

IX. MULTİDİSİPLİNER KANSER ARAŞTIRMA KONGRESİ



2-3 Mayıs 2024 Tunceli
Munzur Üniversitesi Kongre Merkezi

Özet Kitabı

ISBN:978-625-00-7845-7



<https://mokad.org>

IX. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresi

MOKAD Kongre Sekreterliği
Tarafindan yayımlandı

Editör:

Prof. Dr. Engin Ulukaya, İstinye Üniversitesi

IX. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongre Sekreteryası

IX. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresi ve Yazarları

Tüm hakları Saklıdır

Bu telif hakkıyla korunan materyalin hiçbir kısmı, telif hakkı sahiplerinin yazılı izni olmadan, fotokopi, kayıt veya herhangi bir depolama veya geri alma sistemi dahil olmak üzere elektronik veya mekanik hiçbir biçimde veya hiçbir yöntemle çoğaltılamaz veya kullanılamaz.

<https://mokad.org>

ISBN:978-625-00-7845-7

BİLİMSEL KURUL

Abdullah Yalçın

Ahmet Acar

Aslı Kutlu

Azmi Yerlikaya

Berkcan Doğan

Burcu Őengez

Burhan Coşkun

Bülent Özpolat

Caner Geyik

Ceyda Açılan Ayhan

Ceyhun Bozkurt

Didem Karakaş Zeybek

Ebru Nur Ay

Egemen Dere

Elif İlkay Armutak

Fikriye Polat

Gamze Tanrıöver

Havva Funda Acar Yağcı

Huri Dedeakayoğulları

İlhan Yaylım

Konstantinos Dimas

Mehmet Sarımahmut

Merve Erkısa Genel

Murat Ekremoğlu

Mutlu Demiray

Nazlıhan Aztopal

Öykü Gönül Geyik

Semra Demokan

Serap Çelikler

Süreyya Bozkurt

Tuba Günel

Türkkan Evrensel

Yelda Birinci

KONGRE DÜZENLEME KURULU

Engin ULUKAYA (Başkan)

Yeliz ÇAKIR SAHİLLİ (Eř Başkan, Lokal Düzenleme Komitesi Başkanı)

Zelal ADIGÜZEL

Ayşegül ÇEBİ

Abdullah YALÇIN

Berkcan DOĞAN

Egemen DERE

Serap ÇELİKLER

KONGRE ONURSAL BAşKANI

Prof. Dr. Kenan PEKER Munzur Üniversitesi Rektörü

KONGRE ONUR KURULU ÜYELERİ

Prof. Dr. Erkan İBİş İstinye Üniversitesi Rektörü

Prof. Dr. Ferudun YILMAZ Bursa Uludağ Üniversitesi Rektörü

Prof. Dr. Metin SİTTİ Koç Üniversitesi Rektörü

ORGANİZASYON SEKRETERYASI

Ödül Başvuruları

Arif KALA

Özet Bildiri

Bilgin ZENGİN

Diğer Konular

Yeliz ÇAKIR SAHİLLİ

Değerli Kanser Araştırmacıları,

Moleküler Kanser Araştırma Derneğinin (MOKAD) 2024 yılı Ulusal Kongresi (IX. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresi) 2-3 Mayıs 2024 tarihlerinde ülkemizin saklı cenneti Tunceli ilinde yer alan Munzur Üniversitesinde geręekleŐecektir.

2024 ulusal kongresi ağırlıklı olarak sözel bildirilere ayrılacaktır. Amaç, genç araştırmacılar ile konularında uzman araştırmacıların interaksiyonuna olanak sağlamaktır. Sitotoksiste ve antikanser ilaç geliştirme konusunda bir çalıştay da planlanmıştır. Kongre katılımcıları çalıştaya ücretsiz katılabilecektir. Çalıştayda in vitro lab çalışmalarına ilaveten in silico/bilgisayar destekli ilaç geliştirme konularında da bilgi paylaşımları yapılacaktır.

Her kongremizde olduğu gibi bu kongremizde de lisansüstü (yüksek lisans ve doktora) öğrencilerine olabilecek maksimum sayıda bursun (20-25 kişi) verilmesi planlanmıştır. Klasik MOKAD ödülleri de ayrıca sahiplerini bulacaktır. Kongrenin hemen ardından 4 mayısta sosyal program düzenlenecektir. Ovacık'a gezi olarak planlanan program unutulmaz anılara neden olacaktır.

MOKAD Yönetim Kurulu ve Kongre Düzenleme Komitesi adına sizleri 2-3 Mayıs 2024 tarihleri arasında Munzur Üniversitesinde yapılacak IX. Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresine davet ediyor, sevgi ve saygılarımızı sunuyoruz.

Kongrede buluşmak ümidiyle...

Engin ULUKAYA

Kongre Başkanı

Moleküler Kanser Araştırma Merkezi Başkanı

BİLİMSEL PROGRAM

2 Mayıs 2024 (Perşembe)		
Kongre Kayıt: 08:30 – 09:30		
	Saat	Konuşma Başlığı
Açılış	09:30- 10:00	Protokol Konuşmaları
Açılış Konferansı Oturum Başkanı: Kadirhan Sunguroğlu	10:00-10:40	IL-6 Sitokin Yolağının Kordama Patofizyolojisi Üzerindeki Etkilerinin Belirlenmesi Ömer Faruk BAYRAK
	10:40-11:10	Kahve Molası
1. Oturum Oturum Başkanları: Engin Ulukaya Zelal Adıgüzel	11:10-11:45	Kanserde Glukoz Metabolizması Baran AKAGÜNDÜZ
	11:50-12:25	İn vitro kanser modellerinden in vivo ya geçiş Eray Metin GÜLER
	12:25-12:55	Voltaj Kapılı Sodyum Kanallarının Metastatik Kanser Hücrelerindeki Fonksiyonel Rolü Şerife YERLİKAYA
	13.00- 14.30	Öğle Yemeği
2. Oturum Oturum Başkanları: Ömer Faruk Bayrak Mahmut İlhan	14:30-15:00	Mide Kanseri Problemi ve Moleküler Sınıflandırmanın Tedaviye Katkısı Mahmut İLHAN
	15:00-15:30 (Zoom)	Kanserde FOXM1'in Rolü: İlaç Direncinden Tedavi Hedeflerine Zuhal HAMURCU
	15:30-16:00	Kanserde Elektrik Alan Tedavisi Halil ULUTABANCA
	16.00-16.30	Kahve Molası
3. Oturum	16:30-17:00 (Zoom)	Pankreas Kanserinde miRNA Temelli Terapötik Yaklaşımlar Nilgün GÜRBÜZ

Oturum Başkanları:	17:00-17:15	Kanser Araştırma Çözümleri MEDSANTEK
Serap Çelikler Didem Seven	17:20-17:50	Tümör Mikroçevresinde Epigenetik Düzenlemelere Olanak Sağlayan 3D Hidrojel Platform Emel SOKULLU
	17:50-18:20	Glioblastoma Patogenezinde Rol Alan Genlerin Araştırılması Didem SEVEN

3 Mayıs 2024 (Cuma)		
	Saat	Konuşma Başlığı
Sözlü Bildiriler I. Oturum Oturum Başkanları: Ayşegül Çebi Zelal Adıgüzel Birşen Bilgici	09:20-09:30	Naringenin-Oksim'in Kolorektal Kanser Hücre Hattı Üzerindeki Sitotoksik, Genotoksik Ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması KÜBRA BOZALİ , Eray Metin GÜLER
	09:30-09:40	7-Dietilamino-4-Klorometil Kumarin Sentezi Ve Karakterizasyonu: Spektroskopik Analiz Ve Moleküler Kenetlenme Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular Ve Kalın Bağırsak Karsinom Hücrelerine Karşı Antikanser Aktivitesinin Değerlendirilmesi HAKAN BEYAZTAŞ , Eray Metin GÜLER
	09:40-09:50	Quersetin/Doksisiklin-HCl yüklü Polilaktik asit/Polietilen oksit polimerik filmlerin üretimi, karakterizasyonu ve antikanser etkinliğinin in vitro analizi Funda DEMİRTAŞ KORKMAZ , Eylem SOYDAN ve Y. Emre BULBUL
	09:50-10:00	Cisplatin'in Prostat Kanseri Hücrelerinin Nonesansiyel Amino Asit Profili Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi Kadir EĞİ , İsmail KOYUNCU, Ebru TEMİZ, Erkan ARSLAN, Şükrü AKMEŞE, Nihayet BAYRAKTAR
	10:00-10:10	Akciğer Kanseri Tanılı Bireylerin Plazma Klotho Düzeylerinin İncelenmesi Murat TİKEN , İsmail KOYUNCU, Hasan SAYAN, Kadir EĞİ, Özgür YÜKSEKDAĞ, Muhammed Yusuf ÇAKMAK
	10:10-10:20	Karaciğer Kanserinin Metabolizmasında Karnitin ve Açıl Karnitin Profillerinin Rolü İsmail KOYUNCU
	10:20-10:30	Genomik Lokus Proteomiks İle Belirlenen Yeni ATP7B Regülatörleri ve Cisplatin Direnci Üzerindeki Etkileri Neslihan YÜKSEL , Batuhan ALTAY, Ayça AÇAR, Arzu Beste DİLER, S. Can ÖZCAN, Barış SERGİ, Nazlı ÖZKAN, Nurhan ÖZLÜ, Kirill KİSELYOV, Ceyda AÇILAN AYHAN

