Induction of Ferroptosis Through Enhanced Lipid Peroxidation as a novel Mechanism of Programmed Cell Death 16
Sreeparna Banerjee

Wnt/Beta-Katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesinde Plazma Membranı Lipid İçeriğinin Rolü 17
Güneş Özhan

Understanding The Role Of Membrane Lipid Composition In Regulation Of Wnt/Beta-Catenin Signaling 18
Güneş Özhan

Natürel Sızma Zeytinyağının Nutrasötik Özellikleri 19
Dilek Sivri Özay

Nutraceutical Properties of Extra Virgin Olive Oil 20
Dilek Sivri Özay

Lipazların Endüstriyel Uygulamaları 21
Gülay BAYRAMOĞLU

Industrial Applications of Lipases 22
Gulay BAYRAMOGLU

Farklı Maruziyet Gruplarında Nonenzimatik Olarak Oluşan Oksisterollerin Değerlendirilmesi 23
Suna Sabuncuoğlu

Evaluation of Nonenzimatic Oxysterol Levels in Different Exposure Groups 24
Suna Sabuncuoglu

Orak Hücreli Anemide Lipit Metabolizmasındaki Değişimler 25
Yeşim Er Öztaş

Alterations of Lipid Metabolism in Sickle Cell Disease 26
Yeşim Er Öztaş

Poster Bildiri Özetleri

Obezite Tanısıyla Takip Edilen Pediyatrik Hastalarda Dislipidemi Prevalansı 28
Dilara Bal Topçu, Yeşim Öztaş

Dyslipidemia Prevalance in Pediatric Patients Under Follow up with Obesity Diagnosis 29
Dilara Bal Topçu, Yeşim Öztaş

Hastalıkta ve Sağlıkta Wnt Sinyal İletimi 30
Yagmur Azbazdar, Günes Özhan

Wnt Signaling in Health and Disease 31
Yagmur Azbazdar, Günes Özhan

Öğrenci Poster Bildiri Özetleri

Egzersiz ve Lipit Metabolizması 34
Bahadır Alikoç, Batuhan Metin, Furkan Bişkiner, Kahraman Kapanşahin

Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Stres ve Vücut Kitle İndeksi Araştırması 35
Deniz Çağla, Melikşah Demir, Buğra İlter, Halil Mustafa Sert

Nöropsikiyatrik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Lipit Biyobelirteçleri 36
Afife Merve Özcan, Melike Yılmaz, Zehra Betül Çiftci, Edanur Ayaroğlu

Anne Sütü Lipitleri 37
Sezin Dilara Emral, Aylin Dinç, Sümeyye Fatma Bozteke

Diyette Kullanılan Değişik Yağ Türlerinin Sağlığa Etkisi 38
Burak Çelik, Elif Karakütük, Sümeyra Küçük, Elif Deniz Yılmaz

Glukokortikoidlerin Sebase Bezlere Etkisi 39
Ceren İşibol, Kamil Çağan Özdemir

Yağ Yakımında Kulllanılan L-Karnitin'in Etkileri 40
Burak Altinişik, Mert Şahan, Muhammed Tayyib Yildiz

21 Yaş ve Altı Hastalarda Kolesterol Taraması ve Statin Kullanımı 41
Ceren Can Akyüz, Sümeyranur Ardıç

Palm Yağının İnsan Sağlığına Etkisi 42
Zeynep Ümmügül Bilge Gülaçtı,Simay Yaşbay, Sinem Güneş Günay

Tümör Tedavisinde Lipozomların Kullanımı 43
N. Doğa Pamuk, Kardelen Keskin

Karaciğer Yağlanması 44
Tugay Arslan , Mehmet Emin Kaynak

Obezite ve Leptin 45
Fatma Şule Dayanç, Ezgi Aydın, Burcu Çalık, Merve Çaral

İnsan kanından elde edilen serum ve plazmanın nonpolar lipit içeriklerinin karşılaştırılması 46
İlem Karaca

DAVETLİ KONUŞMA ÖZETLERİ

Lipotoksisite ve Karaciğer

Selçuk Dağdelen

Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji

Gastroenterolog Gözüyle Yağlı Karaciğer

H. Yasemin Balaban

Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji

Yeni milenyumla birlikte karaciğer yağlanması bir pandemiye dönüşmüştür ve tüm dünyada karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Karaciğer yağlanması dünya nüfusunun %20-30'nu etkiler ve diyabetik ya da obezlerde bu oran %70-90'a kadar yükselmektedir. Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), karaciğerde aşırı miktarda (>%5) trigliserid formundaki yağın birikmesi olarak tanımlanır. NAFLD karaciğerde basit yağlanmadan kronik karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler kansere kadar değişen bir hastalık spektrumu oluşturur. NAFLD hastalarında steatoza eşlik eden hücresel hasar ve inflamasyonun saptanması ise alkol-dışı steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. Histopatolojik olarak NASH ve alkole bağlı steatohepatit birbirinden ayırt edilemez. Diğer yandan NASH sadece karaciğer hastalıkları için değil koroner arter, kanser, kronik böbrek hasri gibi pek çok karaciğer dışı hastalıklar için de bir risk faktörüdür.

Bugün için NAFLD tedavisinin temeli, yaşam şekli değişiklikleri (diyet, egzersiz ve kilo verme) ve eşlik eden metabolik sorunların (diyabet, hipertansiyon, dislipidemi) tedavisi üzerine kuruludur. Henüz NASH gelişimini önleyen, durduran veya geri çeviren, hastalığa özgün, kanıta dayalı ve ruhsatlanmış bir ilaç tedavisi mevcut değildir. Bunun nedeni NAFLD/NASH patogenezinde tek enzim veya reseptör bozukluğunun değil farklı kişilerde çok çeşitli metabolik yolaklardaki bozulmaların rol oynuyor olmasıdır.. Bu nedenledir ki NAFLD'in tek bir sihirli kuşun ile tedavisi pek mümkün gözükmemektedir. Muhtemelen yakın bir gelecekte kşide hangi yolak(lar)ın bozulduğu tespit edilerek o kişiye özel geliştirilen ilaçların kullanıldığı kişileştirilmiş tedaviler uygulamaya girecektir.

Fatty Liver Through Eye of Gastroenterologist

H. Yasemin Balaban

Hacettepe University, Internal Medicine, Gastroenterology

Fatty liver disease has turned into a pandemic in the new millennium, and became the most common cause of liver disease in the world. Fatty liver affects 20-30% of the world's population, and the rate increases up to 70-90% in diabetes or obesity. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as the accumulation of excessive fat (>5%) in the liver in form of triglycerides. NAFLD is an umbrella definition including the liver diseases ranging from simple hepatosteatosis to chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a subgroup of NAFLD in which steatosis is associated with cellular damage and inflammation. Histopathologically, Nash and alcohol-induced steatohepatitis cannot be distinguished from each other. Additionally, NASH is also a risk factor for many other extrahepatic diseases such as coronary artery disease, cancer, chronic kidney injury.

The current treatment of NAFLD is based on lifestyle changes (diet, exercise and weight loss) and the treatment of concomitant metabolic problems (diabetes, hypertension, dyslipidemia). There is no evidence-based and approved treatment regimen that prevents, slows down or reverses NASH associated liver disease. This is because a wide variety of enzyme or receptor play a role in NAFLD/NASH pathogenesis, and the abnormalities in metabolic pathways differ in every individual. Therefore, the magic bullet treatment seems unlikely in NAFLD. NASH treatment is a strong candidate for precision medicine, in which personalized drug(s) may be possible to developed according to distrupted pathway(s) in near feature.

Dislipidemiye Laboratuvar Yaklaşımı

Mutay Aslan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Antalya

Standart lipid analizi bir gecelik açlığı takiben serum veya plazma total kolesterol (TK), trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) ölçümünü kapsar. Non-HDL-K (TK – HDL-K), plazmadaki total aterojenik lipoprotein partiküllerini yansıtır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2017 yılında yayınlanan Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Klavuzuna göre Non-HDL-K'nın, özellikle TG'nin yüksek olduğu Diyabet, Metabolik Sendrom ve Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olgularında, kardiyovasküler riski öngörme gücü LDL-K'dan daha iyidir. Non-HDL-K için tokluk ölçümü yapılabilmesi bir avantajdır. Tokluk non–HDL-K 220 mg/dL üzerindeyse ve/veya TG 500 mg/dL üzerindeyse ileri genetik araştırma gereklidir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesi açısından standart lipid profiline ilave olarak küçük yoğun LDL-K (kyLDL-K), lipoprotein a [Lp(a)], lipoprotein-bağımlı fosfolipaz A2 (Lp-PLA2), LDL/HDL partikül büyüklüğü ve konsantrasyonu ölçülebilir. Prematür KVH ile ilişkili ailesel lipid bozukluklarında Lp(a) yüksekliği, kombine hiperlipidemi ve dislipidemi görülebilmektedir. Plazma yağ asidi analizi omega-3-yağ asidi alınımını değerlendirmek, satüre ve trans yağ asitlerinde yükseklik olup olmadığını anlamak yönünden fayda sağlar. Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (VLDL-K) değerinin 50 mg/dL üzerinde ve/veya LDL-K değerinin 160 mg/dL üzerinde olduğu durumlarda plazma sterol analizi tanıda yardımcı olabilir. Ailesel Kombine Hiperlipidemide yüksek lathosterol, Sitosterolemide çok yüksek β-sitosterol ve Serebrotendinöz Ksantomatozisde çok yüksek kolestanol düzeyleri ölçülebilir. Jel elektroforez yöntemiyle HDL partiküllerinde apolipoprotein (apo) A-1 ölçümü KVH riskini, HDL fonksiyonunu, apo A-1 eksikliğine bağlı belirgin HDL düşüklüğünü (HDL-C < 20 mg/dL) ve Tangier hastalığını belirlemek için önemlidir. Apo B ölçümü abetalipoproteinemi ve hipobetalipoproteinemi tanısında değerlidir. Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT), hepatik lipaz ve kolesterol ester transfer protein (CETP) eksikliklerini belirlemek için ilgili proteinlerin miktar ve aktivite tayini yapılabilir. Genetik bozukluklardan kaynaklanan dislipidemilerin ve belirgin hipertrigliseridemilerin (> 1,000 mg/dL) kesin tanısı ilgili genlerin yeni nesil DNA dizilimi aracılığı ile analiz edilmesini gerektirir. Bu yöntemle moleküler tanı konabilir ve optimal tedavi stratejisi belirlenebilir.

Anahtar kelimeler: Dislipidemi, kolesterol, trigliserid

Laboratory Approach to Dyslipidemia

Mutay Aslan

Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Antalya

Standard lipid analysis includes measurement of fasting plasma or serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL- C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Non–HDL-C (TC-HDL-C) reflects the amount of total atherogenic particles in plasma. The 2017 Turkish Endocrinology and Metabolism Association guidelines for diagnosis and treatment of metabolic lipid disorders indicate that non–HDL-C is a better predictor than LDL-C when determining cardiovascular risk in high TG patients with Diabetes, Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease. Measurement of nonfasting non–HDL-C is useful. When nonfasting non–HDL-C concentrations are greater than 220 mg/dL or triglyceride levels are higher than 500 mg/dL a possible underlying genetic disorder needs to be inquired. Measurement of small dense LDL-C (sdLDL-C), lipoprotein a [Lp(a)], lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), LDL/HDL particle number and concentration can add significant information to the standard lipid profile regarding cardiovascular disease (CVD) risk. Lp(a) increase, combined hyperlipidemia, and dyslipidemia can be seen in familial lipid disorders associated with premature CVD. Plasma fatty acid analysis is beneficial to assess adequacy of omega-3 fatty acid intake and gain information on excess levels of circulating saturated and trans fatty acids. Plasma sterol measurements can be helpful for the diagnosis of diseases associated with very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels over 50 mg/dL and/or LDL-C levels above 160 mg/dL. Elevated levels of lathosterol, β-sitosterol and cholestanol can be observed in Familial Combined Hyperlipidemia, Phytosterolemia and Cerebrotendinous Xanthomatosis, respectively. Assessment of apolipoprotein (apo) A-I in HDL particles by gel electrophoresis is important to determine CVD risk, HDL functionality, marked HDL deficiency (HDL-C < 20 mg/dL) due to apoA-I deficiency and Tangier disease. Measurement of apoB is valuable for the diagnosis of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia. Lecithin cholesteryl acyltransferase (LCAT), hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency can be verified by evaluating associated protein levels and activity. Definitive diagnosis of dyslipidemias caused by genetic disorders and causes of markedly elevated triglycerides (> 1,000 mg/dL) requires next generation DNA sequencing of the appropriate and relevant genes. This can provide a molecular diagnosis to formulate optimal therapy strategies.

Keywords: Dyslipidemia, cholesterol, triglyceride.

