Bildiri No: **SB-012** **Doi:** 10.5606/phhb.dergisi.suppl2026.012

Parkinson Hastalığı Hücre Kültürü Modelinde HSP90 Aktivatörlerinin Nöroprotektif Etkilerinin Değerlendirilmesi

Hare Yazgı[1], Elham Bahador Zırh[2], Hilal Akyel[3], Selim Zırh[4], Selen Peker[2], Sevda Fatma Müftüoğlu[4]

[1]*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
[2]*TOBB Ekonomi ve Teknoloji Universitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
[3]*Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye*
[4]*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*

Amaç: Parkinson hastalığı (PH), dopaminerjik nöron kaybı ve hücreiçi yanlış katlanmış alfa-sinükleinin (α-sin) birikimiyle karakterize ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Nöral bütünlüğün korunması için gerekli olan hücresel proteostaz, esas olarak şaperonlar tarafından düzenlenir; bunlardan olan HSP90, posttranskripsiyonel proteinlerin doğru katlanması, stabilizasyonu ve degradasyonunda önemli rol oynar. Çalışmamızda, α-sin fibrilleri ile oluşturulan PH-benzeri hücre modelinde, HSP90 aktivatörlerinin a-sin yıkımı ve apoptoz üzerindeki terapötik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Parkinson hastalığı-benzeri hücre modeli, SH-SY5Y insan nöroblastoma hücreleri 6 gün boyunca 0,5 μM insan α-sin fibrilleriyle kültüre edilerek oluşturulmuştur. Sonrasında; WST-1 testi ile belirlenen toksik olmayan konsantrasyonlarda; HSP90 aktivatörleri olan AMP-PCP disodyum (200 nM) ve tamoksifen (3 μM) hücrelere 24 saat uygulanmıştır. Sorasında HSP90 aktivatörlerinin proteostaz üzerindeki etkileri Western blot ve immünofloresan analizleriyle; apoptotik indeks ise TUNEL yöntemiyle değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hücrelerde, fibril uygulamasıyla artan total α-sin düzeyinin, AMP-PCP ve tamoksifen tedavileriyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Alfa-sinüklein birikimine bağlı olarak bozulan proteostatik denge sonucunda, kontrol grubuna kıyasla HSP90 düzeyi azalırken, kaspaz-3 düzeyinin arttığı gözlenmiştir. HSP90 aktivatörleri, HSP90 aktivitesini artırarak hem α-sin birikimini hem de apoptozu azaltmıştır. Bu bulgular, PH modellerinde oluşan proteostatik strese karşı HSP90 aktivasyonunun terapötik rolüne dikkat çekmektedir.

Sonuç: Alfa-sin fibrilleriyle oluşturulan hücresel modelde, HSP90 aktivatörlerinin uygulanmasıyla α-sin ve kaspaz-3 azalırken, HSP90 artmıştır. Elde edilen veriler, bozulan proteostaz mekanizmalarının HSP90 aktivasyonu yoluyla yeniden düzenlenebileceğini ve α-sin birikiminin azaltılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmanın, PH'de nörotoksisiteyi azaltmaya yönelik yeni farmakolojik hedeflerin belirlenmesine katkı sağlayacağı öngörülmektedir.