	10:30-10:40	Taksan Direncini Aşmak İçin İleri Prostat Kanserinde Zayıflıkları Belirleme: PRMT5 Odaklı Bir Yaklaşım <i>Ezgi KARYEMEZ</i> , Buse Cevatemre, İpek Bulut, Hamzah Syed, Ceyda Açılan
	10:40-10:50	Kolesterol Biyogenezi, Endokrin Tedavisine Dirençli Kanserlerin Tedavisi İçin PTEN'E Bağımlı Eyleme Geçirilebilir Bir Yol Ağıdır <i>Onur ÇİZMECİOĞLU</i>
	11.00-11.30	Kahve Molası
Konferans Oturum Başkanları: Yeliz akır Sahilli Halil Ulutabanca	11.30-11.55 (Zoom)	Geleceğın Anti-Kanser İlaç Keşfi: Sanal Yöntemlerin Gerçekçi İz Düşümü <i>Pınar SİYAH</i>
	12:00-12:25	Akciğēr Kanserinde Moleküler Patolojiler <i>Seyhun DURSUN</i>
	12:30-12:55 (Zoom)	Biyolojik yaşlanma teorileri ve kanser ilişkisi <i>Merve ALPAY</i>
Sözlü Bildiriler II. Oturum Oturum Başkanları: Sedef Zıyanok Berkcan Doğan	13:00-13:10	Glutamik asit-Demir Oksit Nanopartiküllerinin Sisplatin İlacı ile Sentezi, Karakterizasyonu ve Potansiyel Antikanser Etkileri <i>şeydanur ELMAS</i> , Ufuk Atmaca, Buket Bakan
	13:10-13:20	Timokinon-Oksim'in Kolorektal Kanser Üzerindeki İn Vitro Etkisinin Araştırılması <i>Zeynep İNCE</i> , Kübra BOZALİ, Beyza Nur ÖZKAN, Eray Metin GÜLER
	13:20-13:30	Palladyum Bileşiğinin Anti Kanser Etkisinin Kolon Kanseri Hücre Hatlarında Araştırılması <i>Merve KAYIş</i> , Gizem BULUT, Zelal ADIGÜZEL, Engin ULUKAYA
	13.30-14.30	Öğle Yemeği
Sözlü Bildiriler III. Oturum Oturum Başkanları: Eray Metin Güler Berkcan Doğan Didem Seven	15:00-15:10	Whey Proteinin Over Kanser Hücresinde Antikanser ve Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi <i>İlhan SABANCILAR</i> , Murat YOLCU, Elif SUMER, Helin MERCAN
	15:10-15:20	Kordomada SOD1 ve SOD2 Süperoksit Dismutazların Oksidatif Stres Durumunda Rolü <i>Didem TECİMEL</i> , Didem SEVEN, Utku ÖZBEY, Nehir KIZILİLSOLEY, Emrah NİKEREL, Altay Burak DALAN, Uğur TÜRE, Ömer Faruk BAYRAK
	15:20-15:30	Potansiyel Terapötik Bir Ajan Olarak Karvakrolün Glioblastoma Üzerindeki Antikanser Etkileri <i>Beyza Nur ÖZKAN</i> , Eray Metin GÜLER
	15:30-15:40	Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinde Karvakrol'ün Anti-Tümörjenik Rolünün Araştırılması <i>Zeynep AKPINAR</i> , Ergin TURANTEPE, Nilgün GÜRBÜZ

	15:40-15:50	Hepatosellüler Karsinomlu Hastalarda Plazma Serbest Amino Asitlerinin LC-MS/MS Yöntemiyle İncelenmesi Özgür YÜKSEKDAĞ , İsmail KOYUNCU, Sedat, YAVUZ, Kadir EĞİ, Muhammed Yusuf ÇAKMAK, Murat TİKEN, Mehmet Burak COŞKUN
	15:50-16:00	Şeffaflaştırma Yöntemlerinin Eksozom Deneğinde Kullanılması Nadin BEDİKYAN , Emel SOKULLU, Zelal ADIGÜZEL
	16:00-16:10	Akciğer Kanserinde Taksan Direncini Kırma: Mekanizmaları ve Ötesi Arda IŞIKLAR , Buse CEVATEMRE, Ceyda AÇILAN AYHAN
Short Talk Oturumu Oturum Başkanları: Ömer Faruk Bayrak Serap Çelikler	16:15-16:30	Nekroptotik hücre ölümü ve kanser Esra BOZGEYİK
	16.30-17.00	Kahve Molası
Short Talk Oturum Başkanları: Seyhun Dursun Engin Ulukaya	17:00-17:15	Metastatik Kolorektal Kanserde Dolaşımdaki Tümör Hücreleri Durumu ile İlişkili miRNA Profillerinin Belirlenmesi Berkcan DOĞAN
Kapanış Konferansı Oturum Başkanları: Şerife Yerlikaya Ayşegül Çebi	17:20-18:00	Eksozomların Prostat Kanserindeki Kemoterapi Direncine Etkisi Zelal ADIGÜZEL
	19.30	Gala Yemeği ve Ödül Töreni

4 Mayıs 2024 (Cumartesi)

	08:30-17:30	Sosyal Program
--	-------------	-----------------------

Davetli Konuşmacı/Açılış Konuşması

IL-6 Sitokin Yolağının Kordama Patofizyolojisi Üzerindeki Etkilerinin Belirlenmesi

Ömer Faruk Bayrak

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

Kanser, sağlıklı somatik hücrelerde meydana gelen çeşitli mutasyonlar sonucu hücrelerin kontrolsüz bölünmesidir. Somatik hücrelerde bir dizi genetik değişiklik sonucu ortaya çıkar ve tüm dünyada ölümlerle sonlanan hastalıklar arasında ilk sıralarda yer alan edinsel genetik bir hastalıktır. Mutasyonların birikimi ve sebep olduğu moleküler değişimler sonucunda hücreler, kontrolsüz bir şekilde bölünür ve çoğalır ve ayrıca sistem içinde fonksiyonel sorumluluk göstermezler. Kanserlerinin başlangıcında da “driver-öncül” mutasyon olarak adlandırılan onkogen ve/veya tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen genetik değişimler rol oynar. Kordomalar, kafa tabanı ve omurgayı etkileyen nadir agresif primer kemik tümörleridir. Progresyonu önlemek ve tedavi etmek için mevcut sınırlı seçenekler göz önüne alındığında, yeni tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. İnterlökin-6, hücre proliferasyonu/farklılaşması sürecine katılan güçlü, pleiotropik, inflamatuvar bir sitokindir. IL-6 sinyalizasyonunun birçok kanser üzerinde araştırılmasına rağmen kordomadaki işlevi henüz aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmada, diğer kanser türlerinde karsinogenezi doğrudan etkilediği tespit edilen IL-6 sinyal yolağının kordomalar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Reseptörün hedeflenmesi için CRISPR/Cas9 aracılı silme, shRNA aracılı susturma ve Tocilizumab aracılı inhibisyon yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler arasından shRNA aracılı strateji, stabil IL-6R susturulmuş JHC7 ve MUG-Chor1 hücre hatları oluşturmak için etkili olmuştur. Susturulmuş IL-6R ifadesinin kordomalar üzerindeki fonksiyonel etkisini belirlemek üzere invazyon, göç, CSC ve EMT kapasitesi ve küre oluşturma potansiyeli incelenmiştir. Tüm transkriptom analizi ile IL-6R susturulmuş hücrelerde diferansiyel olarak ifade edilen genler ve ilgili yolaklar tanımlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, IL-6 sinyal yolağının kordomalarda agresifliği tetiklediğini, hücrelerin invazyon ve göç kapasitesinin IL-6R susturulmasıyla azaldığını göstermiştir. Kontrol hücrelere kıyasla IL-6R susturulmuş kordomalarda etkilenmiş yolakların belirlenmesi ve etkilerinin değerlendirilmesi için fonksiyonel zenginleştirme analizleri yapılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre, kordoma hücre hatlarında ifadesinde anlamlı değişim gözlenen ve başka kanserlerle de ilişkilendirilmiş 5 artan/5 azalan aday gen belirlenmiştir. Ayrıca DAVID veritabanı kullanılarak gerçekleştirilen analizde, Hippo sinyal yolağının ifadesinin her iki hücre hattında susturulan IL-6R anlatımına bağlı olarak anlamlı artış gösterdiği belirlenmiştir.

Bu tez çalışması, kordomada IL-6 sinyal yolağının fonksiyonel ve transkriptomik açıdan keşfini sağlayan ve potansiyel olarak aday olabilecek gen ve yolakların belirlenmesine öncülük etmektedir.

Davetli Konuşmacı

Kanserde Glukoz Metabolizması

Baran Akagündüz

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kanser hücreleri normal hücrelerden farklılaşmışlardır. Karsinogenezin temel mekanizmalarından biri de kanser hücresinin kendine özgü enerji yolaklarını geliştirmesidir. İlk defa Warburg oksijen varlığında bile kanser hücrelerinin glikoliz sonrası laktat üreterek atp ürettiğini göstermiştir. Ancak günümüzde kanser hücrelerinin glikoliz basamaklarında çeşitli enzimleri daha çok ürettiği bilinmektedir. Örneğin Hekzokinaz enzimi ve Laktat dehidrogenaz A enzimleri kanser hücrelerinden daha fazla sentezlenmektedir. Ayrıca özellikle GLUT 1 kanser hücrelerinde sık eksprese edilir. Glikoliz sırasında oluşan ara ürünler hücre çoğalmasında diğer reaksiyonlara da substrat olmaktadır. Ayrıca diğer hücre içi sinyal yolakları da glikoliz ile ilişkilidir. Anti glikolit ilaçların kanser tedavisinde kullanılması için bilimsel çalışmalar devam etmektedir.

Davetli Konuşmacı

Kanser alışmalarında *In Vitro*'dan *In Vivo*'ya Geçiş

Eray Metin Gler^{1,2}

¹Saęlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D.

²Saęlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune SUAM Tıbbi Biyokimya Kliniği

Kanser alışmaları, *in vitro* hücre kültürü deneylerinden *in vivo* hayvan deneylerine geçiş, tedavi yöntemlerinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için kritik bir adımdır. *In vitro* deneyler, hücre seviyesinde yapılan çalışmaları içerir ve hücrelerin laboratuvar ortamında tepkilerini değerlendirir. Hücre kültürü modelleri, kullanılmasının nedenleri arasında kolaylık, hız, düşük maliyet, homojen hücre popülasyonu, moleküler manipülasyonun kolaylığı, bilgi birikimi olan mevcut hücre hatları, moleküler yolların anlaşılması ve büyüme koşullarının kontrol edilebilirliği gibi avantajlar bulunur. Ancak, bu deneylerin sonuçları, kompleks biyolojik sistemlerdeki etkileri tam olarak yansıtımayabilir. Bu nedenle, *in vivo* hayvan deneyleri, kanser tedavilerinin daha gerçekçi bir değerlendirmesini sağlar. Bu süreç, bilimsel araştırmalarda ve ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir aşamadır ve kanserle mücadelede ilerlemeyi hızlandırabilir. Ayrıca hem *in vitro* hem de *in vivo* yöntemlerin birlikte kullanılması, kanser araştırmalarının başarılı bir Şekilde ilerlemesini sağlar.

In vivo deneyler içerisinde kanser hücrelerinin gerçek bir organizmada nasıl davrandığını ve tedavilere nasıl yanıt verdiğini anlamak için hayvan modelleri kullanımı söz konusudur. Farklı hayvan grupları ile oluşturulan deneysel modeller; tedavi yöntemlerinin toksisitesini, etkinliğini ve yan etkilerini belirlemeye yardımcı olur. Geçiş süreci, titiz etik kurallara tabidir ve hayvanların refahını ön planda tutar. Hem hücresel düzeyde hem de bütünsel organizma düzeyinde yapılan bu çalışmalar, kanserle mücadeledeki ilerlemelerin hızlanmasına yardımcı olur ve hastalara daha iyi tedavi seçenekleri sunar.

Sonuç olarak hücre kültürü deneylerinden elde edilen veriler, kanser araştırmalarında hayvan çalışmaları için bir rehber niteliği taşır. Hayvan çalışmalarından elde edilen deneyimler ve sonuçlar ise sadece insanın kanser tedavisindeki yöntemlerine değil, aynı zamanda temel biyolojik süreçlerin anlaşılmasına da ışık tutar. Bu deneyimler, kanserle mücadelede yeni stratejiler geliştirilmesine olanak sağlar ve tedavi seçeneklerinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynar. Dolayısıyla, hücre kültürü ve hayvan çalışmaları arasındaki bu etkileşim, kanser araştırmalarında ilerlemenin ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinin temelini oluşturur.

Davetli Konuşmacı

Voltaj Kapılı Sodyum Kanallarının Metastatik Kanser Hücresindeki Fonksiyonel Rolü

Dr. şerife Yerlikaya

İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilim ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsü/Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi

İyon kanalları hücre içerisindeki iyonik konsantrasyonları değiştiren biyoelektriksel özelliklere sahip hücre membranı üzerinde bulunan taşıyıcı proteinlerdir. İnsan genomu iyon kanalı proteini kodlayan 400 ün üzerinde gene sahiptir. İyon kanalları vücudumuzun birçok yerinde bulunan hayati öneme sahip anahtar proteinlerdir. Gen ekspresyonundan duyu algısına kadar birçok fizyolojik işlemin içerisinde ve ayrıca kardiyak hücrelerin aksiyon potansiyeli ile uyarılmasında önemli rol oynarlar. İyon kanalları aktivitelerinde mutasyon veya herhangi bir sebepten bir bozulma meydana gelmesi durumunda channelopathy dediğimiz iyon kanalları ilişkili hastalıklar meydana gelir. İyon kanallarının hücresel düzeyde kritik ve çok yönlü rolleri vardır. Hücre bölünmesi ve hücre ölümü gibi temel süreçlerdeki sinyal yolları sonuç olarak kanserle ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır. Bunlar arasında kanserin temel patofizyolojilerinde metastaz ve invazyonla ilişki voltaj kapılı sodyum kanalları üzerine yapılan çalışmalar son on yılda oldukça hız kazanmıştır. Bu çalışmada kemoterapi ilaçlarında Voltaj kapılı sodyum kanalları ve onların alt tipi Nav1.5'in fonksiyonel katılımına ilişkin daha fazla kanıt sunulması amaçlanarak yüksek metastatik MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerindeki etkileri ortaya konmuştur. Sonuç olarak düşük doz (500 pM) paklitaksel, MDA-MB-231 hücreleri için toksik olmadığı ancak proliferasyonu ve hücre göçünü inhibe ettiği ortaya konmuştur. 500 pM paklitaksel, transient ve persistent Na⁺ akımını azalttığı ancak aktivasyon ve inaktivasyonun voltaj bağımlılığı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Buna göre sonuç olarak paklitaksel, düşük dozlarda bile metastatik meme kanseri hücrelerinin plazma membranında Nav1.5 ekspresyonunu azaltabilir. Bunun Nav1.5 aracılı metastazı baskılayarak olumlu bir etkisi olabileceği yönünde yapılacak çalışmalar hedeflenmiştir.

Davetli Konuşmacı

Mide Kanseri Problemi ve Moleküler Sınıflandırmanın Tedaviye Katkısı

Mahmut İlhan

Memorial Diyarbakır Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Diyarbakır, Türkiye

Davetli Konuşmacı

Kanserde FOXM1'in Rolü: İlaç Direncinden Tedavi Hedeflerine

Zuhal Hamurcu

Tıp Fakóltesi, Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı, Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre Merkezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri Türkiye

Forkhead box (FOX) proteinleri, transkripsiyon faktörü olarak görev yapan bir protein ailesidir. Bu ailenin üyelerinden olan FOXM1, hücre döngüsünün ilerlemesinde ve hücre çoğalmasında görev alan genlerin transkripsiyonundan sorumlu olan bir transkripsiyon faktörüdür. Görevinden dolayı FOXM1'in, kanser hücrelerinin tümorojenik özellik kazanmasında ve onkojenik fenotipinin ilerlemesinde kritik bir rolü üstlendiği gösterilmiştir. Bizimde daha önce yaptığımız çalışmalarımız FOXM1'in bilinen rolleri dışında kanser hücrelerinde eEF2K/Cyclin-D, Integrin-β/Src/Fak, miR-186, otofaji sinyal yolağı olmak üzere birçok onkojenik sinyal yolağını regüle ettiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, FOXM1'in çoğu kanser için ana düzenleyici olarak görev yaptığını, metastaz ve ilaç direncinde anahtar rol oynadığını ortaya koymuştur. Dolayısıyla, FOXM1'i hedeflemenin çoklu antitümör etkileri sağlayabileceğine ve daha büyük teröpötik etkilere yol açabileceğine inanılmaktadır. Bu nedenle FOXM1 inhibisyonu, çekici bir teröpötik hedef olarak önerilmiş ve FOXM1'e spesifik inhibitörler çok yoğun araştırma konusu olmuştur. Bu nedenle FOXM1'e spesifik olarak bağlanabilen ve onu inhibe edebilen bileşikler tanımlamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Ancak, tek bir onkogenik yolu hedeflemenin kanser hücrelerinde direnç kazanılmasına yol açabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, yeni bir teröpötik strateji olarak, antikanser ilaçlar ile FOXM1'i hedef alan inhibitörlerin kombinasyon halinde kullanımı kemoterapiye dirençli kanserler için kalıcı bir yanıtı sürdürmeyi mümkün kılacağı düşünülmektedir. FOXM1 inhibitörleri klinik öncesi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve bunlardan bazıları fare modellerinde umut verici etkinlik ve güvenlik profilleri göstermiştir. Ancak hiçbir bileşik klinik denemelere tabi tutulmamıştır. Bu yüzden gelecekte, FOXM1 inhibitörlerini klinik deneylere dönüştürülmesi ve klinikte kullanımına başlanması, özellikle bu inhibitörleri ilaç kombinasyonları ile birlikte kullanarak; hedef dışı yan etkileri en aza indirmek ve anti-tümör etkinliği en üst düzeye çıkartılması hedeflenmektedir.

Davetli Konuşmacı

Kanserde Elektrik Alan Teknolojisi

Halil Ulutabanca

Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, Tıp Fakóltesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye

Elektrik alan terapisi, sağlıklı hücreleri etkilenmeden bırakırken, kanser hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini engellemek için düşük yoğunluklu, alternatif veya darbeli elektrik alanları kullanan yenilikçi bir yaklaşımdır. Bu alanlar, tümörün konumuna ve özelliklerine bağlı olarak harici veya dahili olarak uygulanabilir. Elektrik alan tedavisinin kanser hücrelerini etkilediği kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak etkinin membran potansiyeli, iyon kanalları, mikrotübüller, mitokondri ve DNA hasarı dahil olmak üzere çeşitli yolları ve hedefleri içerdiği düşünölmektedir.

Kanser hücreleri ve mikro çevreleri üzerindeki elektrik alan kaynaklı etkilerin mekanizmalarını ve moleküler yollarını anlamak çok önemlidir.

Elektrik alanlarının diğer geleneksel veya tamamlayıcı tedavilerle kombinasyonunu ve sinerjisini keşfetmek önemli bir husustur. Kemoterapi, radyasyon tedavisi, immünoterapi veya diğer biyoelektromanyetik tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini artırmada elektrik alanlarının potansiyel faydalarının araştırılması gerekmektedir.

