

ÖN RAPOR

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), tekrarlayan yüksek ateş ile karın, akciğer ve eklem ağrılarıyla kendini belli eden otoenflamatuar bir hastalıktır. 2017 verilerine göre, Avrupa ve Türkiye’de görülme sıklığı 1/200 ve 1/1000 arasında değişmektedir. Türkiye’de en az 100.000 Ailevi Akdeniz Ateşi hastası vardır. Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığının tanı süreci uzundur ve ülkemizde tanıda gecikme ortalama 8-9 yıldır (1). MEFV genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. MEFV geni 16. Kromozomda yer alır. Pyrin proteini olarak da bilinen marenostri proteinini kodlar. MEFV genindeki mutasyon sonucu pyrin proteinin işleyişi bozulur (2). İşlevi bozulan pyrin proteini, PKN1/2 proteini aracılığıyla PYD- bZIP domainleri arasından fosforile edilemez ve ASC ve Procaspase-1 (Pro-Casp-1) bölgeye bağlanarak inflamasyona sebep olur (3). Bu çalışmada, ASC ve Pro-Casp-1’in işe alımını sağlayarak inflamasyona sebep olan NLRP3 proteinin degradasyonu hedeflenir. Bu sayede gerçekleşecek inflamasyon önlenir. Hedef mRNA’ya özgü tasarlanan antisens oligonükleotidler (ASO) kullanılır ve HEK293 T hücrelerine lipozomlar aracılığıyla verilir. HEK293 T hücreleri hücreleri yüksek oranda üretilebilir ve transfeksiyona belirgin şekilde yanıt verebildiği için seçilmiştir. Hedef mRNA’ya bağlanan ASO’lar RNaseH aktivasyonunu sağlayarak hedef proteinin üretimini azaltır. Bu çalışmanın sonuçlarını incelemek amacıyla Western Blot yapılır. Sonuçta, hedef protein olan NLRP3 seviyesinde beklenen azalma görülürse hastalara modifiye edilmiş HEK293 T hücrelerinin in vivo şekilde aktarılması planlanmıştır.

Kaynaklar

1. Fakültesi, P., AD, İ., & BD, R. (2017). Sayı Editöründen. Retrieved 28 September 2021, from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-sayi-editorunden-77492.html>
2. Onen F. (2006). Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 26(6), 489–496. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0074-3>
3. Schnappauf, O., Chae, J. J., Kastner, D. L., & Aksentijevich, I. (2019) The pyrin inflammasome in health and disease. *Frontiers in immunology*, 10, 1745.

PRELIMINARY REPORT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is an auto-inflammatory disease which is manifested by recurrent high fever along with lung, stomach, and joint discomforts. According to 2017 data, the occurrence of disease in Europe and Turkey varies between 1/200 and 1/1000. There are at least 100,000 Familial Mediterranean Fever patients in Turkey. The diagnosis process of familial Mediterranean fever is long and the delay in diagnosis in our country is 8-9 years on average (1). It occurs due to mutations in the MEFV gene. The MEFV gene is located on chromosome 16. It encodes the protein marenostin, also known as the pyrin protein. As a result of the mutation in the MEFV gene, the functioning of the pyrin protein is disrupted (2). The dysfunctional pyrin protein cannot be phosphorylated between PYD-bZIP domains via the PKN1/2 protein and binds to the ASC and Procaspase-1 (Pro-Casp-1) region, causing inflammation (3). In this study, we targeted the degradation of NLRP3 protein, which causes inflammation by recruiting ASC and Pro-Casp-1. In this way, inflammation can be prevented. Antisense oligonucleotides (ASO) designed specifically for the target mRNA are used and delivered to HEK293 T cells via liposomes. HEK293 T cells were chosen because they were highly reproducible and were remarkably responsive to transfection. ASOs that bind to the target mRNA reduce the production of the target protein by providing RNaseH activation. Western blot is done to examine the results of this study. In conclusion, in vivo transfer of modified HEK293 T cells is planned to patients if the expected reduction in the level of the target protein, NLRP3, is observed.

REFERENCES

1. Fakültesi, P., AD, İ., & BD, R. (2017). Sayı Editöründen. Retrieved 28 September 2021, from <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-sayi-editorunden-77492.html>
2. Onen F. (2006). Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*, 26(6), 489–496. <https://doi.org/10.1007/s00296-005-0074-3>
3. Schnappauf, O., Chae, J. J., Kastner, D. L., & Aksentijevich, I. (2019) The pyrin inflammasome in health and disease. *Frontiers in immunology*, 10, 1745.