Kanserde Lipitler

Hatice Mehtap Kutlu

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Sfingolipidler, hücre membranlarının, sıvı-mozaik özelliği ve bariyer fonksiyonu açısından yapısal molekülleridir. Bunun yanı sıra, hücre büyümesinde, hücre göçünde ve metastaz gibi prosesleri regüle ederler. Kanser hücrelerinin sinyal dönüştürücü networklerinde seramid ve sfingozin önemli yer tutmaktadır ve üretimleri, kemoterapiyi, radyasyon ya da oksidatif stresi indüklemekte ve sfingolipid aracılı hücre ölümü, hücre döngüsünün tutulması gibi, hücresel olayları gerçekleştirmektedir. Bununla birlikte seramidin metabolik olarak sfingozin-1-P (S1P), sfingomiyelin ya da glukozil seramide dönüşümü, anti-apoptotik ve prosurvival rolleri de üstlenmesini sağlamaktadır. Son yıllarda kanser tedavisinde neredeyse en önemli enzimler sfingolipid metabolizmasındaki enzimler olup, bu enzimler, klonlanmış ve kullanılmıştır. Bu çalışmalar, hastaların klinik olarak tedavisini ve pek çok tümörü de içine alan, teröpatik strateji olarak seramidin katabolize edilmesi ya da sfingozin-1-fosfat (S1P)'in üretimini hedeflemektedir.Çok bulunan sfingolipid olan sfingomyelini oluşturmaktadır. Bunun yanında, glikolizasyon yoluyla yapısına glikoz, laktoz, galaktoz ve oligosakkaritleri katarak glikosfingolipidlere dönüşür. Sfingomiyelin ve glikozilseramidin her ikisi de, sırasıyla sfingomiyelinaz (SMase) ve glikozidaz enzimleri aracılığıyla seramide degrade olabilir. Eğer seramid sfingomyelin sentez yolağına izlemezse, seramidaz enzimi aracılığıyla sfingozine dönüştürülmektedir. Sfingoid tabanlı lipit ailesinin üyeleri olan sfingolipidler kanserin çeşitli aşamalarında etkili olmaktadır. Seramidler, Seramidaz enzimi aracılığıylada sfingozin ve sonrasında S1P'a dönüşerek hücrede proliferasyon artışına neden olmaktadırlar. Sfingomiyelin yolu cAMP ve fosfoinositid yolları gibi evrimsel olarak korunmuş, yaygın bir sinyal ileti yoludur. Bu yolda ikincil haberci olarak çalışan seramid, ya sfingomiyelinaz etkisi ile sfingomiyelinlerden üretililir, ya da seramid sentaz enzimi tarafından de novo olarak sentezlenir. Seramid aracılı sinyal yolunun, iskemi, insülin direnci, diyabet, aterogenez, septik şok ve over yetersizliği gibi hastalıklarda önemli bir role sahip olduğu biyokimyasal ve klinik araştırmalarla gösterilmiştir. Obeziteye ve besin fazlalığına bağlı olarak artan serbest yağ asidi, TNF-alfa ve glukokortikoid düzeylerinin, hücre içi lipit metabolitlerini yükselttiği ve bunun sonucunda insülin direncine yol açtığı da bilinmektedir. Seranib-2 ise hücresel seramidaz aktivitesini baskılayan yeni üretilmiş bir moleküldür. Formülü E)-3-(3-(4-methoksifenil)asirilol)-4-fenilguinolin-2(1H)-1'dir. Yapılan literatür taramasında Seranib-2 ile yapılan çok az çalışma görülmektedir. Bunlardan bir tanesinde, Seranib-2'nin insan ovaryum kanseri hücrelerinde (SKOV3) herhangi bir toksik etki yaratmadan seramidaz aktivitesini baskıladığı, hücre seramid düzeyini arttırdığı, S1P düzeyini azalttığı ve hücrelerin çoğalma baskıladığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada Seranib-2'nin tümör büyümesini azalttığı da gösterilmiştir. Daha önce yaptığımız çalışmalarda, Seranib-2'nin fare embriyonik fibroblast hücre soyu olan NIH/3T3 hücrelerinde canlılığı baskılayıcı, sıçan embriyonik fibroblast hücre soyu olan 5RP7 hücrelerinde ise yüksek sitotoksik etkisini gözledik. Bir diğer çalışmamızda ise, MCF-7 insan meme kanseri hücre soyunda Seranib-2'nin büyüme inhibisyonu, apoptoz indüksiyonu, morfolojik ve yapısal değişmelere, LNC aP insan prostat kanseri hücre soyunda apoptoz indüksiyonuna fakat DU145 insan prostat kanseri hücre soyunda ise nekroza yol açtığını bulduk. Son 5 yıldır çalışmalarımızda, bir seramidaz inhibitörü olan Seranib-2 bileşiğini kullanarak, hem S1P oluşumunu engellemek hem de hücre içinde seramid seviyesinin artışına neden olarak apoptozun indüklenmesini araştırmaktayız. Seranib-2 bileşiğini akciğer kanseri hücre soyları olan A549 ve insan normal bronşiyal epidermal hücre soyu olan Beas-2b hücrelerini kullanarak, mortalitesi en yüksek kanserlerden olan akciğer kanseri için yeni bir tedavi seçeneği kazandırmayı hedefledik. 16 Mart 2019 tarihinde de Amerika'dan bileşiğimize patent almış bulunmaktayız. Modern mass spektrometre ve biyoinformatik çalışmalar, hücrelerin binlerce farklı yapıda lipid molekülü içerdiğini göstermektedir.

Seramid analoglarının, seramid yolundaki enzimlerin, enzim inhibitörlerinin ve bunların nano formlarının sentezi ve kullanımı, antikanser terapötikleri için yeni strateji geliştirmede kullanılabilmelerini ortaya çıkarılmıştır. Önümüzdeki beş yıl içerisinde biyoaktif sfingolipidlerin kanser patogenezi, metastaz ve terapötiklerdeki mekanizmaya yönelik çalışmalarda önemli gelişmeler göstereceğini beklemekteyiz.

Anahtar kelimeler: kanser, lipit, apoptoz, sfingolipit

Lipids in Cancer

Hatice Mehtap Kutlu

Department of Biology, Molecular Biology Department, Eskişehir Technical University, Eskişehir

Sphingolipids are structural molecules of cell membranes in terms of liquid-mosaic properties and barrier function. In addition, they regulate processes such as cell growth, cell migration and metastasis. Ceramide and sphingosine play an important role in signal transducer networks of cancer cells and induce production, chemotherapy, radiation or oxidative stress, and perform cellular events such as sphingolipid-mediated cell death, cell cycle retention. However, the conversion of ceramide to metabolic sphingosin-1-P (S1P), sphingomyelin or glucosyl ceramide also assumes its anti-apoptotic and prosurvival roles. In recent years, the most important enzymes in the treatment of cancer are sphingolipid metabolism enzymes, which have been cloned and used. These studies aim at the clinical treatment of patients including with many tumors the catabolization of ceramide or production of sphingosine-1-phosphate (S1P) as a therapeutic strategy. Sphingomyelin is a very common sphingolipid. Moreover, it is converted to glycosfingolipids by adding glucose, lactose, galactose and oligosaccharides to the structure by way of glycolization. Both sphingomyelin and glycosylceramide can be degraded to ceramide via sphingomyelinase (SMase) and glycosidase enzymes, respectively. If the ceramide does not follow the sfingomyelin synthesis pathway, it is converted to sphingosine by the ceramidase enzyme. Sphingolipids, members of the sphingoid-based lipid family, are effective at various stages of cancer.The ceramides are also converted to sphingosine and S1P by ceramidase enzyme, resulting in an increase in cell proliferation. The pathogenesis pathway is an extensively evident signaling pathway, such as the cAMP and phosphoinositide pathways. The ceramide, which acts as a secondary messenger in this pathway, is produced from sphingomyelin by the action of sphingomyelinase or is synthesized de novo by the ceramide synthase enzyme. Biochemical and clinical studies have shown that the ceramide-mediated signaling pathway plays an important role in diseases such as ischemia, insulin resistance, diabetes, atherogenesis, septic shock and ovarian failure. It is also known that increased free fatty acid, TNF-alpha and glucocorticoid levels due to obesity and excess nutrients increase the intracellular lipid metabolites and consequently lead to insulin resistance. Ceranib-2 is a newly produced molecule that suppresses cellular ceramidase activity. Its formula 3-(3-(4-methoxyphenyl)acryloyl)-4-phenylquinolin-2(1H)-1. There is few number of study with ceranib-2 in the literature. In one of these, ceranib-2 has been shown to suppress ceramidase activity, increase cell ceramide level, decrease S1P level and suppress proliferation of cells without causing any toxic effects in human ovarian cancer cells (SKOV3). Ceranib-2 was also shown to decrease tumor growth in the same study. In our previous studies, we observed the vigorous suppressive effect of ceranib-2 in mouse embryonic fibroblast cell line NIH / 3T3 cells and the high cytotoxic effect in 5RP7 cells, rat embryonic fibroblast cell line. In another study, we have found that in MCF-7 human breast cancer cell line, growth inhibition by ceranib-2 leads to induction of apoptosis, morphological and structural changes, induction of apoptosis in LNCaP human prostate cancer cell line, but necrosis of DU145 human prostate cancer cell line were observed. In recent 5 years, we have been investigating the induction of apoptosis by using ceranib-2 compound, a ceramidase inhibitor, to prevent the formation of S1P and to increase the level of ceramide in the cell.

By using ceranib-2 compound on A549 lung cancer cell line and Beas-2b cells which are human normal bronchial epidermal cell line, we aimed to give a new treatment option for lung cancer which has the highest mortality among aggressive cancers. On 16 March 2019, we took out patented for our compound from America. Modern mass spectrometry and bioinformatics studies show that cells contain thousands of different lipid molecules. The synthesis and use of ceramide analogues, enzymes in the ceramide

pathway, enzyme inhibitors and their nano forms has revealed that they can be used to develop new strategies for anticancer therapeutics. In the next five years, we expect bioactive sphingolipids to show significant improvements in cancer pathogenesis, metastasis and therapeutic mechanisms.

Kewords: cancer, lipid, apoptosis, sphingolipid

Programlanmış Hücre Ölümünün Yeni Bir Mekanizması Olarak Artan Lipit Peroksidasyon ile Ferroptosis İndüklenmesi

Sreeparna Banerjee

Ortadoğu Teknik Üniversitesi, Biyolojik Bilimler Bölümü, Ankara

Hücreler birçoğu oldukça programlı ve keskin yolaklarla açıklanmış mekanizmalar ile ölürler. Yakın zamanda tanımlanmış hücre ölümlerinden biri olan ferroptosis demir-bağımlı, hücre içinde lipit peroksidasyonunun birikmesine dayalı olarak gelişir. Non-apoptotik bir hücre ölümü olan ferroptosis, daha önceden tanımlanmış olan piroptozis, otofaji gibi hücre ölümlerinden de farklıdır. Normalde, hücre içinde glutatyon peroksidaz (GPx) gibi reaktif oksijen türlerini indirgeyen antioksidan mekanizmalar bulunur. Yağlar, özellikle hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitleri, Fenton tipindeki reaksiyonlar aracılığıyla lipit peroksidasyonuna uğrayarak reaktif yağ türlerini oluştururlar. Glutatyon peroksidazların, özellikle GPx4, glutatyonu yardımcı substrat olarak kullanarak bu reaktif yağ türlerine karşı savunma mekanizmasında rol oynadığı gösterilmiştir. GPx4 eksikliği hücreyi ferroptosis aracılığıyla ölüme götürmektedir.

Geçtiğimiz yıllarda, hücredeki anormal metabolizma hareketlerinin kanser oluşumuna önemli ölçüde yol açtığı kabul gören bir düşünce olmuştur. Kamuoyuna açık ilaç sitotoksisite veri portalını (CTRP: https://portals.broadinstitute.org/ctrp) kullanarak belirli metabolitlerin miktarını, hücrelerin ferroptosis indükleyicilere ve önleyicilere olan direncine veya hassasiyeti ile ilişkilendirdik. Bu sayede, tümörlerin metabolit profili ile hangi hastanın ferroptosis indüklenmesinden fayda sağlayabileceğini öngörülebilir. Ek olarak, CTRP verilerini kullanarak ferroptosis indükleyicilerle olumlu eşleşemeye sahip ve dolayısıyla farklı tümörlerde ferroptosis indüklemek için kullanılabilecek bir grup FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) - onaylı ilaç tanımlamış bulunuyoruz.

Keywords: ferroptozis, hücre ölümü, lipit peroksidasyonu

Induction of Ferroptosis Through Enhanced Lipid Peroxidation as a Novel Mechanism of Programmed Cell Death

Sreeparna Banerjee

Department of Biological Sciences, Middle East Technical University, Ankara

Cells die in a number of ways, most of which are highly programmed and involves well defined signaling pathways. Ferroptosis is a newly defined iron-dependent mechanism of cell death that results from the accumulation of lipid peroxides in the cell. This cell death process is independent of well-defined cell death pathways such as apoptosis, autophagic cell death or pyroptosis. Normally, cells have endogenous antioxidant pathways such as the glutathione peroxidase (GPX) pathway that can reduce reactive oxygen species that are generated through biochemical processes. Lipids, particularly polyunsaturated fatty acids present in the cell membrane, can undergo peroxidation via the Fenton type reactions resulting in the formation of highly reactive lipid species. Glutathione peroxidases, particularly GPX4 has been implicated in the removal of these reactive lipid species by using GSH as an obligate co-substrate. A lack of GPX4 activity can lead to cell death via ferroptosis.

It has been appreciated in recent years that aberrant metabolism in cells can contribute significantly towards cancer initiation and progression. Using publicly available drug cytotoxicity data (CTRP : https://portals.broadinstitute.org/ctrp), we have correlated the abundance of certain metabolites with the resistance or sensitivity of cancer cells towards ferroptosis inducers and inhibitors. Thus, the metabolite profile of tumors can be used to predict which patients may benefit from ferroptosis induction. Additionally, using data from CTRP, we have identified a number of novel FDA approved drugs that exhibit close correlation positive with ferroptosis inducers and can therefore be used to induce ferroptosis in different tumor types.