Ek olarak, kombine tedavilerin optimal zamanlamasını, sırasını ve dozajını belirlemek, kapsamlı bir anlayış ve başarılı uygulama için çok önemlidir.

Elektrik alan bazlı kanser tedavisi, kanser tedavisinde önemli bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Özgüllük, güvenlik, kişiselleştirme ve erişilebilirlik dahil olmak üzere geleneksel tedavilere göre çok sayıda avantaj sunar

Sonuç olarak, altta yatan mekanizmalar hakkındaki anlayışımızı derinleştirmek ve entegre tamamlayıcı kanser tedavisinde elektrik alanlarının kullanımını iyileştirmek için ek araştırmalar zorunludur.

Davetli Konuşmacı

Pankreas Kanserinde miRNA Temelli Tedavi Yaklaşımları

Nilgün Gurbuz

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Isparta

Pankreas kanseri, tanısının geç evrede konulabilmesi, metastatik potansiyelinin yüksek olması ve kemoterapötiklere karşı dirençli olması nedeniyle en ölümcül kanserlerin başında gelmektedir. Günümüzde pankreas kanserinin etkin bir klinik tedavisinin bulunmamasından dolayı ivedilikle yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Pankreas kanserinin toplumdaki en yaygın tipi olan pankreatik duktal adenokarsinomada (PDAC) bozulan moleküler mekanizmalar kapsamında, normal duktal epitel hücreden adenokarsinomaya geçişte KRAS, Her-2/neu, p53, CDK, Smad ve TGF-beta sinyalizasyonundaki mutasyonlar majör rol oynamaktadır. Tüm bu sinyalizasyonda ise miRNA'ların başlıca regülatör rol oynadığı gerek in vivo gerekse de in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı mRNA'ları hedefleyerek degrade eden onkojenik miRNA'ların ekspresyonu kanserde artarken, tersine onkojenik mRNA'ları hedefleyen tümör baskılayıcı miRNA'larınki ise azalmaktadır. Tübitak destekli çalışmamızda (SBAG-114S501); tümör baskılayıcı karakterde olan miR-193b'nin etkilerini arttıracak nitelikteki taklit formunun, PDAC hücreleri olan Panc-1 ve MiaPaCa-2'de hücre canlılığını ve koloni oluşumunu inhibe ettiği, ayrıca PDAC'de onkojenik olan eEF2K'i inhibe ederek eEF2K üzerinden MAPK/ERK yolağını inhibe ettiği, epitelial mezenkimal geçişi (EMT) baskıladığı ve migrasyon/invazyonu azalttığı tespit edildi. In vitro sonuçlara ek olarak çalışmamızda, subkutan Panc-1 enjeksiyonu ile PDAC modeli oluşturulmuş nude-farelere nanolipozomal miR-193b taklidi tedavisi sonrasında, farelerde pankreas tümörünün küçüldüğü in vivo şartlarda da gösterildi (*Gurbuz ve ark. Anticancer Agents Med Chem. 2022;22(14):2607-18*). Literatürde, hem PDAC hücrelerinde hem de hayvan modellerinde onkomiR'lerin inhibe edildiği veya tümör baskılayıcı miR'lerin arttırıldığı çeşitli miRNA tedavi yaklaşımlarından etkili sonuçlar alınmasına karşılık, günümüzde henüz PDAC için test aşamasında olan miRNA temelli bir klinik deneme maalesef bulunmamaktadır. Ancak, küçük hücreli dışı akciğer kanseri için miR-16 taklidi olan TargomiR, lenfoma için miR-155 inhibitörü olan kobomarsen ve triple negatif meme kanseri için miR-193a taklidi olan INT-1B3 gibi başarılı klinik deneme örneklerinin günümüzde mevcut olduğu dikkate alındığında, pankreas kanseri için de miRNA temelli bir klinik denemenin yakın zamanda geliştirileceğine kuvvetle inanmaktayız.

Davetli Konuşmacı

Tümör Mikroçevresinde Epigenetik Düzenlemelere Olanak Sağlayan 3D Hidrojel Platform

Emel Sokullu

Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakóltesi, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

3D hücre kültürü, geleneksel 2D kültürlerle kıyasla in vivo ortamın daha hassas bir temsilini sunarak in vitro çalışmalar için giderek daha fazla benimsenen yöntemleri ortaya koymaktadır. Bu konuda geliştirilen yenilikçi yaklaşımlar sayesinde , dinamik akış kültürü veya biyo-baskı gibi gelişmiş teknolojiler de devreye alınarak biyolojik kökeni daha iyi temsil eden 3D doku örnekleri oluşturmak mümkündür. 3D hücre kültürü modelleri , hücre canlılığı, gen ifadesi, hastalık modelleme ve ilaç testlerinin yanı sıra toksisite çalışmaları açısından fizyolojik olarak daha uygun sonuçlar ortaya koyma kapasitesine sahiptir.

Bu çalışmada, GELMA içeren bir 3D tümör mikroçevresi modelini rapor etmekte ve GELMA 3D hidrojel platformunda çoklanmış veri toplanabilen sistemin kanser hücreleri ile tümör mikroçevresini temsil eden diğer hücre grupları arasındaki çapraz ilişki üzerindeki etkisini incelemektedir. Kullanılan 3D hidrojel platformda, kapsüllenmiş kanser hücre dizileri ile tümör mikroçevresinde varolan ikincil hücrelerin etkileşimlerini taklit eden farklı özellikte yapılar ortaya konulmuştur. 3D hücre kültüründe baskılama ve direk kokültür tekniklerinin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajlarının irdelendiği çalışmada aynı zamanda tümör mikroçevresinin porozitesi ve esnekliği gibi mekanik özellikler bakımından migrasyon invazyon etkileşimlerine olan katkıları incelenmiştir.

Özetle, geliştirilen 3D hidrojel model, GELMA(metakrile jelatin)'in mekanik özelliklerinin hem kanser hücresi invazivliği hem de tümör bölgesindeki destek hücrelerin davranışı üzerindeki etkisiyle ilgili bazı temel tümör mikroçevre özelliklerini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda sistemin epigenetik analizlere yönelik gen ifadesi karşılaştırmaları açısından uygunluğu da farklı hücre tiplerini içeren çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Davetli Konuşmacı

Glioblastoma Patogenezinde Rol Alan Genlerin Araştırılması

Didem Seven

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, İstanbul, Türkiye

Glioblastoma, glial hücrelerden köken alarak gelişen malin bir tümördür. Merkezi sinir sistemi tümörlerinin yüzde 48'ini, beyin tümörlerinin yüzde 77'sini oluşturur. Glioblastoma tedavi seçenekleri arasında cerrahi çıkarım, kemoterapi ve radyoterapi bildirilmektedir. Tüm tedavi seçeneklerinin uygulanmasına rağmen, sağkalım ortalama 14 aydır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında yayınladığı merkezi sinir sistemi sınıflamasında, glioblastoma Isositrat dehidrogenaz (IDH) statüsüne göre 3'e ayrılmaktadır. IDHwt, glioblastomaların yüzde 90'ını oluşturarak temozolomide direnç gösteren, IDHmut ise hastaların %10'unu oluşturan tiptir. IDH statüsünün teknik olarak belirlenemediği durumlar için ise glioblastoma IDH NOS tip olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalara uygulanan kemoterapötik ajan temozolomidin sağkalıma katkısı ortalama 3 aydır. Bu sebeple, hedefli tedavilerin uygulanabilmesi için glioblastomanın patogenezini aydınlatmak hayati önem taşımaktadır. Yüksek teknolojilerin hayatımıza girmesiyle yeni nesil dizileme ile transkriptom profillemesi mümkün olmuştur. Ancak hastalardan elde edilen sağlıklı dokuların azlığı veya aynı hastadan elde edilmemesi, doğru bir kıyaslamaya engel olmaktadır. Çalışmamızda aynı hastadan elde edilen tümör ve sağlıklı dokular kullanılarak bir transkriptomik profillemeye yapılması, ilişkili yolak ve genlerin tespit edilerek ve ifadesi değişen genlerin fonksiyonlara etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Aynı hastadan elde edilen 12 çift tümörlü ve sağlıklı beyin dokusunda patolojik konfirmasyonların yapılmasının ardından, RNA-seq metodu ile dizilenmiştir. Farklılaşmış ifade genleri tespit edilen veriseti, IPA veritabanı ile incelenmiştir. FAM180A geni ifadesi U87 ve A172 hücrelerinde shRNA ile susturularak, invazyon, migrasyon, koloni ve küre oluşturma potansiyeli açısından değerlendirilmiştir.

Patolojik konfirmasyonu yapılan örnekler PCA analizi ile değerlendirildiğinde, 3 sağlıklı örneğin tümör alanına daha yakın bir moleküler profil sergilediği tespit edilmiştir. 3062 DEG ve 415 adet upstream düzenleyici belirlenmiştir. FAM180A geni tümörlü dokuda yüksek ifade gösterirken, sağlıklı dokuda ise çok az veya hiç ifadesi edilmediği için tümörlü hücrelerde susuturulmuştur. Susturulan hücrelerin koloni oluşturma ve tümör küre oluşturma potansiyelleri azalmıştır. İnvazyon ve migrasyon kapasiteleri ise düşmüştür.

Bu çalışma ile patolojik olarak doğrulanan örneklerin moleküler seviyede daha farklı bir profil sergiledikleri gösterilmiştir ve FAM180A geninin umut verici bir hedef olarak değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır.

