

# 26. Ulusal ve 1. Uluslararası Farmakoloji Kongresi

10. Klinik Farmakoloji Sempozyumu

9. Klinik Toksikoloji Sempozyumu



## BİLDİRİ KİTABI

4-6 Kasım 2021

# 26<sup>th</sup> National and 1<sup>st</sup> International Pharmacology Congress

10<sup>th</sup> Clinical Pharmacology Symposium

9<sup>th</sup> Clinical Toxicology Symposium

## ABSTRACT BOOK

4-6 November 2021



Online

[www.farmakoloji2021.org](http://www.farmakoloji2021.org)



**Farelerde oluşturulan kronik deneysel otoimmün encefalomiyelit modelinde çözünebilir epoksit hidrolaz inhibisyonunun terapötik etkisine  $\text{FLC } \beta 4$  aracılıklı antiapopitotik sinyal ileti yolunun etkinliğindeki artma katkıda bulunmaktadır**

**Mehmet Furkan HORAT<sup>1</sup>, Şefika Pınar ŞENOL<sup>1</sup>, Ömer BAHÇELİ<sup>1</sup>, Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU<sup>1</sup>, Seyhan ŞAHAN FIRAT<sup>1</sup>, Serhan SEVİM<sup>2</sup>, Bahar TUNÇTAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada, farelerde miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG)<sub>35-55</sub> peptit kullanılarak oluşturulan kronik deneysel otoimmün encefalomiyelit (DOE) modelinde çözünebilir epoksit hidrolaz ( $\text{çEH}$ ) inhibisyonunun hastalık bulguları üzerindeki yararlı etkisinin mekanizmasının fosfolipaz C (FLC)  $\beta 4$  aracılıklı antiapopitotik sinyal ileti yolu ile ilişkilendirilerek araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Deneylerde 3 gruba ayrılan C57BL/6 dişi farelerin beyin ve omurilik dokuları kullanılmıştır: (1) MOG35-55 peptit (200 mg/fare; 0.1 ml/fare; subkütan [s.k.])+pertusis toksin (PT) (400 ng/fare; 0.1 ml/fare; intraperitoneal [i.p.])+sodyum fosfat tamponu (SFT) (0.1 ml/fare; i.p.), (2) MOG35-55 peptit (200 mg/fare; 0.1 ml/fare; s.k.)+PT (400 ng/fare; 0.1 ml/fare; i.p.))+dimetilsülfoksit (DMSO) (0.1 ml/fare; i.p.) ve (3) MOG35-55 peptit (200 mg/0.1 ml/fare; s.k.)+PT (400 ng/fare; 0.1 ml/fare; i.p.)+triflorometoksifenil-3-(1-propiyonilpiperidin-4-il)üre (TPPU) (3 mg/kg; 0.1 ml/fare; i.p.). Doku homogenatlarından hazırlanan süpernatantlarda  $\text{çEH}$ , FLC  $\beta 4$ , Akt1, fosforile Akt1, mitojen ile etkinleştirilen protein kinaz kinaz (mitogen-activated protein kinase kinase; MEK) 1/2, fosforile MEK1/2, ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (extracellular signal-regulated kinase; ERK) 1/2, fosforile ERK1/2, siklik adenozin monofosfat yanıt elementi bağlayıcı protein (cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein; CREB) 1, fosforile CREB1 ve B-cell lymphoma (Bcl)-2 proteinlerinin ekspresyonu immunoblotting yöntemiyle ölçülmüştür.

**Bulgular:** TPPU uygulanan farelerin dokularında, SFT ve DMSO gruplarına göre,  $\text{çEH}$  protein ekspresyonunun daha düşük, FLC  $\beta 4$ , fosforile Akt1, fosforile MEK1/2, fosforile ERK1/2, fosforile CREB1 ile Bcl-2 proteinlerinin ekspresyonunun daha yüksek olduğu, ayrıca Akt1, MEK1/2, ERK1/2 ve CREB1 protein ekspresyonunun değişmediği görülmüştür.