Keywords: ferroptosis, cell death, lipid peroxidation

Wnt/Beta-Katenin Sinyal İletiminin Düzenlenmesinde Plazma Membranı Lipid İçeriğinin Rolü

Güneş Özhan

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararasi Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri Anabilim Dalı, izmir

Wnt/beta-katenin sinyal iletim (kanonik Wnt sinyal iletimi) yolağının başlatılmasında önemli bir adım, kanonik Wnt ligandlarının plazma membranındaki reseptör komplekslerine bağlanmasıdır. Plazma zarı, doymuş lipidlerin, sterollerin ve spesifik lipit bağlantılı proteinlerin seçici olarak birikmesiyle karakterize edilen, oldukça dinamik zar bölgeleri olan ve geleneksel olarak membran (lipit) raftları olarak adlandırılan, düzenli membnran nanobölgelerini içerir. Bu düzenli yapılar, ligand-reseptör etkileıimi ve reseptör kümelenmesi için geçici kompakt platformlar üretmektedir ve kanonik Wnt sinyal iletimini de içeren sinyal yolaklarında kritik öneme sahiptir. Son çalışmamız, kanonik Wnt'nin düzenli nanobölgelerdeki reseptör havuzuna seçici bir şekilde bağlandığını ve bu spesifik bağlanmanın aşağı yönlü sinyal iletim aktivitesi için gerekli olduğunu göstererek, ilk etapta oluşan plazma membranı ortamının kanonik Wnt reseptör etkileşimi üzerindeki etkisini ortaya çıkarmıştır. Bununla birlikte, Wnt'nin lipit modifikasyonları ile spesifik membran bölgelerine tercihli bağlanması arasındaki bağlantı hala belirsizdir. Bu çalışmada, kanonik Wnt ligandının plazma membranına bağlanma ve sinyal iletimini aktive etme kabiliyeti ile lipid modifikasyonunun türü arasındaki ilişki ele alınmaktadır. Çalışmamız, kanonik Wnt ligandının spesifik bir lipid modifikasyonu olan doymuş yağ asidi ile palmitolasyonunun, ligandın reseptör kompleksine düzenli membran bölgelerinde bağlanmasının düzenlenmesindeki rolünü ortaya koymaktadır. Hesaplamalı, biyokimyasal ve biyofiziksel verilerimiz, kanonik Wnt3 ligandının doymuş bir yağ asidi olan palmitik asit ile korunmuş bir serin amino asidinde açillendiğini ve bu palmitolasyonun Wnt3'ün salgılanması ve Fz8 reseptörü ile etkileşimi için vazgeçilmez olmamakla birlikte, düzenli membran nanobölgelerine yerleşebilmesi ve burada kanonik sinyal iletimi için gerekli olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, kanonik Wnt›nin plazma membranına bağlanması esnasında palmitolasyonun düzenli nanobölgelere hedeflemede kritik bir role sahip olduğunu ve ligandın reseptörlere bağlanması ile başlayan sinyal olaylarını kontrol etmek için lipidasyonunun yeterli olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımızın, aday moleküllerin uygun lipit grupları ile modifikasyonunu mümkün kılarak ve bu şekilde onları özellikle anormal Wnt sinyalini engelleyebilecekleri düzenli membran bölgelerine hedefleyerek antikanser ilaç geliştirmeye önemli katkıda bulunacağına inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Plazma membranı, Wnt/Beta-Katenin, antikanser

Understanding The Role Of Membrane Lipid Composition In Regulation Of Wnt/Beta-Catenin Signaling

Güneş Özhan

Department of Biomedicine and Health Technologies, İzmir International Biomedicine and Genome Institute, Dokuz Eylül University, İzmir

A key step underlying initiation of Wnt/beta-catenin signaling (canonical Wnt signaling) pathway is binding of canonical Wnt ligands to their receptor complexes at the plasma membrane. The plasma membrane contains ordered membrane nanodomains, conventionally referred to as membrane (lipid) rafts, that are highly dynamic membrane regions characterized by the selective recruitment of saturated lipids, sterols and specific lipid-anchored proteins. These ordered structures generate compact transient platforms for ligand-receptor interaction and receptor clustering, and are critical in signal transduction pathways including the canonical Wnt signaling. Our recent work has unraveled the influence of the immediate plasma membrane environment on the canonical Wnt–receptor interaction by showing that canonical Wnt selectively binds to its pool of receptors in the ordered nanodomains and this domain-specific binding is necessary for downstream signaling activity. Nevertheless, the link between lipid modifications of Wnt and its preferential binding to specific membrane regions remains elusive. Here we address the type and influence of the lipid modification on the ability of canonical Wnt ligand in binding the plasma membrane and activating signaling. Our study uncovers the role a specific lipid modification, palmitoylation with a saturated fatty acid, of canonical Wnt ligand in regulation of its binding to the receptor complex within the ordered membrane regions. Our computational, biochemical and biophysical data together suggest that the canonical Wnt3 ligand is acylated at a conserved serine residue with a saturated fatty acid- palmitic acid-, and that this palmitoylation, while being dispensable for its secretion and interaction with the Fz8 receptor, is essential for its partitioning into the ordered membrane nanodomains where it activates downstream canonical Wnt signaling. These results indicate that palmitoylation has a critical role in determining the ability of canonical Wnt to associate with the plasma membrane via targeting it into ordered nanodomains and that lipidation of the ligand is sufficient to control the signaling events downstream of its binding to the receptors. We believe that our results will contribute to anticancer drug development by rendering modification of candidate molecules with proper lipid groups possible and this way targeting them specifically to the ordered membrane domains where they can inhibit abnormal Wnt signaling.

Keywords: Plasma membrane, Wnt/Beta-Katenin, anticancer

Natürel Sızma Zeytinyağının Nutrasötik Özellikleri

Dilek Sivri Özay

Hacettepe Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Ankara

Zeytinyağı zeytin ağacı (Olea europaea L.) meyvelerinden sadece fiziksel işlemlerle üretilir ve rafine edilmeden tüketilmeye hazırdır. Bu nedenle zeytinyağı, rafinasyon sırasında yüksek sıcaklık ve / veya oksijen nedeniyle, yenilebilir yağların yaısal ayrışma ve dönüşüm ürünleri olan trans yağ asitleri, 2-MCPD, 3-MCPD, glisidol ve yağ asit esterleri gibi toksik ısıl işlem kontaminantları içermez. Beslenme değeri yüksek, eşsiz tada, aromaya ve renge sahip doğal bir üründür. Zeytin çeşiti, yetiştirildiği bölge, ve iklim ve agronomik koşullar, hasat zamanı, hasat yöntemi ve ekstraksiyon, paketleme ve depolama koşulları gibi teknolojik işlemler zeytinyağının kimyasal bileşimi üzerinde kritik etkiye sahiptir.

Biyoyararlılık, yemek pişirmeye uygunluk, kozmetik veya farmasötik ürünlerde kullanım açısından farklı özelliklere sahip zeytinyağı çeşitleri vardır. Natürel sızma zeytinyağı en yüksek kalitede zeytinyağının taze suyudur. Serbest asitliği olan, 100 gramda 0.8 gramdan fazla olmayan (serbest oleik asit olarak ifade edilir) ve duyusal kusur olmayan doğal bir zeytinyağıdır.

Natürel sızma zeytinyağı, sağlıklı bir uzun yaşamın sırı olarak bilinen “Geleneksel Akdeniz Diyeti” nin temel unsurudur. Kanıta dayalı çoklu sistematik değerlendirmeler ve meta-analizleri, zeytinyağı tüketimi ile düşük ölüm riski, kardiyovasküler hastalık, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve diyabet arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Zeytinyağıın bu faydalı etkileri majör (sabunlaşan) ve minör (sabunlaşmayan) bileşenlerine atfedilmektedir. Zeytinyağının ana bileşenleri, bileşiminin % 98’inden fazlasını oluşturan yağ asitleridir. Bunlar esas olarak oleik asit (toplam yağ asitlerinin% 55’i% 55’i) gibi tekli doymamış yağ asitleri (MUFA’lar), linoleik asit gibi çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve stearik veya palmitik asit gibi doymuş yağ asitleri (SFA’lar) dir. Bir zeytinyağının toplam içeriğnin% 1 ila% 2’sini oluşturan minör bileşenler ise ikiye ayrılır: (1) alifatik ve triterpen alkoller, steroller, skualen, uçucu bileşikler, tokoferoller, karotenler, E ve K vitaminleri (2) polar fraksiyon fenolik bileşikleri. Oleuropein, zeytinyağı için tipik bir bileþen olup fenolik içeriğinin yaklaşık % 80’ini oluşturur. Polifenollerden oleokantal, ibuprofene benzer antienflamatuar aktiviteye sahip olup, zeytinyağının acılık ve yakıcılığından sorumludur. Oleacein olarak bilinen dekarboksimetil oleuropein aglikonun dialdehitik formu, oleokantale benzer aktiviteye sahip olup özellikle anti meme kanseri özellikleri göstermiştir. Oleacein, hidroksi tirozolden daha güçlü antioksidan aktiviteye de sahiptir. Diğer önemli fenolik bileþikler fenolik alkoller (oleuropein türevleri olan hidroksitirosol ve tirosol), flavonoidler, lignanlar ve sekoiridoidlerdir. Son zamanlarda, oleuropein ve ligstrosid aglikon bileþikleri olan oleokoronal ve oleomisyonal olarak adlandırılan iki yeni fenolik bileþik izole edilmiş ve tanımlanmıştır.

Fenolik bileşikler temel olarak zeytinyağının duyusal özellikler, sağlığı teşvik edici özellikleri, antioksidan aktivitesi ve raf ömründen sorumlu bileşiklerdir.

Anahtar kelimeler: zeytinyağı, yağ asitleri, nutrasötik özellikler

Nutraceutical Properties of Extra Virgin Olive Oil

Dilek Sivri Özay

Department of Food Engineering, Hacettepe University, Ankara

Olive oil is produced from olive tree (Olea europaea L.) fruits using only physical processes and is ready to consume without refining processes. Therefore olive oil does not contain toxic heat treatment contaminants such as trans fatty acids, 2-MCPD, 3-MCPD, glycidol and their fatty acid esters) which are structural decomposition and transformation products of edible oils due to high temperature and/or oxygen during refining. It is a natural product which has a high nutritional value, unique taste, aroma and color. Olive cultivar, growing area, climatic and agronomic conditions, harvest time, harvesting methods of olives and technological processes such as extraction, packing and storage conditions have critical influence on the olive oil chemical composition.

There are various grades of olive oil, each having distinct properties in terms of bioavailability, suitability for cooking, use in cosmetic or pharmaceutical products. Extra virgin olive oil (EVOO) is the highest grade of the olive fresh juice. It has a free acidity of no more than 0.8 grams per 100 grams (expressed as free oleic acid) and no sensory defects.

Extra virgin olive oil (EVOO) is the key elements of the "Traditional Mediterranean Diet" which is known as a secret to a healthy long life. Evidence based multiple systematic reviews and meta-analysis show that a link between olive oil consumption and a lower risk of mortality, cardiovascular disease, coronary heart disease, myocardial infarction, overall cancer incidence, neurodegenerative diseases and diabetes. These beneficial effects of olive oil have been attributed to its major and minor components. The major components (saponifiable) of olive oil are fatty acids that represent more than 98% of its composition. They are mainly monounsaturated fatty acids (MUFAs) such as oleic acid (55%85% of the total fatty acids), although olive oil also contains polyunsaturated fatty acids (PUFAs) such as linoleic acid and saturated fatty acids (SFAs) like stearic or palmitic acids. Among the minor components (unsaponifiable) that constitute from 1% to 2% of total content of an olive oil there are two types: (1) aliphatic and triterpene alcohols, sterols, hydrocarbons such as squalene, volatile compounds, tocopherols, carotenes, vitamins E and K; (2) the polar fraction that includes the phenolic compounds. A key olive oil polyphenol is oleuropein, which accounts for approximately 80% of olive oil phenolic content. One of the polyphenols is the oleocanthal which has antiinflammatory activity like ibuprofen and is responsible for the burning pungent sensation. The dialdehydic form of decarboxymethyl oleuropein aglycone, known as oleacein, has shown activities similar to those of oleocanthal and has displayed significant antibreast cancer properties. Oleacein has, also, potent antioxidant activities, even better than those of hydroxytyrosol. Other important phenolic compounds are phenolic alcohols (hydroxityrosol and tyroxol generated from oleuropein), flavonoids, lignans, and secoiridoids. Recenty two new phenolic compounds named as ol! eokoronal and oleomissional belonging to the oleuropein and li gstroside aglycon family have been isolated and described. Phenolic compounds are mainly responsible for sensory properties, health promoting properties, antioxidant activity and shelf life of olive oil.

Keywords: olive oil, fatty acids, nutraceutical properties

Lipazların Endüstriyel Uygulamaları

Gülay BAYRAMOĞLU

Gazi Üniversitesi, Biyokimyasal İşlemler ve Biyomateryal Araştırrma Laboratuvarı, Ankara
Gazi Üniversitesi, Kimya Bölümü, Ankara

Triaçilgliserol açilhidrolaz olarak da bilinen lipazlar (EC 3.1.1.3), karboksilik ester baðlarý üzerinde etki ederek yağları yağ asitleri ve gliserole hidrolize eden hidrolaz enzimlerinin bir üyesidir. Lipazların özgül biyodönüşüm reaksiyonlarını gerçekleştirme yeteneğine sahip olması, bu enzimin, endüstride, bir çok ürünün işlenerek daha faydalı ve yararlı ürün haline getirmesi için sıklıkla kullanılmasını da beraberinde getirmiştir. En önemli endüstriyel uygulamalar, gıda, kağıt, deterjan ve ilaç sektörleridir. Peynirlerin olgunlaşmasını, çeşitli aromatik maddelerin sentezi ve yüksek seviyelerde doymamış yağ asitlerinin elde edilmesi gıda endüstrisindeki uygulamaların başlıca örnekleridir (1-4). Bunların dışında, yağ asitlerinden metil-esterlerinin üretimi (biyodizel), günümüzde en son ve sıkça bahsedilen uygulamasıdır.