Davetli Konuşmacı

Geleceğin Anti-Kanser İlaç Keşfi: Sanal Yöntemlerin Gerçekçi İz Düşümü

Pınar Siyah

Bahçeşehir Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Kanser, dünya genelinde milyonlarca insanın yaşamını yitirmesine sebep olan önemli bir hastalıktır. 2022 yılında yaklaşık on milyon kişi kanserden hayatını kaybetmiştir ve bu sayının 2050 yılında ülkemiz de başta olmak üzere tüm dünyada yaklaşık iki katına çıkması beklenmektedir [1,2]. Geleneksel ilaç keşif yöntemlerinin uzun süre, yüksek maliyet ve düşük başarı oranları gibi sınırlamaları mevcuttur. Bu durum, yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesi ihtiyacını ve aciliyetini vurgulamaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte biyoinformatik, hesaplama biyoloji, makine öğrenimi ve yapay zekanın da desteğiyle kısa sürede ve yüksek başarı oranıyla bilgisayar destekli ilaç keşif yöntemleri kanserle mücadelede etkili bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç keşif yöntemleri: sanal tarama tekniği, ilaç yeniden konumlandırma, homoloji modellemesi, moleküler kenetlenme (moleküler doking), moleküler dinamik simülasyonlar gibi yöntemleri bünyesinde bulundurur. Sanal ortamda gerçekleştirilen bu çalışmalarla anti-kanser ilaç olabilecek en iyi aday moleküller belirlenerek gerçek tedavilere ışık tutulmakta, ilaç adaylarının keşfi hızlandırılmakta ve daha az maliyetle daha etkili ilaçların bulunmasını sağlanmaktadır. Karmaşık kanser yolaklarında etkin hedef seçimi, yapısı bilinmeyen proteinlerin üç boyutlu modellenmesi, milyonlarca molekül içeren kütüphanelerin hepsinin taranması, moleküllerin hedefe kenetlenmesi ve bunun vücut ortamında kısa ve uzun süreli simülasyonlarının yapılması, etkileşimde bulunan amino asitlerin tespiti, kurulan bağların türü ve özellikleri, toksisite ve terapötik aktivite tahminleri anti-kanser ilaç keşfinde sanal yöntemlerle gerçekleştirilebilen çalışmalar arasındadır. Böylece, ilaçların hedef moleküllere ne kadar iyi bağlandığı ve bu bağlanmanın biyolojik aktivite açısından ne kadar uygun olduğu değerlendirilebilir. Milyonlarca küçük molekül içerisinde seçilmiş hedefe özgü, hedefe en iyi şekilde bağlanan ve en güvenli moleküller aday ilaçlar olarak daha detaylı araştırmaya sunulabilir [3]. Sonuç olarak, sanal yöntemler, kanser tedavisinde önemli yenilikler sunmakta, ilaç keşif süreçlerini daha hızlı, ekonomik, güvenli ve etkili hale getirerek kanserle mücadelede yeni yollar açmaktadır [4]. Bu gelişmeler, bilim ve teknolojinin kanserle mücadeledeki rolünü pekiştirmekte ve bu alandaki araştırmalar için sağlam bir temel oluşturmaktadır. Dolayısıyla, bilgisayar destekli ilaç keşfi, geleceğin tedavi yöntemlerini şekillendirebilecek ve anti-kanser çalışmalarda anahtar rol oynayabilecek potansiyele sahiptir.

Referanslar

Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, accessed May 2024.

2. ME, J. F., Siegel, R. L., Isabelle Soerjomataram, M. D., & Ahmedin Jemal, D. V. M. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.

3. Sabe, V. T., Ntombela, T., Jhamba, L. A., Maguire, G. E., Govender, T., Naicker, T., & Kruger, H. G. (2021). Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review. European Journal of Medicinal Chemistry, 224, 113705.

4. Cui, W., Aouidate, A., Wang, S., Yu, Q., Li, Y., & Yuan, S. (2020). Discovering anti-cancer drugs via computational methods. Frontiers in pharmacology, 11, 733.

Davetli Konuşmacı

Akciğer Kanserinde Moleküler Patolojiler

Seyhun DURSUN

Tıbbi Biyokimya Kliniği, Balıkesir Atatürk Őehir Hastanesi, Balıkesir, Türkiye

Dünya genelinde kanser nedenli ölümlerin en sık sebebidir. Dünyada üzerinde en çok çalışılan kanser tiplerinden biridir. Son yıllarda hem patogenezi anlama hem de tedavi yaklaşımlarını belirlemede büyük gelişmeler yaşanmıştır. Pek çok moleküler değişiklik “driver” mutasyonlar / moleküler değişiklikler kanserin başlangıcı ve gelişiminden sorumludur. Hedefe yönelik tedavi sürecinde son derece etkili farmakolojik formları bulunan EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü), anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve proto-onkogen tirozin-protein kinaz 1 ROS (ROS1) gibi moleküler değişiklikler, Akciğer kanseri tedavisinde çığır açmıştır. İmmünoterapi genellikle PD-1 (aktif T hücrelerinin ve antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan immunoglobulin süperaillesine ait protein yapısında bir hücre zarı reseptörüdür.) / PD-L1 (Kanser ve immün sistem arasındaki temel etkileşimlerden biri de PD-L1'in (Programmed cell Death Ligand), PD-1'e (Programmed cell Death) bağlanma sinyalini içermektedir. Normalde immün sistem işleyişinin bir parçası olan PD-1 / PD-L1 interaksyonunu kanser hücreleri immün sistemden kaçmak için kullanır) yolağının blokajıyla NSCACA tedavisini hedeflemektedir. Tümör hücrelerinde / tümörü infiltre eden immün hücrelerde PD-L1 immün ekspresyonunun saptanması ile immünoterapi için uygun hastalar belirlenebilmektedir. Günümüzde tüm vücut sıvılarından ve periferal kandan alınan örneklerden elde edilen tümör hücreleri ve dolaşan tümör DNA'sı tanısal süreçlerde ve moleküler incelemelerde kullanılabilir.

Davetli Konuşmacı

Biyolojik Yaşlanma Teorileri Ve Kanser İle İlişkisi

Merve Alpay

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Merve Alpay, Doçent, Doktora Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Düzce, Türkiye

Yaşlanmanın doğal bir getirisi olan hücre işlevlerinde yavaşlama nedeniyle organ fonksiyonlarında zamanla azalma, kanser gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturur. Özellikle gelişmiş ülkelerde ortalama ömrün 80'e kadar çıkmasıyla birlikte kanser vakalarının artış gösterdiği görülür. Kanser hücreleri ile yaşlı hücreler temelde birbirlerine zıt özelliklere sahiptirler. Kanser hücreleri hızlı hücre bölünmesine, avantajlı mutasyonlara ve artan enerji tüketimine sahip hiperaktif hücrelerken, yaşlı hücreler ise az enerji üreten ve tüketen, çoğalmayan hipoaktif hücrelerdir. Hücrelerin biyolojik değişimini belirleyen faktörler arasında genetik yapı, yaşam tarzı ve çevresel etkiler bulunur. Hücrelerde yaşlanma süreci, sadece genetik yapının etkisiyle değil, aynı zamanda epigenetik faktörlerin de kontrolü altındadır. Bu, hücre yaşlanmasının sadece DNA dizilimine bağlı olmadığını, aynı zamanda DNA'nın çevresel etkilere tepkisini düzenleyen epigenetik mekanizmaların da önemli olduğunu gösterir.

Yaşlanma süreci boyunca senesense hücreler farklı dokularda toplanmaktadır. Nörodejeneratif, kardiyovasküler bozukluklar, kanser vb. patofizyolojisinde yaşlanan hücreleri terapötik olarak hedefleyerek kritik bağın hücre düzeyinde kurulması, tanı ve tedavinin hücre tabanlı programlanarak ilerleyebileceğini düşündürmektedir. Biyolojik yaşlanmanın moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve kanser ile aynı yolda yürüyen yolakların anlatılması buna bağlı olarak hücre tiplerinin senesense aktivite ve bu süreçlerin ilgili dokuya özgü patolojileri nasıl etkileyebileceğine dair mevcut bilgiler paylaşılacaktır.

Davetli Konuşmacı/Kapanış Konuşması

Eksozomların Prostat Kanseriindeki Kemoterapi Direncine Etkisi

Zelal Adiguzel

Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Prostat kanseri (PCa), erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve hastalığın ileri evrelerinde geleneksel tedaviler genellikle yetersiz kalmaktadır (Pang ve ark.,2020). Tedavi sırasında veya sonrasında oluşabilecek kazanılmış ilaç direnci tedaviyi daha da zorlaştırmaktadır. İlaç direnci, kanser tedavisinde ciddi bir sorundur ve kanser hücreleri kanser ilaçlarına karşı toleranslı hale geldiğinde ortaya çıkar. Son yıllarda hücre dışı veziküllerin (EV'ler) ilaç direncinde, tümörün ilerlemesinde ve metastaz sırasında tümör hücrelerinin anjiyogenezi ve göçünde de rol oynadığı keşfedilmiştir (Namee ve diğerleri, 2018; Maacha ve diğerleri, 2019). Bu amaçla Docetaxel ve Cabazitaxel'e dirençli DU145/22RV1 hücrelerinden elde edilen eksozomlarda bazı mRNA'lar incelenmiştir.

EV'ler ilaca dirençli hücrelerin süpernatantlarından izole edildi ve western blot, NTA ve ELISA ile karakterizasyonları yapıldı. Bu EV'lerden total RNA izole edildi, cDNA'ya çevrildi ve bazı mRNA'ların miktarı gerçek zamanlı PCR ile analiz edildi. Dirençli hücrelerden salgılanan EV'ler belli bir süre ana hücrelerin üzerine yerleştirilerek fenotipleri incelendi ve 48 saat sonra ilaç uygulanarak hücre canlılığı test edildi. EV'lerin hücre içine girişleri konfokal mikroskopisi ile doğrulandı.