**Sonuç:** Bulgalarımız, TPPU ile  $\text{çEH}$  inhibisyonunun DOE'de görülen hastalık bulgularını azaltıcı etkisine, farelerin santral sinir sisteminde antiapopitotik FLC  $\beta 4$ /Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 sinyal ileti yolu etkinliğindeki artmanın katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.

[Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (2021-1-TP3-4394) ve TÜBİTAK (221S092) tarafından desteklenmiştir.]

**Anahtar Kelimeler:** Çözünebilir epoksit hidrolaz, TPPU, Kronik deneysel otoimmün encefalomiyelit, Apopitoz, FLC  $\beta 4$ /Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 sinyal ileti yolu

**O50**

**Increased activity of plc  $\beta$ 4-mediated antiapoptotic signaling pathway contributes to the therapeutic effect of soluble epoxide hydrolase inhibition in chronic eae model in mice**

**Mehmet Furkan HORAT<sup>1</sup>, Şefika Pınar ŞENOL<sup>1</sup>, Ömer BAHÇELİ<sup>1</sup>, Meryem TEMİZ-REŞİTOĞLU<sup>1</sup>, Seyhan ŞAHAN-FIRAT<sup>1</sup>, Serhan SEVİM<sup>2</sup>,**

Bahar TUNÇTAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mersin University, Mersin, Turkey

<sup>2</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the mechanism of the beneficial effect of soluble epoxide hydrolase (sEH) inhibition on disease signs in relation to antiapoptotic phospholipase C (PLC)  $\beta$ 4-mediated signaling pathway in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model induced by myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)<sub>35-55</sub> peptide in mice.

**Materials-Methods:** Brains and spinal cords of C57BL/6 female mice divided into 3 groups were used in the experiments: (1) MOG35-55 peptide (200 mg/mouse; 0.1 ml/mouse; subcutaneous [s.c.])+pertusis toxin (PT) (400 ng/mouse; 0.1 ml/mouse; i.p. )+phosphate-buffered saline (PBS) (0.1 ml/mouse; i.p.), (2) MOG35-55 peptide (200 mg/mouse; 0.1 ml/mouse; s.c.)+PT (400 ng/face; 0.1 ml/mouse; i.p.)+dimethyl sulfoxide (0.1 ml/mouse; i.p.), and (3) MOG35-55 peptide (200 mg/0.1 ml/mouse; s.c.)+PT (400 ng/mouse; 0.1 ml/mouse; i.p.)+trifluoromethoxyphenyl-3-(1-propionylpipe-ridin-4-yl)urea (TPPU) (3 mg/kg; 0.1 ml/mouse; i.p.). Supernatants prepared from tissue homogenates were used for the measurement of sEH, PLC  $\beta$ 4, Akt1, phosphorylated Akt1, mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) 1/2, phosphorylated MEK1/2, extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2, phosphorylated ERK1/2, cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein (CREB) 1, phosphorylated CREB1, and B-cell lymphoma (Bcl)-2 protein expression by using the immunoblotting method.

**Results:** It was observed that, compared to the PBS and DMSO groups, protein expression of sEH was lower, expression PLC  $\beta$ 4, phosphorylated Akt1, phosphorylated MEK1/2, phosphorylated ERK1/2, phosphorylated CREB1, and Bcl-2 proteins was higher, and expression of Akt1, MEK1/2, ERK1/2, and CREB1 proteins was not changed in the tissues of mice-treated with TPPU.

**Conclusions:** Our findings suggest that increased activity of antiapoptotic PLC  $\beta$ 4/Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 signaling pathway in the central nervous system of mice contributes to the attenuating effect of sEH inhibition by TPPU on signs of the disease seen in DOE.

[This work was supported by the grants from Mersin University (2021-1-TP3-4394) and TUBITAK (221S092).]

**Keywords:** Soluble epoxide hydrolase, TPPU, Experimental autoimmune encephalomyelitis, Apoptosis, PLC  $\beta$ 4/Akt1/MEK1/2/ERK1/2/CREB1/Bcl-2 signaling pathway