Mikrobiyal lipazlar genellikle daha kısa sürede üretilmeleri nedeniyle, endüstride yüksek ticari değere ve uygulamalara sahiptir. İlave olarak, fermantasyon teknolojilerindeki gelişmeler ile daha da geliştirilmiş olan toplu üretim kolaylığı ve genetik ya da çevresel olarak manipülasyon kolayığı lipazların mikroorganizmalardan elde edilmesini kolaylaştırmıştır. Bununla birlikte, diğer birçok enzim gibi, lipazlar da kısa ömürleri nedeniyle endüstriyel uygulamalarda sınırlı kullanıma sahiptir. Bu nedenle, lipazların kararlılıklarının artırılması, büyük ölçekli biyoteknolojik işlemlerde kullanımı için oldukça önem arz etmektedir. Lipazların endüstriyel olarak kullanılabilirliğini arttırdığı için lipazlar çeşitli destekler üzerine immobilize edilmiştir. Genel olarak enzimin stabilitesinin ve yeniden kullanılabilirliğinin artırılarak maliyetin düşürülmesi amacı doğrultusunda, sentetik polimerik boncuklar, tekstil filmleri, polipropilen filmler, kitosan, aljinatlar, kil mineralleri ve silika parçacıkları gibi destekler immobilizasyon için kullanımştır. Suda çözünmeyen destekler, transesterifikasyon yolu ile biyo-dizel elde edilme reaksiyonları sırasında da kullanılmaktadır. Zira, susuz ortamda, lipaz molekülleri çözünmez ve agrega formundadır. Bu nedenle aktiviteleri azalmaktadır. Bununla birlikte, katı destekler üzerinde immobilizasyon, enzimatik trans-esterifikasyon reaksiyonu için yüzey alanını artırarak reaksiyon ortamında biyotatalizörün homojen dağılımını sağlamakta ve biyokatalizörün başarı ile kullanımı sağlamaktadır (2).

Anahtar Kelimeler: Lipazlar, endüstriyel uygulamaları, trans-esterifikasyon

1. Wu Liu, Menggang Li, Yunjun Yan, 2017, Sci Rep, 7, 15711.
2. Bayramoglu G, Akbulut A, Ozalp VC, Arica MY, Chem Eng Res Des, 2015, 95, 12.
3. Karagoz B, Bayramoglu G, Altintas B, Bicak N, Arica MY, Ind Eng Chem Res, 2010, 49(20), 9655.
4. Bayramoglu G, Hazer B, Altintas B, Arica MY, Process Biochem, 2011, 46,(1), 372.

Industrial Applications of Lipases

Gulay BAYRAMOGLU

Biochemical Processing and Biomaterial Research Laboratory, Gazi University, Ankara
Department of Chemistry, Gazi University, 06500 Teknikokullar, Ankara

Lipases (triacylglycerol acylhydrolase, EC 3.1.1.3), also known as triacylglycerol acylhydrolase, are part of the family of hydrolases that act on carboxylic ester bonds, and completely hydrolyze triglycerides into fatty acids and glycerol. The ability of lipases to perform specific reactions of biotransformation makes these enzymes a useful tool used in many products and processes, the most significant industrial applications being mainly in the food, paper, detergent and pharmaceutical sectors. The maturation of cheeses, the synthesis of aromas, and the production of lipids with high levels of unsaturated fatty acids are examples of the application in food industry (1-4). The production of methyl-esters of fatty acids (biodiesel) is the most recent and mentioned application nowadays.

Microbial lipases usually have the most commercial value and applications in industries due to their shorter generation time; ease of bulk production, which is further enhanced with advancement in fermentation technologies; and ease of manipulation, either genetically or environmentally. However, like many other enzymes, lipases have limited use in industrial applications due to their short life-times. For this reason, the improvement of the stability of lipases is crucial for their use in large-scale biotechnological processes. The lipases have been immobilized on various supports such as synthetic polymeric beads, textile membranes, polypropylene films, chitosan, alginates, clay minerals and silica particles due to improve the industrial usability of lipases because immobilization of the enzyme on insoluble support can provide stability, lower cost, and reusability. Water-insoluble supports have been the requirement during transesterification reactions, especially when themedia is predominantly non-aqueous.

In non-aqueous medium, lipase molecules are in the form of insoluble aggregate and therefore their activities are reduced. However, immobilization on solid supports provides uniform distribution of biocatalyst in the reaction medium by increasing surface area for enzymatic trans-esterification reaction (2).

Keywords: Lipases, industrial applications, trans-esterification

1. Wu Liu, Menggang Li, Yunjun Yan, 2017, Sci Rep, 7, 15711.
2. Bayramoglu G, Akbulut A, Ozalp VC, Arica MY, Chem Eng Res Des, 2015, 95, 12.
3. Karagoz B, Bayramoglu G, Altintas B, Bicak N, Arica MY, Ind Eng Chem Res, 2010, 49(20), 9655.
4. Bayramoglu G, Hazer B, Altintas B, Arica MY, Process Biochem, 2011, 46,(1), 372.

Farklı Maruziyet Gruplarında Nonenzimatik Olarak Oluşan Oksisterollerin Değerlendirilmesi

Suna Sabuncuoğlu

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Oksisteroller, kolesterol molekülünün oksidasyonu sonucu oluşan metabolitler olup, enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla meydana gelmektedir. Enzimatik olmayan (oto-oksidasyon) yolla oluşan oksisterol türevlerinin özellikle patolojik pekçok durum ile ilişkisi gösterilmiştir ve bu nedenle biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Lipidomik araştırmaları toksikologların önemli rol oynadığı çalışma alanlarından biridir. Hücre toksik bir maddeye maruz kaldığında cevabı transkripsiyon, translasyon, enzim aktivitesi ve lipid kompozisyonu düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Global lipidomik yaklaşımlarının kullanılması ile oksisteroller, hedef yaklaşımların teşvik edecek şekilde yeterince temsil edilmemektedir. Söz konusu çalışmada, silikozis ve kurşun maruziyeti olan kişilerde oto-oksidasyon ile oluşan oksisterol düzeylerinin (7-ketokolesterol, 3β, 5α, 6β trihidroksi kolestan) değerlendirilmesi; bir sfingolipit metaboliti olan sfingozin-1-fosfat (S1P) düzeylerinin tespit edilmesi ve farklı parametrelerle çalışmanın desteklenerek lipit dekompozisyonunun bu maruziyetlerde rolünün ortaya konması hedeflenmiştir. Yapılan çalışmada, silikozis hastlarında otooksidasyonla oluşan oksisterol türevlerinden 7-ketokolesterol, 3β, 5α, 6β trihidroksi kolestan ile lipid peroksidasyonunun önemli belirteçleri olan malondialdehit, F2-izoprostan ve hidroksinonenal ile S1P düzeyleri ölçülmüş kontrole kıyasla düzeylerin anlamlı düzeyde farklı olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Pb maruziyeti olan işçilerde de oksisterol düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği ve şelasyon tedavisiyle tekrar normale döndüğü görülmüştür. S1-P düzeylerinin ise her iki maruziyet grubunda da kontrole kıyasla düşük olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar, her iki maruziyet grubunda da lipit metabolizmasının etkilendiğini ve oksidatif lipit hasarının tetiklendiğini, kolesterol oksidasyonunun bu maruziyet gruplarında da önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Maruziyetlerdeki toksisitede oksisterollerin rolünü anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: kolesterol oksidasyonu, oksisterol, toksisite, slikozis

Evaluation of Nonenzimatic Oxysterol Levels in Different Exposure Groups

Suna Sabuncuoglu

Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutic Toxicology, Hacettepe University, Ankara

Oxysterols consist of the oxidation of cholesterol. Oxysterols take place two different routes, enzymatic and non-enzymatic. Oxysterol derivatives that form with non-enzymatic (auto-oxidation) pathway have been shown to be associated with many pathological conditions and for this reason it can be used as a biomarker. Lipidomic researches are one of the important and understudied area in which toxicologists can play an important role. When a cell is exposed to a toxic agent or a nontoxic mediator, responses are observed in transcription, translation, enzyme activity, and lipid composition. Using global lipidomics approaches oxysterols are underrepresented encouraging the development of targeted approaches. The aim of present study, is to evaluate auto-oxidative oxysterol levels in silicosis patients and Pb exposured groups; determination of sphingosine-1-phosphate (S1P) levels which is a sphingolipid metabolite and to indicate the role of lipid decomposition in these exposures by supporting the study with different parameters. In the study, 7-ketocholesterol , 3β, 5α, 6β trihydroxy cholestane and lipid peroxidation (malondialdehyde, F2-isoprostane and hydroxinonenal) parameters and S1P levels were measured and the results were found statistically different in silicosis patients compare to control. Similarly, it was observed that oxysterol levels with Pb exposured group increased significantly and returned to normal with chelation treatment. S1-P levels were found to be low in both exposured groups compared to control. The results showed that lipid metabolism was affected in both exposure groups and oxidative lipid damage was triggered and cholesterol oxidation could be used as an important marker in these exposure groups. Further studies are needed to understand the role of oxysterols in toxicity of different exposure status.

Keywords: cholesterol oxidation, oxysterol , toxicity, slicosis

Orak Hücreli Anemide Lipit Metabolizmasındaki Değişimler

Yeşim Er Öztaş

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Orak hücreli anemi ya da orak hücre hastalığı (OHH) eritrosit proteinlerinin %95'ini oluşturan hemoglobindeki (Hb) genetik bir bozukluğa bağlı ortaya çıkan; anemi, vazooklüzyon ve inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır. OHH olan çocuklarda morbidite ve mortalite oranları yüksektir.

OHH olan bireylerde özellikle serum lipitlerinde ve lipoproteinlerinde ve ayrıca eritrosit membranı lipitlerinde çeşitli değişimler gösterilmiştir. Kendi çalışmalarımıza ait OHH' de gözlemlediğimiz kolesterol, trigliserit, apolipoprotein, sfingozin-1-fosfat düzeyleri ve lipoprotein elektroforez sonuçları ve literatürdeki önemli çalışmalar özetlenecektir.

OHH' de lipit ve lipoprotein bozukluklarının, hastalık seyrinde önemli olan 3 patolojik süreç olan anemi, inflamasyon ve oksidatif stresten etkilendiğini düşünülmektedir.

Orak eritrositler dolaşımda yaklaşık on gün kalır, bunun en önemli nedeni artmış hemolizdir. Ayrıca çoğu hastada görülen hipersplenizm nedeniyle dolaşımdaki eritrosit sayısı azalmış ve anemi ortaya çıkmış olabilir. OHH' de demir eksikliği, hemoliz, kronik inflamasyon ve hipersplenizm kronik aneminin nedenleri arasındadır. Eritrosit yapımının aşırı uyarılması, stres eritropoezi adı verilen bir duruma yol açar. Yeni eritrosit yapımı sırasında membran kolesterolü plazma lipoproteinlerindeki kolesterol havuzundan sağlanır. OHH' da gözlenen serum kolesterol düzeylerinin düşüklüğünün uyarılmış eritropoeze bağlı olduğu iddia edilmiştir.

Orak Hb' in yapısı kararsızdır; MetHb oluşumu, hem salınımı ve radikal üretimi artmıştır. Orak eritrositlerde hemoglobin denatürasyonu sonucu serbestleşen 'hem', hücre zarındaki yağ asitlerini okside ederken, hücreyi oksidasyondan koruyan bazı enzimleri inhibe ederek, heksoz monofosfat yolu aktivitesi ve glutatyon içeriğini azaltmıştır. OHH' deki damar tıkayıcı krizler sonucu gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı da serbest radikal oluşumunu tetiklemektedir. Bir çalışmamızda lipit peroksidasyonu ürünü MDA' nın hemolizattaki düzeyi ile plazma kolesterol düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu görülmüş ve bu sonuç oksidatif stresin lipit dengesini bozabileceğini düşündürmüştür. Bir başka çalışmamızda OHH'de kolesterol oksidasyonu ürünü (oksisterol) olan 7-ketokolesterol düzeyinin arttığını saptadık. Kolesterol oksidasyonunun da direk veya indirek yollarla hipokolesterolemiye katkısı olabilir.

OHH' deki damar patolojisi, uzun yıllar sadece Hb polimerizasyonuna bağlanmışsa da yeni çalışmalar, endotel hasarı ve buna bağlı gelişen 'inflamasyonun' da vazooklüzyon gelişiminde önemli olduğunu göstermiştir. Stabil durumdaki OHH olan bireylerin lökositlerinde gen ekspresyon profilinin incelenmesi sonucu, yoğun bir inflamatuvar cevap varlığı gösterilmiştir. OHH' de kontrole göre artmış trigliserit düzeylerinin kronik inflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülmüştür.

Yeni gelişen lipidomik yöntemlerin kullanılması ile OHH patogenezinde önemli olan lipit bozukluklarının daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve hastalık izleminde değerli olabilecek yeni biyobelirteçlerin bulunması mümkün olacaktır.

Anahtar kelimeler: orak hücre, kolesterol, trigliserit, 7-ketokolesterol, sfingozin-1-P

Alterations of Lipid Metabolism in Sickle Cell Disease

Yeşim Er Öztaş

Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara

Sickle cell anemia or sickle cell disease (SCD) occurs due to a genetic alteration in hemoglobin (Hb) which constitutes 95% of erythrocyte proteins. It is a chronic disease characterized by anemia, vaso-occlusion and inflammation. The morbidity and mortality rates in children with SCD are high. Various alterations in lipids and lipoproteins, as well as erythrocyte membrane lipids, have been shown in individuals with SCD. The results concerning cholesterol, triglyceride, apolipoprotein, sphingosine-1-phosphate levels and lipoprotein electrophoresis from our group and from important studies in the literature will be summarized in this talk.

Lipid and lipoprotein disorders in SCD are suggested to be affected by 3 pathological processes; anemia, inflammation and oxidative stress. The sickle erythrocytes remain in the circulation for about ten days, the most important reason being increased hemolysis. In addition, due to hypersplenism seen in most patients, the number of circulating erythrocytes may be decreased and anemia may have occurred. Iron deficiency, hemolysis, chronic inflammation and hypersplenism are among the causes of chronic anemia in SCD. Excessive stimulation of erythrocyte production leads to a condition called stress erythropoiesis. During the production of new erythrocytes, membrane cholesterol is obtained from the cholesterol pool in plasma lipoproteins. The low serum cholesterol levels observed in SCD have been claimed to be due to induced erythropoiesis.