Yüksek sayıda EV (CAB EV ve PAR EV) için 72 saatte hafif bir toksik etki gözlemlendi, ancak yüksek sayıda EV (DTX EV, CAB EV ve PAR EV) için herhangi bir toksik etki gözlemlenmedi. DU145 ve 22RV1 parental hücrelerine parental EV, DTX dirençli hücre EV ve CAB dirençli hücre EV eklendikten sonra ışık mikroskobu ile hücre morfolojileri incelendi ve hücre fenotiplerinde herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlendi.

CAB ve DTX dirençli EV'ler 22RV1 ve DU145, ebeveyn hücrelerde kabazitaksele ve dosetaksele karşı değişen derecelerde koruma sağladı. DTX ve CAB dirençli hücrelerden elde edilen EV'lerde artan miktarda ABCB1 mRNA gözlemlendi. NNMT için herhangi bir artış olmadı.

İki ayrı hücre hattında iki farklı ilaca karşı hücrelerde ABCB1 ve NNMT gen ekspresyonu arttı ancak sadece ABCB1 artışı EV içeriğine de yansdı. Bu sonuçlar EV'lerin ilaca direnç mekanizmasına katkısının daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Referans:

Pang et al., Theranostics 2020; 10(5): 2309- 2326. Namee et al. NM, 2018 Dec;1870(2):123-136. Maacha et al. 2019 Mar 30;18(1):55.

1.Sözlü Bildiri

Naringenin-Oksim'in Kolorektal Kanser Hücre Hattı Üzerindeki Sitotoksik, Genotoksik Ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması

Kübra Bozali^{1,2}, Eray Metin Güler^{1,3}

¹ *Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hamidiye Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

² *Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

³ *Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

Giriş ve Amaç: Kolorektal Kanser (KRK) 2020 yılında küresel kanser insidansının %10'unu ve kanser ölümlerinin %9,4'ünü oluşturmaktadır. Günümüzde doğal kaynaklı antikanser moleküllerin daha az toksik olduğu ve minimum yan etkilere neden olduğuna inanılmaktadır. Çalışmamızın amacı, Naringenin (NG) ve NG-Oksim sentezinin hem insan adenokarsinom KRK (LoVo) hem de sağlıklı kolon fibroblast (CCD-18Co) hücreleri üzerinde sitotoksik, genotoksik ve apoptotik etkilerini araştırmak ve rutinde kullanılan sitotoksik kemoterapi ajanı 5-fluorourasil (5-FU) ile kıyaslamaktır.

Materyal ve Metot: NG-Oksim, NG'den sentezlenip yapısı ¹HNMR ile belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak 5-FU (100 µM) kullanılmıştır. NG ve NG-Oksim'in 100-1000 µM arasındaki konsantrasyonları 24 saatlik inkübasyonu, LoVo ve CCD-18Co hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri 3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5 difenil tetrazolyum bromür (MTT) kolorimetrik, hücre içi reaktif oksijen türleri (iROT) 2',7'-diklorodihidrofloresein diasetat (H₂DCF-DA) probu kullanılarak florometrik yöntemle analiz edilmiştir. Bu bileşiklerin yarı-maksimum inhibisyon konsantrasyonları (IC₅₀) ile apoptotik etkileri Akridin Turuncusu/Etidyum Bromür (AT/EB) çift boyası, genotoksik etkileri alkalın tek hücre jel elektroforez testi (*Comet assay*), hücre göçü üzerindeki etkisi CytoSelect™ 24 Kuyucuklu plaka ve aparatı kullanılarak incelenmiştir. Her iki hücrelerin tümörijen etkisi soft agar koloni oluşturma yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: NG ve NG-Oksim'in artan konsantrasyonlarına bağlı olarak LoVo ve CCD-18Co hücrelerindeki hücre canlılığını, hücre göçünü ve koloni oluşumunu azaltmıştır ($p<0,01$). DNA hasarını ve apoptozu ($p<0,001$) ve iROT'u ($p<0,05$) önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır. 5-Fu ile kıyaslandığında NG-Oksim'nin 100µM konsantrasyonu LoVo hücreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p<0,05$).

Tartışma: NG-Oksim'in LoVo ve CCD-18Co hücre hatlarına karşı sitotoksik, apoptotik ve genotoksik aktivite sergilediği ve 5-FU ajan ile kıyaslandığında NG-Oksim'in düşük dozları kanser hücre hattında daha güçlü bir etki göstermiştir.

Anahtar kelimeler: apoptoz, genotoksisite, kolorektal kanser, naringenin, oksim

2.Sözlü Bildiri

7-Dietilamino-4-Klorometil Kumarin Sentezi Ve Karakterizasyonu: Spektroskopik Analiz Ve Moleküler Kenetlenme Çalışmalarından Elde Edilen Bulgular Ve Kalın Bağırsak Karsinom Hücrelerine Karşı Antikanser Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hakan Beyaztaş^{1,2}, Eray Metin Güler^{2,3}

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye

Giriş/Amaç: Kontrolsüz hücre büyümesi ve metastaz ile karakterize edilen kanser, dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olarak önemli bir küresel sağlık yükü oluşturmaktadır. Özellikle kolorektal kanser (KRK), kanser vakalarının önemli bir bölümünü oluşturmakta ve önümüzdeki yıllarda insidansının artacağı öngörülmektedir. Geleneksel tedaviler mevcut olsa da, bunlar genellikle yan etkilere ve sınırlı etkinliğe sahiptir. Çeşitli biyolojik aktiviteleri ve algılanan güvenlik profili nedeniyle kumarin türevleri gibi doğal ilaçlara olan ilgiyi artırmaktadır. Bu çalışma, kumarinden türetilen yeni bir bileşik olan 7-dietilamino-4-klorometil kumarinin (7D4K olarak anılacaktır) sentezi, karakterizasyonu ve antikanser özelliklere odaklanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Yapı tayininde Fourier transform kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), proton ve karbon-13 nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (¹H-ve ¹³C-NMR) ve kütle spektrometrisi (MALDI-TOF-MS) kullanılmıştır. Sentezlenen 7D4K'nin anti-kanser potansiyeli insan epitelyal adenokarsinom (LoVo) ve sağlıklı fibroblast (CCD-18Co) hücre hatları kullanılarak canlılık, hücre içi ROS, hücre içi GSH, DNA Hasarı, mitokondriyal membrane potansiyeli, hücre içi Ca²⁺ ve apoptoz düzeyleri incelenmiştir.

Sonuçlar: Yapısı doğrulanan 7D4K, moleküler yerleştirme çalışmaları ile p53 inhibitörü olarak potansiyelini olduğu bulundu. *In vitro* araştırmalar, sentezlenen bileşiğin hücre canlılığını, hücre içi GSH'ı ve MMP'yi doza bağlı olarak azalttığı, hücre içi ROS, hücre içi Ca²⁺, DNA hasarı ve apoptozu da doza bağlı olarak indüklediği bulunmuştur.

Tartışma: 7D4K'nin LoVo hücre hattındaki umut verici anti-kanser aktivitesi, kumarin bazlı tedavilerdeki önemini vurgulamaktadır. 7D4K'nin geniş çaplı araştırılması hem *in vitro* hem de *in vivo* kumarin çalışmalarından çıkabilecek yararlı sonuçlar bu alanda gelecekteki araştırmaları önemli ölçüde geliştireceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: apoptoz indüksiyonu, sitotoksisite, genotoksisite, LoVo, moleküler docking çalışmaları, 7D4K

3.Sözlü Bildiri

Quercetin/Doksisiklin-HCl yüklü Polilaktik asit/Polietilen oksit polimerik filmlerin üretimi, karakterizasyonu ve antikanser etkinliğinin in vitro analizi

Funda Demirtaş Korkmaz¹, Eylem Soydan², Y.Emre Bulbul³

¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye.

²Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Giresun, Türkiye.

³ Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, Türkiye.

Giriş ve Amaç:Bu çalışma, nanoteknoloji ve biyomedikal mühendislik alanlarındaki yenilikçi malzeme bilgisinden faydalanarak antikanser özelliklere sahip polimer filmler geliştirmeyi amaçlamaktadır. Bu doğrultuda, antioksidan ve antikanser özelliklere sahip doğal bir flavonoid olan Quercetin (Que) ile antimikrobiyal etkileriyle bilinen, bir tetrasiklin türevi olan Doksisiklin-HCl (DoxH), polimerik bir film matriksi içinde bir araya getirilerek potansiyel sinerjistik etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metotlar:Üretilen PLA/PEO polimerik filmler Que/DoxH biyoaktif bileşenleri ile yüklenmiş ve kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir. Que ve Dox'un polimer matriksine entegrasyonu başarılı bir şekilde çözücü dökme tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Karakterizasyon çalışmalarında FTIR, XRD, SEM ve su temas açısı analizleri yapılmış, ilaç salınım profilleri ise çeşitli aralıklarda UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak değerlendirilmiştir. Üretilen filmlerin MDA MB 231 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT analizi ile değerlendirilmiş ve hücre migrasyonu üzerindeki etkileri ise yara iyileşme deneyi ile incelenmiştir.

Sonuçlar:Bulgular, polimer ve ilaç kimyasal yapılarının korunduğunu, amorf taşıyıcı sistemlerin oluşturulduğunu göstermiştir. Que katkısının hidrofobikliği artırırken, DoxH içeren filmlerin hidrofiliklik özelliğini artırdığı görülmüştür. DoxH'nin hızlı bir salınım gösterdiği, Que'nin ise kontrollü bir salınım profiline sahip olduğu gözlemlenmiştir. MDA MB 231 meme kanseri hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, Que/DoxH polimerik filmlerin hücre canlılığını önemli ölçüde azalttığını ve hücre migrasyonunu engellediğini göstermektedir.

Tartışma:Bu sonuçlar, Quercetin ve Doksisiklin-HCl'in PLA/PEO polimerik filmlere entegrasyonunun umut verici kontrollü salınım profilleri ve artmış hidrofiliklik sağladığını, böylelikle bu taşıyıcı sistemin antikanser tedavisinde potansiyeli olabileceğini göstermektedir. Ancak, bu bulguların farklı meme kanseri hücre hatlarında ve *in vivo* kanser modellerinde doğrulanması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, polimerik film, ilaç dağıtım sistemi, quercetin, doksisiklin HCl

4.Sözlü Bildiri

Cisplatin'in Prostat Kanseri Hücrelerinin Nonesansiyel Amino Asit Profili Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Kadir Eğil¹, İsmail Koyuncu², Ebru Temiz³, Erkan Arslan⁴, Şükrü Akmeşe⁵, Nihayet Bayraktar²

¹Diyaliz Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye

²Tıbbi Biyokimya Bölümü, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye

³Tıbbi Tanıtım ve Pazarlama Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye

⁴Üroloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Uşak Üniversitesi, Ankara, Türkiye

⁵Eczane Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye

Giriş ve Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde yaygın görülen bir kanser türüdür ve kemoterapi sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Kemoterapik bir ilaç olan cisplatinin kanser hücrelerinde direnç geliştirmesi ve yan etkilere neden olması, tedavi etkinliğini azaltmaktadır. Son araştırmalar, bu direncin metabolik değişikliklerden kaynaklandığını göstermiştir. Bu çalışma, cisplatinin prostat kanseri hücrelerindeki metabolik süreçlere etkisini inceleyerek ilaç direncini tersine çevirmeyi amaçlamaktadır."

Materyal ve Metot: Bu araştırmada, cisplatinin kanserli ve normal prostat hücrelerinin esansiyel amino asit metabolizması üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada, prostat kanseri hücresi (DU-145) ve normal prostat hücrelerine (PNT-1A), 10 µM cisplatin uygulanmış ve 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Elde edilen hücre lizatlarındaki nonesansiyel amino asit profili, LC-MS/MS yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin analizi, SPSS ve MetaboAnalyst 5.0 programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar: Cisplatin uygulanan hücrelerinde nonesansiyel aminoasitlerde anlamlı değişim gözlemlendi. Çalışmamızın sonuçlarına göre, cisplatinin normal ve kanser hücrelerin nonesansiyel amino asit metabolizması üzerinde farklı etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle, farklılık gösteren amino asitlerin invitro ortamda uygulanarak yeni çalışmaların yapılması, kanser tedavisinde olumlu etkiler oluşturabilir

Tartışma: Amino asitler, sadece protein sentezi için değil, aynı zamanda kanser hücrelerinin büyümesini destekleyen metabolitler ve metabolik düzenleyiciler olarak da işlev görür. Bu nedenle, amino asit metabolizmasını hedeflemek, potansiyel bir kanser tedavisi stratejisi olarak öne çıkarılabilir.

Anahtar Kelimeler: Cisplatin, Prostat Kanseri, Nonesansiyel Aminoasit, Metabolomik, PNT-1A

Referanslar:

Zhu, W., Li, Y., & Gao, L. (2015). Cisplatin in combination with programmed cell death protein 5 increases antitumor activity in prostate cancer cells by promoting apoptosis. *Molecular Medicine Reports*, 11(6), 4561-4566. Thomsen, F. B., Brasso, K., Klotz, L. H., Röder, M. A., Berg, K. D., & Iversen, P. (2014). Active surveillance for clinically localized prostate cancer—A systematic review. *Journal of surgical oncology*, 109(8), 830-835. van den Bergh, R. C., Albertsen, P. C., Bangma, C. H., Freedland, S. J., Graefen, M., Vickers, A., & van der Poel, H. G. (2013). Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *European urology*, 64(2), 204-215 Pignot, G., Mailliet, D., Gross, E., Barthelemy, P., Beauval, J. B., Constans-Schlurmann, F., ... & Borchiellini, D. (2018). Systemic treatments for high-risk localized prostate cancer. *Nature reviews Urology*, 15(8), 498-510. Li, C., Zhang, G., Zhao, L., Ma, Z., & Chen, H. (2015). Metabolic reprogramming in cancer cells: glycolysis, glutaminolysis, and Bcl-2 proteins as novel therapeutic targets for cancer. *World journal of surgical oncology*, 14(1), 15. Sun, L., Suo, C., Li, S. T., Zhang, H., & Gao, P. (2018). Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg Effect. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1870(1), 51-66.

5.Sözlü Bildiri

Akciğer Kanseri Tanılı Bireylerin Plazma Klotho Düzeylerinin İncelenmesi

Murat Tiken¹, İsmail Koyuncu¹, Hasan Sayan¹, Kadir Eği², Özgür Yüksekdağ¹, Muhammed Yusuf Çakmak¹

¹*Tıbbi Biyokimya Bölümü, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye*

²*Diyaliz Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye*

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri, küresel çapta ve Türkiye'de, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Akciğer kanseri risk faktörleri arasında sigara kullanımı, kronik akciğer hastalığı, akciğer enfeksiyonları, yaşam tarzı faktörleri, hava kirliliği gibi faktörler yer almaktadır. Son yıllarda akciğer kanserinin tanı ve tedavisine yönelik çok sayıda moleküler ve biyokimyasal çalışma yapılmaktadır. Yapılan çalışmalara rağmen akciğer kanseri kaynaklı ölümler artarak devam etmektedir. Bu nedenle tanı ve tedavide yeni biyobelirteçlerin araştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada; akciğer kanser teşhisi konulmuş bireylerin plazma klotho protein düzeyi incelenip, tanı ve tedavide kullanılacak yeni biyobelirteçlerin tespit edilesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Akciğer kanseri tanısı olan hastaların plazma klotho protein konsantrasyonlarını ve akciğer kanseri ile aralarında bir ilişki olup olmadığını tespit etmek için akciğer kanseri teşhisi konulmuş hasta ile sağlıklı bireyden alınan kan örnekleri kullanıldı. Toplanan kan örneklerindeki klotho protein düzeyi ELİSA yöntemiyle çalışıldı ve spektrofotometri cihazı ile ölçüldü. Verilerin analizi SPSS kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Yapılan analiz sonuçlarına göre kontrol ve hasta grupları arasında klotho protein ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farka rastlanmıştır ($p<0,001$ - $p<0,05$). Kontrol grubuna göre akciğer kanseri olan bireylerde klotho düzeyleri artmıştır.

Tartışma: Klotho proteini, fosfat homeostazının düzenlenmesinde rol oynar, oksidatif stresi azaltma ve inflamasyonu baskılama dahil olmak üzere birçok aktiviteye sahiptir. Bu aktiviteler kanserle sıkı bir şekilde ilişkilidir ve klotho proteini evrensel bir tümör baskılayıcı olarak keşfedilmiştir. Son araştırmalar, çok çeşitli malignitelerde evrensel olarak tümör baskılayıcı rolü vurgulanmıştır. Yaptığımız çalışmada akciğer kanserli bireylerde klotho düzeyinin arttığını ve bu değişim kanserin oluşum mekanizmasını net olarak açıklamasa dahi kanserin etiyolojisi ve patogenezi için ilham verici bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilebilirler.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Klotho, ELİSA, Kanser,

Referans:

Ferlay, J. Colombet, M. Soerjomataram, I. Parkin, D. M. Piñeros, M. Znaor, A. & Bray, F. (2021). *Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer, 149(4), 778-789.*

Sachdeva, A. Gouge, J. Kontovounisios, C. Nikolaou, S. Ashworth, A. Lim, K. & Chong, I. (2020). *Klotho and the treatment of human malignancies. Cancers, 12(6), 1665.*

Kuro-o M. *The Klotho proteins in health and disease. Nat Rev Nephrol. (2019) 15.27–44.*

10,1038/s41581-018-0078-3. Ligumsky, H. Merenbakh-Lamin, K. Keren-Khadmy, N. Wolf, I. & Rubinek, T. (2022). *The role of α -klotho in human cancer: Molecular and clinical aspects. Oncogene, 41(40), 4487- 4497.*

Rubinstein T.A. Shahmoon S. Zigmund E. Etan T. Merenbakh-Lamin K., Pasmanik-Chor M., Har-Zahav G., Barshack I., Vainer G.W., Skalka N., et al. *Klotho suppresses colorectal cancer through modulation of the unfolded protein response. Oncogene. 2018;38.794–807. doi: 10,1038/s41388-018-0489-4*

6.Sözlü Bildiri

Karaciğer Kanserinin Metabolizmasında Karnitin ve Açıl Karnitin Profillerinin Rolü*İsmail Koyuncu**Tıbbi Biyokimya Bölümü, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye*

Giriş ve Amaç: Hepatoselüler karsinom, gelişmiş ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır ve insidansı ile mortalitesi ülkelere göre değişmektedir. HCC'nin etiolojisinde pek çok faktör rol oynamaktadır ve günümüzde bile tedavisi sınırlıdır. Bu hastalık, hepatosit hücrelerinde kötü huylu dönüşüm ve genetik değişiklikleri içeren ileri seviye bir hastalıktır ve çok aşamalı bir süreci vardır. Ancak, HCC'nin gelişiminde rol oynayan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamadığından, hastalığın seyrini tahmin edecek yol gösterici bir mekanizma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; hepatocellular kanser teşhisi konulmuş bireylerin plazma açıl karnitin profili inceleyerek, tanı ve tedavide kullanılacak yeni biyobelirteçlerin tespit edilesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada, hepatoselüler karsinom teşhisi konmuş hasta ve kontrol grubundan alınan kanlar santrifüj edilip plazma örnekleri alınıp deney gününe kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Deney günü tüm örneklerde açıl karnitin profili LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Verilerin analizi SPSS kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Hepatoselüler karsinomlu (HCC) bireylerin plazmalarındaki açıl karnitin sonuçlarında anlamlı değişim bulundu. LC-MS/MS cihazından elde edilen veriler istatistiksel analiz yapılmıştır. Bu analize göre, C0, C2, C4, C4DC, C5, C6, C6DC, C8, C8_1, C10, C10DC, C12, C14, C14-1, C16, C16-1 ve C18-1-0H değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (* p<0,05,**p<0,001).