The structure of sickle Hb is unstable. MetHb formation, heme release and radical production are increased. Free heme produced as aresult of Hb denaturation in sickle erythrocytes reduced the content of hexose monophosphate pathway activity and glutathione by oxidizing some enzymes that protect the cell from oxidation while oxidizing the fatty acids in the cell membrane. Ischemia-reperfusion injury caused by vaso- occlusive attacks in SCD also triggers free radical formation. In one study, we found a negative correlation between the levels of plasma cholesterol and lipid peroxidation product MDA in the hemolysate, suggesting that oxidative stress may impair lipid balance. In another study, we found that the level of 7-ketocolesterol, which is the product of cholesterol oxidation (oxysterol) increased in SCD. Cholesterol oxidation may also contribute to hypocholesterolemia by direct or indirect routes.

Although vascular pathology in SCD has been attributed to Hb polymerization for many years, new studies have shown that endothelial damage and related inflammation are important in the development of vaso-occlusion. The examination of the gene expression profile in leukocytes of individuals with stable SCD demonstrated the presence of an intense inflammatory response. Increased triglyceride levels in SCD were thought to be the result of chronic inflammation.

New lipidomic techniques will make it possible to investigate the lipid alterations which are important in the pathogenesis of SCD and to find new biomarkers which may be valuable in the follow-up of the disease.

Key words: sickle cell, cholesterol, 7-ketokolesterol, sphingosine-1-P

Poster Bildiri Özetleri

Obezite Tanısıyla Takip Edilen Pediyatrik Hastalarda Dislipidemi Prevalansı

Dilara Bal Topçu[1], Yeşim Öztaş2

[1]Patnos Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Ağrı, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Amaç: Obezite önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yetişkinlerde ölüm ve morbiditenin birincil sebebi olan kardiyovasküler hastalıkların önemli sebeplerindendir. Dislipidemi ise kardiyovasküler hastalık gelişimini hazırlayan en önemli faktördür. Kardiyovasküler hastalık semptomları genelde erişkin yaşlarda ortaya çıksa da, dislipidemiye bağlı aterosklerotik değişiklikler erken yaşlarda oluşmaktadır. Çocuklarda obezite görülme sıklığı son yıllarda artmakta ancak, bu alanda yapılan araştırmalar yetersizdir. Obez çocuklardaki dislipidemi prevelansını araştırmak amacıyla obezite takibi yapılan çocuk hastaların lipit profilleri incelendi.

Yöntem: Patnos Devlet Hastanesi biyokimya laboratuvarında, son 1 yılda obezite tanısıyla takibi yapılan 7-18 yaş aralığındaki hastaların serum lipit profilleri retrospektif olarak araştırıldı. Kolesterol düzeyleri Roche Cobas c 501 otoanalizöründe kolorimetrik olarak ölçüldü, LDL kolesterol ise Friedewald formülü ile hesaplandı. TEDM klavuzuna göre dislipidemi, total kolesterol 200 ≥mg/dL, LDL kolesterol ≥130 mg/dL, HDL kolesterol <40 mg/dL ve trigliserit ≥130 mg/dL durumlarından bir veya fazlasının varlığı olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 12,7±3 idi. 50 hastanın %48'inde en az bir dislipidemi kriteri mevcuttu. Hastaların %4'ünde total kolesterol yüksekliği, %2'sinde LDL kolesterol yüksekliği mevcut iken, %22'sinde düşük HDL kolesterolü, %32'sinde yüksek trigliserit düzeyi, %10'unda ise yüksek trigliserit ile düşük HDL düzeyleri birlikte saptandı.

Sonuç: Çalışma grubumuzda dislipidemi prevelansı %48 olarak bulundu. Farklı popülasyonlarda yapılmış dislipidemi prevelansı %10.7-69.9 arasında değişmekte iken, ülkemizde yapılan araştırmalarla benzer sonuçlar saptadık. Değişiklikler farklı diyet alışkanlıkları veya etnik kökene bağlı olabilir. Grubumuzda dislipidemi en fazla hipertrigliseridemi ile karakterizeydi. Trigliserit yüksekliği, ateroskleroz oluşumunda bağımsız risk faktörüdür. Çocukluk çağı obezitesi ileride dislipidemiye bağlı komplikasyonlara yol açabilmesi ve önlenebilir olması nedeniyle özel bir ilgiyi hak etmektedir. Bu hastalarda uygun beslenme ile fiziksel aktiviteyi arttırmak hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Dislipidemi, Kolesterol, Kardiyovasküler Hastalık Riski

[1] Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2015;7:228-34.

Dyslipidemia Prevalance in Pediatric Patients Under Follow up with Obesity Diagnosis

Dilara Bal Topçu[1], Yeşim Öztaş2

[1] Clinical Biochemistry, Patnos State Hospital, Ağrı
2 Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara

Objective: Obesity is an important public health problem. It is one of the important causes of cardiovascular diseases, which are the primary cause of death and morbidity in adults. Dyslipidemia is the most important factor in the development of cardiovascular disease. Although the symptoms of cardiovascular disease usually occur in adults, atherosclerotic changes due to dyslipidemia occur at an early age. The prevalence of obesity in children has increased in recent years, however research in this area is insufficient. Lipid profiles of children who had obesity follow-up were investigated in order to investigate the prevalence of dyslipidemia in obese children.

Methods: Serum lipid profiles determined in the biochemical laboratory of Patnos State Hospital from patients aged 7-18 years were investigated retrospectively. Cholesterol levels were measured colorimetrically in Roche Cobas c 501 autoanalyzer and LDL cholesterol was calculated by Friedewald formula. According to the TEDM guideline, dyslipidemia, total cholesterol 200 ≥mg / dL, LDL cholesterol ≥130 mg / dL, HDL cholesterol <40 mg / dL and triglyceride ≥130 mg / dL are defined as the presence of one or more conditions.

Results: The mean age of the patients was 12.7 ± 3 years. At least one dyslipidemia criterion was present in 48% of 50 patients. While 4% of the patients had total cholesterol, 2% had high LDL cholesterol levels, 22% had low HDL cholesterol, 32% had high triglyceride levels and 10% had high triglycerides with low HDL levels.

Conclusion: The prevalence of dyslipidemia was 48% in our study group. While the prevalence of dyslipidemia in different populations ranged from 10.7-69.9%, we found similar results in our group. Changes may be due to different dietary habits or ethnic backgrounds. In our group, dyslipidemia was characterized by hypertriglyceridemia. Elevated triglyceride level is an independent risk factor for atherosclerosis. Childhood obesity deserves special attention because it can lead to complications due to dyslipidemia in the future. Increasing physical activity with proper diet should be targeted in these patients.

Keywords: Obesity, Dyslipidemia, Cholesterol, Cardiovascular Disease Risk

[1] Elmaoğulları S, Tepe D, Uçaktürk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2015;7:228-34.

Hastalıkta ve Sağlıkta Wnt Sinyal İletimi

Yagmur Azbazdar[1,2], Günes Özhan[1,2]

1 Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Estitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Kampüsü, İzmir, 35340 Balcova, Türkiye
2İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Kampüsü, İzmir, 35340 Balcova, Türkiye

Amaç: Wnt sinyal iletim yolakları arasında en iyi karakterize edilmiş olanı Wnt/β-katenin yolağıdır. Yolakta gerçekleşen sitoplazmik olaylar büyük oranda açığa çıkarılmış, fakat Wnt-reseptör kompleksinin oluştuğu nano-çevre ve bu çevrenin sinyal iletim aktivasyonundaki rolü mekanistik düzeyde henüz yeterince aydınlatılmamıştır.

Önceki çalışmamızda Wnt-reseptör kompleksinin membrandaki düzenli nano-bölgelerde oluştuğu hipotezinden yola çıkılarak bu bölgedeki lipid yapılarının bozulmasıyla sinyal aktivitesinin azaldığını göstermiştik (Sezgin ve Azbazdar vd., FEBS Journal, 2017). Bu çalışmada ise kanserli hücrelerde kompleksin oluştuğu nano-çevre araştırılmaktadır. Hipotezimiz, kanser hücrelerinde Wnt reseptör kompleksinin oluştuğu nano-çevrede lipit bileşenlerinin sinyal yolağı aktivitesi için kritik olduğudur. Bu kapsamda dünyada görülme sıklığı kanser ölümleri içerisinde üçüncü sırada yer alan ve anormal Wnt sinyal aktivitesine sahip hepatoselüler karsinom (HCC) hücre hatlarından yararlanılacaktır.

Çalışmanın amacı, Wnt-reseptör kompleksinin oluştuğu nano-çevrenin lipit içeriğini membran lipidom profillemesiyle karakterize ederek sağlıkta ve hastalıkta Wnt/β-katenin sinyal aktivasyonunun kontrol edilmesindeki rolünü belirlemektir. Çalışmamızın kanser hücrelerinin membran yapıları göz önünde bulundurularak terapötik amaçlarla spesifik olarak hedeflenebilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Wnt/β-katenin yolağı bileşenlerinde farklı mutasyonlara sahip çeşitli HCC hücre hatları kullanılmaktadır. Wnt sinyal yolağı aktivitesi, düzenli membran bölgelerinin spesifik inhibitörler ile inhibisyonu sonrasında, raportör gen ifadesinin lusiferaz aktivitesiyle belirlenmektedir. Dev plazma zarı vezikülleri izolasyonu sonrası elde edilecek olan HCC hücre hatlarına ait membran örneklerinin lipit profilleri shotgun lipidomik tekniğiyle belirlenecek ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak analiz edilecektir.

Bulgular: Sonuçlar, farklı HCC hatlarının lipit inhibisyonuna birbirlerinden farklı tepkiler verdiğini göstermektedir. En yüksek etki kolesterolün plazma membranından uzaklaştırıldığı koşullarda elde edilmiştir.

Sonuçlar: Wnt sinyal iletimi çeşitli HCC kanser hücre hatlarında farklı düzeylerde aktivite göstermektedir. Bu hücrelerin çeşitli membran lipitlerinin inhibisyonlarına verdikleri farklı tepkiler, membran lipit içeriklerinin aynı kanserin farklı türlerinde bile birbirlerinden ne kadar farklı olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Bu farklılıkların, hücrelerin ayrıntılı lipidom analizleri yapılarak ortaya çıkarılmasıyla Wnt-ilişkili kanserlerin hedeflenmiş tedavi seçeneklerine önemli katkılar sağlayacağımıza inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Wnt/β-katenin sinyali, düzenli membran bölgeleri, lipidomiks, dev plazma zarı vezikülleri (Giant Plasma Membrane Vesicles-GPMV), hepatoselüler karsinom (HCC)

Wnt Signaling in Health and Disease

Yagmur Azbazdar[1,2], Günes Özhan[1,2]

[1] Dokuz Eylul University Izmir International Biomedicine and Genome Institute, Dokuz Eylul University Health Campus, Izmir, 35340 Balcova, Turkey
[2]Izmir Biomedicine and Genome Center, Dokuz Eylul University Health Campus, Izmir, 35340 Balcova, Turkey

Objectives: Wnt/β-catenin signaling is the most well-characterized Wnt pathway. While cytoplasmic events have been largely revealed, little is known about the mechanistic role of nano-environment where Wnt-receptor complex forms.

Our previous study show that Wnt-receptor complex is formed in ordered nanodomains of plasma membrane and signaling activity decreases in response to inhibition of lipid structures preferring these domains. Here, we investigate nano-environment of this complex in cancer cells. Our hypothesis is that lipid components in this nano-environment are critical for signaling activity in cancer. So, we will focus on hepatocellular carcinoma (HCC), the third cause of cancer deaths in the World, cell lines with abnormal Wnt signaling activity.

The aim is to characterize the lipid content of nano-environment of Wnt-receptor complex by membrane lipidom profiling. Thus reveal to role of this content in activation of Wnt/β-catenin signaling in health and disease. Considering specific membrane structures of cancer cells, our study will contribute to specific targeting of cancer cells for therapeutic purposes,

Materials and Methods: In this study, various HCC cell lines carrying different mutations in Wnt/β-catenin pathway components were used. Following inhibition of ordered membrane nanodomains, Wnt signaling activity is determined measuring luciferase activity of reporter gene expression. Membrane samples of HCC cell lines obtained via isolation of giant plasma membrane vesicles will be analyzed for their lipid profiles using shotgun lipidomics and compared with healthy controls.

RESULTS: Our results show that different HCC lines respond differently to lipid inhibitors. The strongest effect was obtained when cholesterol was removed from plasma membrane.

Conclusion: Wnt signaling activity varies in HCC cells. These cells respond differently to inhibition of membrane lipids reveal how membrane lipid contents may differ from each other even in different subtypes of same cancer. We believe that characterization of differences by detailed lipidome analysis will significantly contribute to targeted treatment options of Wnt-associated cancers.

Key words: Wnt/β-catenin signaling, ordered membrane domains, lipidomics, giant plasma membrane vesicles (GPMV), hepatocellular carcinoma (HCC)

Öğrenci
Poster Bildiri Özetleri

Egzersiz ve Lipit Metabolizması

Bahadır Alikoç, Batuhan Metin, Furkan Bişkiner, Kahraman Kapanşahin

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Amaç: Bu literatür araştırmasında egzersizin lipit kullanımına, depolanmasına, taşınmasına ve farklı yağ dokuları üzerine etkilerini; Egzersiz yoğunluğunun postprandiyal plazma lipitlerine etkisini, pstprandiyel lipemideki değişikliklerin dinlenme postprandiyal yağ oksidasyonundaki değişikliklerle ilişkili olup olmadığını inceledik. Google anket üzerinden oluşturduğumuz anket ile egzersizin insanlardaki yağ oranlarına etkisini gözlemleyerek değerlendirmeye çalıştık.

Yöntem: Konuyla alakalı literatür taraması yaptık ve bulduğumuz makaleleri, 35 kişilik gruba yaptığımız 12 soruluk anketle birlikte yorumladık.

Bulgular: %65 VO2'luk egzersiz %85 VO2'ya göre daha fazla yağ yaktırır. Maksimum yakım %50-65 VO2'dedir, ve egzersiz süresi arttıkça karbonhidrattan yağ yakımına kaymaktadır. Egzersiz yağ dokuda trigliserit hidrolizini, cAMP ve cGMP aracılı ardışık tepkimeleri ve lipoliz enzimlerini etkileyerek gerçekleştirir. Lakin lipolize yardımcı proteinlerle ilişkisi halen bilinmemektedir. Egzersiz iskelet kasında etkisini membranlardaki translokaz ve endotelde bulunan lipoprotein aktivitesini artırarak gerçekleştirir.

Egzersizin BYD (beyaz yağ dokusu) morfolojisi ve biyokimyasal özellikleri üzerinde etkileri olabilir. Egzersiz ile subkutan BYD'de bej adipositlerin ekspresyonu artar. Egzersiz süresince SSS aktive olsa da egzersizin KYD aktivitesi üzerindeki etkisi açık değildir.

Anket bulgularımız: 35 kişilik anket grubumuzun haftalık egzersiz sürelerini sorduğumuzda %90'ının (31 kişi) egzersiz yaptığını gördük. Ortalama yaş ve cinsiyet dağılımı?

Büyük çoğunluğu amatör olan kitlemizin %30'u (9 kişi) hariç diğerleri düzenli spor yapıyor. Fakat bu sonuç seçtiğimiz kitlemizin fakülte basket takımı oyuncularından oluştuğundan etkilidir diye düşünüyoruz.

VKİ oranları %18.5>x; 6 kişi, %24.9>x>%18.5; 16 kişi, x>%24.9; 13 kişi ve yağ oranları %19>x; 11 kişi,%19<x<%25; 13 kişi, %25<x; 11 kişidir.

Sonuç: Egzersiz sırasında lipit kullanımı egzersizin devamlılığı için çok önemlidir. Beklediğimiz şey egzersizin vücudumuzda 1-Yağ dokuda yağ depolanması ve kullanımına 2-Kanda lipid taşınması, hücre membranlarını ve hücrelerarası boşluktan geçişine 3-İskelet kasında lipit alımı ve oksidasyonuna moleküler düzeyde adaptasyona neden olarak egzersiz esnasında maksimum atletik kapasiteye ulaşmasını sağlamasıdır.

Egzersiz daha çok BYD'nu bej yağ dokusuna dönüştürmede etkilidir. KYD aktivasyonunda egzersizin potansiyel etkileri açık değildir.

Yüksek yoğunluklu aralılı egzersiz (YYAE) ve orta yoğunluklu egzersiz (OYE), kızlarda PPL'yi düşürmüş fakat erkeklerde düşürmemiştir; dinlenme postprandiyal yağ oksidasyonu YYAE'den sonra erkek ve kızlarda Kontrol ve OYE'le karşılaştırıldığında artmış, ancak PPL'deki değişikliklerle ilişkili değildir.

Düzenli spor yapan kişilerin VKİ ve Vücut Yağ Oranları ideal forma yaklaşarak optimum yaşam standartlarına yaklaştırır.

Anahtar Kelİmeler: Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (YYAE), Orta yoğunluklu egzersiz (OYE), Postprandiyal lipemi (PPL), Egzersiz, Beyaz ve Kahverengi Yağ dokusu (BYD,KYD), İskelet Kası, Adipoz doku

Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Stres ve Vücut Kitle İndeksi Araştırması

Deniz Çağla, Melikşah Demir, Buğra İlter, Halil Mustafa Sert

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş: Son yıllarda dünyada artan obezite hastalığı ülkemizde de önemli bir sorun haline gelmiştir . Hacettepe Üniversitesi Sıhhiye Kampüsü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) bölümü ve Tıp Fakültesi öğrencileri üstündeki anket çalışmamız vücut kitle indeksi, stres düzeyleri ve bunların korelasyonunu ortaya koymaya yöneliktir. Bu çalışmamızda, artan akut ve kronik stres düzeylerinin vücut kitle indeksi ile doğrusal bir ilişki içinde olduğunu varsaymaktayız. Amacımız, akut ve kronik stres düzeyi, vücut kitle indeksi, okunulan bölüm arasında bir bağlantı bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Hipotezimizi test etmek için 140 kişilik bir örneklem grubuna (70'i FTR 70'i Tıp öğrencisi) anket uyguladık. Anketimizde katılımcılara, cinsiyetlerini, hangi bölümde okuduklarını, boy ve kilolarını, ne kadar sağlıklı beslendiklerini düşündüklerini, haftada ne kadar fiziksel aktivite yaptıklarını, günlük ortalama adım sayılarını , stres düzeylerini (günlük stres , vize / komite haftası stresi ve özel bir stres kaynağı olarak 3 soruda) , nerede konakladıklarını ve bir sosyal topluluğa aktif olarak katılıp katılmadıklarını sorduk. Anketleri katılımcılara A4 kağıdı üzerine, internetteki ankete ulaşmalarını sağlayan bir karekod basıp dağıtarak ve internet üzerinden anket linkini paylaşarak ulaştırdık. Google form ile elimize geçen veriler Excel formatında depolandı, verileri SPSS ile işledik.

Bulgular: Toplam stres (15 puan üzerinden)**;** FTR ortalaması = 10,15, Tıp ortalaması = 10,79 olup tıp ve FTR öğrencileri arasında belirgin bir stres düzeyi farkı bulunmamaktadır. Öğrencilerin stres düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır. Evde kalan öğrencilerin vücut kitle indeksi yurt ve aile yanında kalanlara göre daha fazladır (Yurt = %22,65 , Aile yanı = %22,43 , Ev = %24,10). Vücut kitle indeksi yüksek olanlar daha sağlıksız beslendiğini düşünürken, ideal kilosunda olanlar daha sağlıklı olduğunu düşünmekte (Çok az sağlıklı besleniyorum = %24,48 , Az sağlıklı besleniyorum = %24,65 , Orta derecede sağlıklı besleniyorum = %22,25 , Fazla sağlıklı besleniyorum = %22,76 , Çok fazla sağlıklı besleniyorum = %22,59). Sağlıksız beslendiğini düşünen öğrenciler daha çok stresliyken sağlıklı beslendiğini düşünen öğrenciler daha az streslidir (Çok az sağlıklı besleniyorum = %13,00, Az sağlıklı besleniyorum = %11,04 , Orta derecede sağlıklı besleniyorum = %10 ,31 , Fazla sağlıklı besleniyorum = %10, 10 , Çok sağlıklı besleniyorum = %9,00). Fiziksel aktivite ile vücut kitle indeksi arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır. Günlük atılan adım sayısı ile vücut kitle indeksi arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır.

Genel Yorum: 18 – 24 yaşları arasındaki katılımcılar üzerinden gerçekleştirilen ankette stresin vücut kitle indeksini doğrudan etkilemediği bulunmuştur. Bununla birlikte konaklanan yerin vücut kitle indeksi üzerine etkisi vardır. Sağlıklı beslendiklerini düşünenlerin stresi ve vücut kitle indeksi sağlıksız beslendiğini düşünenlere göre daha azdır. FTR ve Tıp öğrencileri arasında belirgin bir stres ve vücut kitle indeksi farkı yoktur.

Anahtar Kelimeler: stres, vücut kitle indeksi, beslenme

Nöropsikiyatrik ve Nörodejeneratif Hastalıklarda Lipit Biyobelirteçleri

Afife Merve Özcan, Melike Yılmaz, Zehra Betül Çiftci, Edanur Ayaroğlu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Beyin, insan vücudunda adipoz dokudan sonra en fazla lipit içeren ve tüm vücudu kontrol eden merkezi bir organdır. Yüksek lipit içeriğinin beynin yapısını oluşturma, sinyal iletimi, izolasyon gibi birçok rolü vardır. Aynı zamanda lipitler proteinlerin hücresel fonksiyonunun; taşıma, sabitleme ve yapısal desteği düzenleyerek belirlenmesinde kritik bir role sahiptir. Tüm bu aktiviteler nedeniyle beyin sağlığı ve aktivitesi esas olarak lipit metabolizmasına bağlı olabilir. Lipidomik, bir organizmadaki yağların biyolojik fonksiyonları ışığında haritalanmasıdır. Lipitlerin sinir sistemi metabolizmasında önemli bir yeri olduğundan lipidomik teknikler de önem kazanır. Nörodejeneratif hastalıklar, nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile tanımlanan bir grup hastalığı ifade eder. Ortalama yaşam süresinin artmasıyla bu hastalıkların görülme sıklığı da artmaktadır ve bu durum hem sağlık hizmetleri hem de maliyet açısından sağlık sistemi üzerinde büyük bir yük yaratmaktadır. Nöropsikiyatrik hastalıklar da dünya çapında halk sağlığı için büyük bir sorundur. Potansiyel olarak tanıyı iyileştirebilecek ve tedaviye yanıtı öngörebilecek biyobelirteçlerin geliştirilmesi yüksek öncelikli bir araştırma konusudur.

Bu çalışmada merkezi sinir sisteminin ve miyelin kılıfın lipit içeriğine; lipit metabolizmasının nörodejeneratif, nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklardaki rolüne ve lipitlerin bu hastalıklar için biyobelirteç olarak kullanımına ışık tutmak amaçlanmıştır. Pubmed'de arama kısmına anahtar kelimeler yazılarak çıkan makaleler taranmış ve konuyla ilgili olan 9 makale incelenmiştir.

Lipitler dokudan ayrıştırıldıktan sonra kromatografi, kütle spektrofotometrisi ve nükleer manyetik rezonans gibi yöntemlerle haritalanır ve oluşturulan lipit haritası hastalığın teşhisinde bize yardımcı olur. Lipitlerin ve ara bileşiklerinin bozulmuş metabolizması nörodejeneratif, nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar dahil olmak üzere farklı beyin rahatsızlıklarının ilerlemesinde önemli bir adım ortaya koymaktadır. Laboratuvar ve hayvan çalışmaları seramidler, sfingomiyelinler ve sülfatidlerdeki bozulmaların Alzheimer patofizyolojisine katkıda bulunduğunu öne sürmektedir. Hücre zarlarındaki lipit dengesizliği beyin fonksiyonlarında değişikliklere yol açmaktadır ve bu nedenle nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabilir. Multisistem atrofi hastalarının hastalıktan etkilenen korteks bölgesinde sfingomiyelin, sülfatid ve galaktozilseramid miktarlarında azalma görülmüştür.

Miyelin kılıfı oluşturan lipitlerin sentez enzimlerinde oluşan mutasyonlar sonucunda bu lipitlerin üretilememesi miyelin kılıf oluşumunu engellemese de uzun vadede miyelin kılıf stabilitesi bozulur ve nörodejeneratif hastalıklar kaçınılmaz son haline gelir. Lipidomik analizler hücre sinyalleşmesinde lipit ara ürünlerinin spesifik rollerini açıklamak için güçlü araçlar sağlayabilir ve ilaç geliştirmede faydalı olabilir. Çoklu doymamış yağ asitleri, kolesterol veya D vitamini gibi lipitler ile çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklar arasında bir bağlantı olduğu açıktır. Gelecekte, bazı psikiyatrik teşhisler arasındaki ortak desteklerin belirlenmesi, kesin belirtilerin biyolojik temellerinin ortaya çıkarılması ve nihayetinde psikiyatrik bozukluğu olan hastalara kişiselleştirilmiş bakım uygulanması için gerekli araç, metabolomik olabilir.

Anahtar Kelimeler: Lipidomik, Nöropsikiyatrik, Nörodejeneratif, Biyobelirteç

Anne Sütü Lipitleri

Sezin Dilara EMRAL, Aylin DİNÇ, Sümeyye Fatma BOZTEKE

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş ve Amaç: Anne sütü içeriğini literatür taraması ile araştırıp anne sütündeki lipit bileşimini ve bu lipitlerin bebeğe faydalarını ortaya koymak, farklı dönemlerdeki anne sütünün içeriğini karşılaştırmak ve bu farklı içeriğin nelere katkıda bulunduğunu belirlemektir.

Yöntem: Anne sütünün içeriği ve faydalarıyla ilgili İngilizce ve Türkçe literatür taraması yaptık. Daha sonra makalelerin içeriğine göre filtreledik. Anne sütü içeriğindeki lipitlere odaklanarak projemizi hazırladık.

Bulgular: Anne sütünde bulunan lipaz düşük safra düzeyinde bile yağ sindirimine yardımcı olur. Anne sütünde bulunan palmitik, oleik, linoleik, alfa linoleik yağ asidi düzeyi yüksektir. Araşidonik asit(AA), doksahegzaenürik asit (DHA), linoleik asit ve alfa linoleik, sinir ve retina hücrelerinin yapısına girmekte, bu uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinin eksikliğinde sinir sistemi ve görme fonksiyonlarının gelişimi yeterli düzeyde olamamaktadır. Özellikle preterm bebeklerin annelerinin sütlerindeki uzun zincirli, poliansatüre yağ asitleri diğerlerine oranla daha yüksektir. Anne sütü içeriğindeki yağ oranı emzirme boyunca değişiklik gösterir. Emzirmenin başında düşük olan yağ oranı emzirmenin sonuna doğru artış gösterir. Bu artış bebekte doygunluk hissi yaratmakta ve şişmanlığın gelişimini önlemektedir.

Anne sütünde erken laktasyon döneminde fosfolipit ve kolesterol içeriği yüksektir. Bu durumun lipit enzim sisteminin erken etkileşmesi ve ileride gelişebilecek hiperlipidemi ve aterosklerozun önlenmesinde etkili olabileceği öne sürülmüştür.

Anne sütünde omega-9 yağ asitlerinden en fazla oleik asit bulunmaktadır. Anne sütündeki yağların üçte birinden fazlasını oluşturan oleik asit, sütteki laktoz ile birlikte yenidoğan için esas enerji kaynağını oluşturmaktadır. Oleik asit doku, hücre zarı ve yaşamın ilk iki yılında oluşan ve sinirlerin etrafını çevreleyen myelin kılıfının temel bileşenidir.

Sonuç: Anne sütü bebek için olmazsa olmazdır. İlk altı ay sadece anne sütü verilmelidir. Altıncı aydan sonra yirmi dördüncü aya kadar tamamlayıcı besinlerle birlikte anne sütü verilmelidir. Yaptığımız araştırmada anne sütünün içeriğinin zamanla değiştiğini ama her dönemde farklı da olsa yüksek miktarda lipit içerdiğini, bu lipit içeriğinin bebeği çeşitli hastalıklardan koruduğu ve bebeğin gelişiminde önemli bir rolü olduğunu gördük.

Anahtar kelimeler: anne sütü, breast milk, lipit, emzirme, beslenme, kolostrum, oleik asit

Diyette Kullanılan Değişik Yağ Türlerinin Sağlığa Etkisi

Burak Çelik, Elif Karakütük, Sümeyra Küçük, Elif Deniz Yılmaz

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş: Her toplumun kendi bölgesindeki imkanlara göre şekillenen, gelişen beslenme çeşitleri vardır. Bu beslenme tiplerinin farklılıklarının sağlığımız üzerindeki etkisini ortaya koymayı hedefliyoruz. Farklı oranlardaki yağ ve şeker tüketimi, bunlarla ilişkisi olan Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve diyabet prevelansını değiştirmektir. Ülkemizde olduğu gibi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde de KVH ve diyabetin oranlarının arttığı içinbu literatür çalışması faydalı olacaktır.

Yöntem: Pubmed'te diyet ve yağ besin kaynakları sözcükleri ile arama yaparak konuyla ilgili elde ettiğimiz makaleler ve onların referanslarından yola çıkarak alanımızı genişlettik. Pubmed, AHA(American Heart Association) ve Türk Kardiyoloji Derneği arşivleri tarandı.

Bulgular: Deniz ürünlerinin Omega-3 yağ türleri olan Eikosapentaenoik asit (EPA 20:5n-3) ve Dokosaheksaenoik asit (DHA 22:6n-3) açısından zengin olmaları nedeniyle anti-inflammatuvar ve kardiyoprotektif etkileri vardır. Zeytin yağı bünyesinde yüksek miktarda tekli doymamış yağ asidi içerir. Günümüze kadar yapılmış çalışmaların da ortak görüşü, tekli doymamış yağ asitlerinin KVH için yararlı ve koruyucu olduğudur. Düzenli kuruyemiş tüketimi, yapısında bulundurduğu yağ asitleri dolayısıyla (ALA, LA) inflamatuvar hücrelerde membran lipit kompozisyonunu değiştirir;(ALA+LA)/A.A oranını artırır. Tokluk lipidemi metabolizması lincelediğimiz makalelerde oleik asitin triaçilgliserolce zengin lipoproteinlerin partikül büyüklüğünü artırdığı sonucunu bulduk.

Sonuç: İncelediğimiz makaleler doğrultusunda değişik türdeki esansiyel yağ asitlerinin diyet ile tüketilmesinin kalp-damar ve metabolizma üzerinde pozitif ve önemli bir rol oynadığını gözlemledik. Bir diğer yandan toplumsal değişimler ve maddi olanaklar kullanılan yağ türlerini etkilemektedir. Türk mutfağında da Sana ve Vita yağlarının(vb.) kullanılmaya başlamasıyla sağlıklı yağ tüketimi büyük bir oranda engellenmiştir. Bunun sadece Türk mutfağı ile sınırlı kalmayıp dünyanın neredeyse tamamında gerçekleştiğini gözlemledik. Bu da dünya çapında benzer beslenmeye bağlı benzer metabolik bozukluklarla karşılaşılmasını açıklıyor. Yanlış beslenmenin yüksek orandaki etkisi nedeniyle KVH dünyada morbiditesi ve mortalitesi en yüksek olan hastalık grubudur.

Anahtar Kelimeler: balık, zeytin yağı, kuru yemiş, diyet, KVH, diyabet

Glukokortikoidlerin Sebase Bezlere Etkisi

Ceren İşibol, Kamil Çağan Özdemir

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş ve Amaç: Glukokortikoidlerin vücut üzerinde antienflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif etkileri vardır. Bu çalışmada glukokortikoidlerin bu fonksiyonlarının sebase bezler ve ilişkili olarak da akne oluşumu üzerindeki etkisi ile ilişkili bir derleme çalışması yapılacaktır.

Yöntem: Bu çalışmada referanslar bölümünde belirtilen 2 makaleden yararlanılmıştır.

Bulgular: Glukokortikoidler akne tedavisinde yaygınca kullanılır. Glukokortikoidlerin derinin başka bölümlerinde olduğu gibi sebase bez hücreleri üzerinde de anti-proliferatif etki gösterdiği gözlenmiştir. Buna ek olarak şiddetli akne sorunu olan kadınlar östrojen ve glukokortikoidle tedavi edildiklerinde sebum üretimlerinde %50 azalma ve beraberinde aknelerinde belirgin bir iyileşme gözlenmiştir.

Sonuç: Akne tedavisinde glukokortikoidlerden faydalanılmaktadır. Literatür derlememizde glukokortikoidlerin sebase bezleri küçültmenin yanı sıra sebum salgılarını azaltarak akne tedavisinde etkili bir hormon olduğu saptadık.

Anahtar Kelimeler: glukokortikoidler, kortikosteroidler, sebase bezler.

Yağ Yakımında Kulllanılan L-Karnitin'in Etkileri

Burak Altinişik, Mert Şahan, Muhammed Tayyib Yildiz

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş: Günümüzde obezite yaygın bir hastalıktır. Bu hastalıktan kurtulmak isteyen yüksek yağ oranlı bireyler bilinçli veya bilinçsiz olarak yağ yakmak amacıyla supplementler kullanmaktadır. Biz de araştırmamız kapsamında en yaygın kullanılan yağ yakıcı supplement olan L-carnitinin etkilerinin ne olduğuyla ilgili bir derleme çalışmasında bulunacağız.

Amaç ve Yöntem: Konuyla ilgili makalelerin literatür taraması yapılarak bu makalelerin analizi yapıldı. Bu makaleler araştırılırken pubmed arama motoruna ''energy metabolism, L-karnitine supplementation '' anahtar kelimeleri yazılarak konuyla ilgili makaleler seçildi.

Bulgular: Böbrek hastalıkları, L-carnitine eksikliği, anjina, kalp yetmezliği, hipertiroidizm, erkek infertilitesi ve myokardit tedavisinde l-carnitinenin fayda sağladığı kanıtlanmıştır.

Ayrıca L-karnitinin akne, yaşlılığa bağlı yorgunluk, androjenik alopesia, tüberküloz ilaçlarındaki toksisite, atletik performansa, ADHD, otizm, Aritmi, B talasemi, kaşeksi, kanser ilişkili yorgunluk, kardiomyopati, Celiac hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, obstriktif akciğer hastalıkları, koroner arter hastalıkları, diabet, göz kuruluğu, hepatit B, hepatit C, hiperlipidemi, düşük kilolu doğum, metabolik sendrom, migren ağrısı, Multipl Skleroza bağımlı yorgunluk, kalp krizi, alkolik olmayan karaciğer yağlanması gibi birçok hastalıkta faydalı olduğu yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır.

L-karnitin takviyesinin, hipotiroidi hastalarında, özellikle 50 yaşın altındaki bireylerde ve tiroid kanseri için tiroidektomi sonrası hipotiroidizm hastalarında yorgunluk semptomlarının hafifletilmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir. L-karnitinin kan-beyin bariyerini kolayca geçebilme yeteneği göz önüne alındığında, l-karnitin takviyesi, oksidatif hasardan kaynaklanan nörolojik hasarın önlenmesinde de faydalı olabilir. Oral L-karnitin takviyesi, plazma karnitin depolarını normalleştirir ve vejetaryenlerdeki iskelet kası karnitin içeriğini hafifçe arttırır, ancak kas fonksiyonunu ve enerji metabolizmasını etkilemez.

Sonuç: L-karnitin pekçok hastalığın tedavi sürecine olumlu katkıları olan bir suplementtir.

Anahtar Kelimeler: Karnitin, enerji metabolizması, karnitin takviyesi

21 Yaş ve Altı Hastalarda Kolesterol Taraması ve Statin Kullanımı

Ceren Can Akyüz, Sümeyranur Ardıç

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş: Aterosklerozun kolesterol birikimi ve oluşumuyla çocuklukta başladığına dair net kanıtlar vardır. Hiperkolesterolemi, aterosklerotik hastalıklarda anahtar bir faktördür. Statinler(3-hidroksi-3-metil koenzim A (HMG-CoA)redüktaz inhibitörü) endojen kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını inhibe ederek hücre içi kolesterol seviyesinin düşmesine sebep olur.

Amaç ve Yöntem: Çocuk, adolesan ve genç yetişkinlerde lipid taraması rutinleri, statin kullanımının potansiyel etkilerini, yan etkilerini ve statin kullanımının geleceğinini ortaya koymak amaçlanmıştır. Pubmed üzerinden 'statin and childhood','statins','statin and side effect' ve ve 'hypercholesterolemia' anahtar kelimeleri kullanılarak literatür taraması yapılmıştır.

Bulgular ve Sonuç: Bir veya iki ebeveyni hiperkolesterolemi tanısı almış veya lipid düşürücü ilaç kullanan 2 yaş ve üzeri her çocukta tarama önerilirken, evrensel taramaya 9 ila 11 yaşlarda başlanması önerilir. Statinler endojen kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağını inhibe ederek hücre içi kolesterol seviyesinin düşmesine ve LDL-K reseptörüne up regülasyon yapması ile de dolaşımdaki LDL-K nin temizlenmesine sebep olur. Çocuklarda statinlerin sağladığı LDL-K azalması;% 21 ila %39'dur. Ailevi hiperkolesterolemi hastası, aile öyküsünde premature ASKVH?? bulunduran,1 veya daha çok ASKVH risk faktörüne sahip dislipidemik çocuklar dışında 10 yaşından önce statin tedavisi önerilmez. 10 yaşından büyük,6 ay süreyle yaşam tarzı-diyet tedavisi uygulanmış; LDL-K >190 mg/dL FH'lı(ailevi hiperkolesterolemi), LDL-K 160 - 189 mg/dL premature ASKVH aile öyküsü olan, en az 1 yüksek ASKVH risk veya 2 orta ASKVH riskine sahip olan çocuklara statin tedavisi önerilir. Pitavastatin hariç tüm statin türevlerinin () LDL-K >190 veya LDL-K>160 'la birlikte 1 ve 1 den fazla riske sahip FH hastası çocuklar için kullanımı FDA onaylıdır. Pediatride statinlerin güvenliği konusunda endişeler çeşitli vardır. Endişeler, uzun vadeli çalışmaların eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Çocukluk döneminde başlanan statinlerin yaşam boyu etkilerini değerlendirmek gerekirken en uzun kontrollü çalışma sadece 2 yıl sürelidir. Steroid hormonların (adrenal ve gonadal) sentez kolesterol bağımlıdır. Bu nedenle çocukluk ve ergenlik döneminde statin tedavisinin kolesterol bağımlı steroid bu hormonların üretimini etkileyebileceği endişesi var.Tüm seks hormonlarının sentezi için kolesterol gerekliği için en azından teorik olarak statin tedavisinden etkilenebilirler. Bununla birlikte, Wiegman ve ark. Bu konu hakkında hiçbir kanıt bulunamadığını raporlamıştır. Pravastatin ile tedavi edilen çocuğun gözlemsel çalışmasında erken olgunlaşma ya da gecikmiş ergenlik belirtileri göstermedi. Statinin etkisine ve yan etkilerine dair randomize ve uzun süreli çalışmaların yapılmasının zamanı gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: statin, çocukluk, ergenlik, genç yetişkinlik, statin yan etkileri, hiperkolesterolemi, kolesterol taraması

Palm Yağının İnsan Sağlığına Etkisi

Zeynep Ümmügül Bilge Gülaçtı,Simay Yaşbay, Sinem Güneş Günay

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş: Palm yağı, palmiye ağacının meyvesinden elde edilen ve çok miktarda (%50) doymuş yağ asidi içeren bir bitkisel yağ türüdür. Palm yağının uzun raf ömrü, üretim maliyetinin düşük olması nedeniyle gıda endüstrisi için tercih edilmektedir. Bu durum palm yağının insan sağlığı üzerindeki etkisi ile ilgili birçok tartışmayı beraberinde getirdi.

Amaç ve yöntem: Son yıllarda hayatımıza girmiş olan palm yağının insan sağlığına etkisini (kardiyovasküler hastalıklar, kanserojen etkisi, kolesterol değerleri yönünden) makale taraması yaparak incelemeyi hedefledik

Bulgular ve Sonuç: Palm yağında verimlilik; soya fasülyesi, ayçiçeği ve kolzadan 10 kata kadar daha fazladır. Palm yağı; E vitamini, tokotrienol, squalen gibi antioksidan madde açısından zengindir. Palm yağının kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olup olmadığı ise tartışmalı bir konudur. Bir meta analiz palm yağı tüketiminin, daha düşük oranda doymuş yağ asidi içeren bitkisel yağlara oranla LDL değerlerini yükseltiğini, ancak diğeryandan da trans yağ içeren bitkisel yağlara oranla HDL değerini yükseltiğini göstermiştir.

Bir makalede palm yağının insan sağlığı üzerinde herhangi bir zararı tespit edilememiştir. Doymuş yağ asidi içeren diğer yağlardan hiçbir farkı olmadığı belirtilirken, A vitamini metabolizmasına yardımcı olduğu için göz sağlığına yararlı olduğu iddia edilmiştir. İnsan üreme sistemi üzerinde olumlu etkisi bulunabileceği, anne sütünde bulunan yağ asitlerini içerdiği için yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bu makale palm yağı içinde zararlı yağ asitlerinin var olduğunu kabul ederken bunun sebebinin yağın oluşturulma mekanizmasındaki hata yüzünden olduğunu belirtmiştir. Palm yağı üretiminde uygulanan yüksek sıcaklıklar oksidasyon-reaksiyonlarını tetiklemektedir. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan GE, 3-MCPD, 2-MCPD ve akrilamid, palmiye yağının toksisitesinden sorumlu ana bileşiklerdir.

Araştırmacılar, kabul edilebilir alım değerlerini aşan miktarlarda 3-MCPD'ye maruz kalmanın, özellikle genç grupta kanser riskini artıracağını belirtmektedir

İtalya Sağlık Bakanlığınca yürütülen bir çalışmada hiçbir yiyecek veya bileşenin kendi içinde toksik olarak tanımlanamayacağı sonucuna varılmıştır. Sağlık üzerindeki nihai olumsuz etkiler maruz kalma seviyelerine göre ölçülmesi gerektiği belirtilmiştir.Toksik madde palm yağının kendisi değil, ait olduğu yağ asidi yönünden zengin besinler grubu olduğu dile getirilmiştir. Asıl dikkat edilmesi gereken birinin yaşı ne olursa olsun,% 10'dan fazla doymuş yağ asidi tüketmemesidir. Varsayılan tek bir suçlu maddeye odaklanmak yerine, daha iyi yaşam tarzına teşvik edilmelidir.

Sonuç: Palm yağının insan sağlığı üzerindeki etkileriyle ilgili farklı sonuçların, yapılan araştırmaların endüstri destekli olup olmamasıyla bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu durum palm yağının insan sağlığı üzerindeki etkileriyle ilgili, bütüncül ve tarafsız ek çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Tümör Tedavisinde Lipozomların Kullanımı

N. Doğa Pamuk, Kardelen Keskin

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Amaç: İlaçlar vücutta etkisini gösterebileceği hedef bölgeye ulaşana kadar ilgili olmayan farklı pek çok doku ve organla karşılaşabilmektedir. Bu durumda ilaçların sağlam dokular için toksik özellikler göstermesi, beklenmeyen değişikliklere uğrayıp inaktive olması ya da hedef dokuya istenilen miktarlarda ulaşamaması gibi çeşitli sorunlar doğurmaktadır. Lipozomlar, bahsedilen sorunlar için önemli çözümler sunabilmektedir.

Bu çalışma; verimliliği, biyoçözünürlüğü, inflamasyon tepkisini minimumda tutması ve geniş ilaç spektrumunda uygulanabilir olması nedeniyle öteki ajanlara karşı avantajlı bir konuma sahip olan lipozomların; hedef dokuya ulaştırılma teknikleri ve etki mekanizmasının verimliliğinin arttırılması üzerine yapılan mevcut çalışmaların inceleneceği bir literatür çalışmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, PubMed veri tabanında ilgili makaleler incelenerek hazırlanmıştır.

Bulgular Tümörlere lipozomal hedeflemede temel olarak iki stratejiden bahsedebiliriz: pasif hedefleme ve aktif hedefleme. Normal damar yapısında 5-10 nm'den büyük moleküller, sıkı bağlantılar nedeniyle endotel hücreler arasından geçemezler. Tümör bölgesindeyse kanser tipine bağlı olarak bu aralık 100 ile 780 nm arasında değişmektedir. Bu sebeple tümör bölgesindeki endotel hücrelerinin aralarından makromoleküller tümör dokusuna geçip birikebilir. Tümör bölgesindeki damarsal yapının bu özelliklerinden faydalanılarak pasif hedefleme gerçekleşir.

Aktif hedeflemede ise lipozomlar, hedef dışı etkileri en aza indirecek şekilde tasarlanmıştır. Aktif olarak hedeflenmiş lipozomal sistemler; küçük moleküllü ligandlar, peptidler ve monoklonal antikorlar dahil hedefleme parçalarının lipozomal yüzeye konjuge edilmesiyle hazırlanır.

Hücre yüzey reseptörü üzerinden yapılan aktif hedefleme, kanserde önemli bir yere sahiptir. Çünkü birçok kanser hücresi tipi, tümöre özgü reseptörlerin düzenini değiştirmiştir.

Lipozomlar dolaşım boyunca yapılarını ve fiziksel özelliklerini korurlar. Belirli bir tümör mikro ortamındaki uyaranlara maruz kaldıklarındaysa ilaç salımını tetikleyen değişiklikleri gerçekleştirecek şekilde tasarlanırlar. Bu uyaranlar düşük pH, yüksek sıcaklık ve tümör bölgesindeki enzimler olabilir, harici olarak da uygulanabilir.

Lipozomların tümör hücrelerine etki edebilmeleri için, hücre zarlarını geçerek hedef organele ya da kompartımana ulaşması gerekir. Bunu yapmanın en etkili yolu da, endozomal yolakla hücre içine alınmasıdır. Lipozom degredasyonunun ve buna bağlı ilaç etkisinin azalmasının önüne geçmek için lipozomların lizozomla birleşmemesi sağlanır, ilaç hedef organele ulaşır. Endozomal kaçış olarak adlandırılan bu sistem, lipozom zarına eklenen çeşitli moleküllerle sağlanabilir.

Yan etkilerin en aza indirilmesi için organel hedeflemesi olması hayatidir. Tümör hücrelerinin en sık bozulan organellerinden biri olan mitokondri, bu hedefleme için idealdir. Apopitoz mekanizması, mitokondri ya da lizozomal bozukluklara bağlı olarak aksamış olabilir. Bu durum lipozomal hedeflemeyle düzeltilebilir.

Sonuç: Lipozomal taşıma sistemleri, kanser tedavisinde çok önemli bir potansiyele sahiptir. Hidrofilik ve hidrofobik ilaçların taşınımı sırasında oluşan sızıntıların önüne geçilmelidir. Ayrıca hedefleme sistemlerinin de geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra lipozomların çoklu fonksiyona sahip olması da önemli bir kilometre taşı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: ilaç teslimatı, lipozom, aktif hedefleme, pasif hedefleme

Karaciğer Yağlanması

Tugay Arslan , Mehmet Emin Kaynak

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş: Karaciğer yağlanmasının başlı başına bir hastalık olarak ele alınmasının ve bu günkü bakış açımızın oluşmasının temelleri 1980 yılında Ludwig tarafından yapılan çalışmalarla oluşturulmuştur. Daha sonra sınıflandırmada ortaya çıkan karışıklıkların aşılması için ″Nonalcoholic fatty liver disease" (NAFLD) / "Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı′′ ve ″Alcoholic fatty liver disease" (AFLD) / "Alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı′′ tanımları ortaya çıkmıştır.

Amaç ve Yöntem: Bu çalışmada karaciğer yağlanmasına sebep olan faktörleri ve tedavisinde izlenmesi gereken yolları incelemeyi amaçladık. Projeyi oluştururken karaciğer hasarının oluşmasında risk faktörleri nelerdir, patogenezi nasıldır, fizik muayene ve laboratuvar bulguları nelerdir, kliniği nasıl seyreder ve tedavideki son durum nedir sorularına cevaplar aramaya çalıştık.

Bulgu ve Sonuçlar: Karaciğer büyümesi, hepatit, fibroz, transaminaz miktarlarındaki değişimler karaciğer yağlanmasının genel belirtileri arasında yer alır. Alkol kullanımının yaygınlaşması ve mevcut karaciğer hastalıklarına additif etkisi nedeniyle klinik yaklaşımda alkol kullanımı ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve fizik muayene, laboratuvar bulguları ile öykü desteklenmelidir. Tedavide alkol kullanımı mutlak olarak kesilmeli, nütrisyonel destek verilmesi önemsenmeli, hastalığın mortalitesini gösteren parametreler kullanılarak ihtiyaç halinde steroid veya transplantasyon tedavisinde geç kalınmamalıdır. Nonalkolik karaciğer yağlanmalarının tedavisinde ise bu güne kadar araştırmalara konu oluşturmuş ilaçların sayısı çok fazladır. Ancak hemen belirtmek gerekir ki ne ülkemizde ne de dünyada doğrudan bu hastalık için ruhsatlandırılmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi her hastada diyet ve egzersiz ile başlamalıdır, altta yatan diğer hastalıklara göre de ilaç tedavisi ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer Yağlanması, NAFLD, AFLD

Obezite ve Leptin

Fatma Şule Dayanç, Ezgi Aydın, Burcu Çalık, Merve Çaral

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 2

Giriş: Leptin, iştah ve enerji harcamasını kontrol eden, beyaz adipositler tarafından salgılanan bir hormondur. Leptin ve leptin reseptörü genleri mutasyonları nadir görülen monogenik obeziteden sorumludur. Kandaki leptinin ölçümü, obezite gibi bazı hastalıkların teşhisinde yardımcı olabilir.

Amaç: Leptin yapısı, işleme mekanizmasıyla obezite arasında bağlantı kurmak ve farklı alanlarda yazılan makaleleri inceleyerek konuya geniş bir bakış açısıyla bakmak bu araştırma çalışmasının yapılma sebepleridir.

Yöntem: Araştırma yapılırken Pubmed, Medscape'den literatür taraması yapıldı. Leptin ve obezite kelimeleri yazılarak derleme yapılacak konuyla yakından ilişkili ve güncel beş adet makale bulundu, inceleme yapıldı. Derleme yol haritası çıkarıldı.

Bulgular ve Sonuç: LEP eksikliği olan hastalar için terapötik seçenek mevcuttur. LEPR eksikliği olan kişilerde, LEP eksikliği olanlarla fenotipik benzerlikler olmasına karşın leptin tedavisi LEPR eksikliği olan hastalarda işe yaramamaktadır. Bu hastaların tedavisi henüz mevcut değildir. İnsanlarda etkilenen bireyler, hem transmembran hem de hücre içi parçalardan yoksun bir LEPR üreten bir mutasyon için homozigottur. Mutant reseptör yüksek konsantrasyonlarda dolaşır, leptini bağlar ve çok yüksek serum leptin seviyeleri ile sonuçlanır. Leptin replasman tedavisi insülin salgısını ve sensitivitesini belirgin bir şekilde arttırmıştır. Glisemik kontrolü geliştirmiş ve trigiliserit miktarını azaltmıştır. Leptin replasman tedavisi glikoz ve yağ metabolizmasının iyileştirilmesi için güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Leptin replasman tedavisi ayrıca hypothalamic amenorrhea tedavisi için kullanılabilir ve bu hastalar için hamile kalma şansı oluşabilir. Ayrıca leptin replasman tedavisi leptin eksikliği bulunan ve bunun sonucunda morbid obezite görülen hastalarda ise tek tedavi yöntemidir. LEP veya LEPR mutasyonları, endokrin anormallikleri ile bağlantılı aşırı şişmanlıktan sorumludur. Dolaşımdaki leptinin ölçümü, bu tür obezitenin teşhisine yardımcı olabilir: LEP mutasyon taşıyıcılarında saptanamaz veya LEPR mutasyon taşıyıcılarında aşırı derecede yükselir.

Anahtar Kelimeler: leptin, obezite, leptin reseptörü, adiposit

İnsan Kanından Elde Edilen Serum ve Plazmanın Nonpolar Lipit İçeriklerinin Karşılaştırılması

İlem Karaca

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dönem 1

Amaç: Serum ve plazma örneklerinde non polar lipitler olan özellikle kolesterol ve trigliserit içeriğibakımından farklılık olup olmadığı incelendi.

Yöntem: Aynı kişiye ait jelli (serum ayırıcı) tüp ve K2EDTA içerikli mor kapaklı tüpe alınan kan örneğinden santrifüj yardımıyla (10 dakika 3000 rpm) işlem iki kere tekrar edilerek serum ve plazma elde edildi. Plazma ve serumun her birinden 0.5 ml alınarak Bilgh Dyer yöntemine göre lipit ekstraksiyonu yapıldı. 1.9 ml 1:2 (v/v) CHCl3 : MeOH oranında çözelti, örneklere uygulandı. Sonraki aşamada 0.625 ml CHCl3 eklenerek 3 dakika vortekslendi. 1000 RPM'de 5 dakika santrifüj edilerek sıvı kısım yukarda olmak üzere 2 fazlı bir sistem elde edildi. Pastör pipetiyle tüpteki üst faz bulaşmayacak şekilde alt tabakada kalan örneğin yaklaşık %90'ı alındı. Örnekler uçurularak konsantre edildi.

Daha sonra serum ve plazmanın nonpolar içeriği için örnekler azot yardımıyla 90 dakika uçuruldu. Son aşamadaki serum ve plazma örneklerine tekrar 0.625 ml CHCl3 uygulandı.

İnce tabaka plakasına (silika jel 60) serum ve plazma ekstreleri eşit miktarda uygulandı Yürütme çözeltisi olarak 120 ml heksan, 30 ml dietil eter ve 2.25 ml'lik asetik asit içeren tankta yürütüldü. Plakalara %5'lik H2SO4 püskürtüldükten sonra etüvde yakılarak görüntüleme yapıldı.

Bulgular: Plazmanın nonpolar lipit içeriğinin seruma göre daha koyu boyandığı ve daha fazla olduğu öne görüldü.

Sonuç ve Tartışma: Tek bir kişinin kanından elde edilen serum ve plazmadaki lipit oranlarının incelenmesi sonucu nonpolar lipit içeriğinin seruma göre plazmada daha fazla oranda olduğu görüldü. Ancak yapılan ön çalışmada sadece bir kişinin kan örneğinin alınması ve genel nonpolar içeriğine bakılmasının güvenilirliği düşünülerek farklı cinsiyetlerden ve yaş aralıklarından alınan en az 10 bireye daha spesifik lipit içeriklerine de bakılarak aynı yöntemin uygulanması ve çalışması düşünüldü.

Kaynakça:

1) Bligh EG, Dyer WJ (1959) A rapid method of total lipid extraction and purification. Can J Biochem Physiol 37: 911–917.

2) Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA (2012) Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. Clin Chem 58: 1476–1484.

3) Schuchardt JP, Schmidt S, Kressel G, Dong H, Willenberg I, et al. (2013) Comparison of free serum oxylipin concentrations. 89: 19–29.

4) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346372