Tartışma: Karnitin ve serbest karnitin düzeylerinde belirgin bir istatistiksel azalma tespit edildi. Bu azalma, özellikle C0 (serbest karnitin) ve C2 gibi açıl karnitinlerde genel bir azalma olarak kendini göstermiştir. Karnitin seviyesindeki bu düşüş, kanser metabolizmasında karnitinin önemli bir rol oynadığını ve metabolik ihtiyaçların karşılanmasındaki eksikliğin vücut genelinde karnitin eksikliği ve buna bağlı olarak metabolik dengesizliklerin oluşumuna yol açabileceğini göstermektedir

Anahtar Kelimeler: Açıl Karnitin, LC-MS/MS, Serbest Karnitin, Kanser, Hepatoselüler Karsinomlu (HCC)

Referans:

Oyama, K., Shiota, G., Ito, H., Murawaki, Y., & Kawasaki, H. (2002). Reduction of hepato carcino genesis by ur so deoxycholic acid in rats. Carcinogenesis, 23(5), 885-892. Zhang, Z. M., Zhong, N., Gao, H. Q., Zhang, S. Z., Wei, Y., Xin, H., & Shi, Q. (2006). Inducing apoptosis and upregulation of Bax and Fas ligand expression by allicin in hepatocellular carcinoma in Balb/c nude mice. Chinese medical journal, 119(05), 422-425. de Jong, J. W., & Ferrari, R. (Eds.). (2012). The carnitine system: A new therapeutical approach to cardiovascular diseases (Vol. 162). Springer Science & Business Media. Dokmeci, D. (2005). Oxidative stress, male infertility and the role of carnitines. Folia medica, 47(1), 26-30.

7.Sözlü Bildiri

Genomik Lokus Proteomiks İle Belirlenen Yeni ATP7B Regülatörleri ve Cisplatin Direnci Üzerindeki Etkileri

Neslihan Yüksel¹, Batuhan Altay¹, Ayça Açar¹, Arzu Beste Diler¹, S. Can Özcan¹, Baris Sergi, Nazlı Ozkan², Nurhan Ozlu², Kirill Kiselyov³, Ceyda Acilan Ayhan¹

¹Tıp Fakültesi, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³Biyolojik Bilimler Bölümü, Pittsburgh Üniversitesi, Pittsburgh, Pensilvanya, ABD

Giriş ve Amaç: ATP7B proteini, bir bakır taşıyıcısı olarak görev yapar ve bakırın yanı sıra platin gibi farklı metallerin taşınmasını da sağlayabilir. Bu nedenle, etkili bir kemoterapi ilacı olan cisplatin tedavisi gören hücrelerde, ilacın lizozomlara hapsedilip ardından ekzositoz yoluyla dışarı atılmasıyla ilaç direnci gelişebilir. Artan ATP7B ifadesi, pek çok kanser türüyle ilişkilendirilmiş olup, azalan cisplatin yanıtıyla bağlantılıdır.

Materyal ve Metot: ATP7B geninin ifadesini düzenleyen faktörlerin ve epigenetik modifikasyonların anlaşılması, cisplatin direncinin kırılması için yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Bu amaçla, ATP7B promotör bölgesinde -3000 bp ile +1 bp aralığında bağlanan proteinleri belirlemek için genomik lokus proteomik analizleri yaptık ve dCas9-Apex2 (CASPEX) yöntemini kullandık. ATP7B promotörüne özgü gRNA'ların hedefleme verimliliği kromatin immünopresipitasyonu (ChIP) yöntemiyle doğrulandı. Ardından, biyotinlenmiş proteinler çöktürülerek, ATP7B promotör bölgesinde zenginleşmiş proteinlerin varlığı kütle spektrometrisi ile belirlendi. Bu şekilde anlamlı derecede zenginleşmiş 150'den fazla transkripsiyon faktörü ortaya çıktı. Bunlardan, işlevsel öneme, zenginleşme skoruna ve önceden ilaç direncine karışmış olmalarına dayanarak yaklaşık 50 transkripsiyon faktörü seçildi. Bu seçilen faktörler, hedefli gRNAlar kullanılarak tek tek knockout edildi ve bu transkripsiyon faktörlerinin eksikliğinde ATP7B ifade düzeyleri değerlendirildi. Knockout sonrası ATP7B ifadesini değiştiren adayların fazla anlatımının ATP7B ifadesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için RT-qPCR yapıldı. Bu aşamada da pozitif sonuç veren adaylar ChIP-qPCR analizi yoluyla ek bir taramadan geçirildi.

Sonuçlar: HEK293T ve HUH7 hücre hatlarında yürütülen tarama, TOX4'ün ATP7B gen ifadesinin yeni bir düzenleyicisi olduğunu ortaya koydu. TOX4 aktivitesinin ATP7B promotöründe doğrulanması, lüsiferaz raporlayıcı deneyleri ve ChIP-qPCR deneyleri ile gerçekleştirildi. Buna ek olarak, TOX4 aşırı ifadesi cisplatin direncini artırırken, aşağı regülasyonu hücreleri cisplatin'e karşı duyarlı hale getirdi.

Tartışma: Bu bulgular, ATP7B gen ifadesini düzenleyen mekanizmaları aydınlatarak, kanserlerde ilaç direnci ile mücadelede yeni hedefleri ortaya koymaktadır. Bu transkripsiyon faktörlerini, özellikle TOX4'ü, ATP7B ifadesinin anahtar düzenleyicileri olarak tanımak, gelecekteki yenilikçi kanser tedavi stratejilerinin yolunu açabilecektir.

Anahtar Kelimeler: ATP7B, Proteomiks, Transkripsiyon regülasyonu, Kemorezistans

8.Sözlü Bildiri

Taksan Direncini Aşmak İçin İleri Prostat Kanserinde Zayıflıkları Belirleme: PRMT5 Odaklı Bir Yaklaşım

Ezgi Karyemez^{1}, Buse Cevatemre^{2,3*}, İpek Bulut¹, Hamzah Syed^{2,3}, Ceyda Acilan^{2,3}*

¹*Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye*

²*Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye*

³*Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

** Eşit Katkı*

Giriş: Prostat kanseri (PK), erkeklerde en yaygın görülen kanser türlerinden biridir ve gelişimi, androjen ve androjen reseptörü (AR) ilişkili sinyal iletimine dayanmaktadır. Bu nedenle, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) tercih edilen ilk tedavi seçeneğidir. Zamanla, hastalarda ADT tedavilerine yanıt vermeme sonucunda Kastrasyon Dirençli PK (KD-PK) gelişebilmektedir. Hastalığın bu aşaması, lethal olan metastatik KD-PKa (mKD-PKa) formuna ilerleyebilir ve genel sağkalım süresi ortalama 16-18 ay olan hızlı bir mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Taksan ilaç direncinin altında yatan mekanizmalar çeşitlilik göstermektedir ve bu nedenle, direnci aşmak için yeni hedeflerin belirlenmesi hayati öneme sahiptir.

Yöntemler: Geliştirdiğimiz taksan (Dtx ve Cbz) dirençli KD-PK hücrelerinde, ilaç direncini geri çevirme potansiyelleri değerlendirilmek üzere, 150 epigenetik hedefli molekül içeren 'Epigenetik İlaç Kütüphanesi' kullanılmıştır. Analizler sonucunda, PRMT5 (Protein Arjinin Metiltransferaz 5) inhibitörü (HLCL61), taksan direncini geri çeviren epigenetik ilaç olarak belirlenmiştir. Bulgularımızı valide etmek amacıyla farklı PRMT5 inhibitörlerinin taksan direncini geri çevirmedeki etkinlikleri canlılık testleri (SRB ve klonojenik) ile değerlendirilmiştir. PRMT5 inhibisyonunun yarattığı hücre-içi etkiler histon ekstraksiyonu, Western blot ve Rt-qPCR yöntemleriyle belirlenmiştir. Ayrıca, dirençli hücrelerde PRMT5'i genomik baskılayarak (shRNA) fenotipik analizler gerçekleştirilmiştir.

Sonuçlar: Fonksiyonel deneyler (SRB ve klonojenik) dirençli hücrelerde PRMT5i'lerinin taksan duyarlılığı kazandırdığını göstermiştir. Gsea analizinde siPRMT5 baskılanması sonucu MYC hedefinde düşüşün de görülmesiyle, dirençli hücrelerde PRMT5'in genomik inhibisyonu (shRNA) sonucunda MYC ve ABCB1 ifadesinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. PRMT5'in farmakolojik inhibisyonu, Calcein akış testi sonuçlarına göre ABCB1 fonksiyonunu azaltarak PRMT5'in aktif dışarı atım ile ilişkili mekanizmalardaki rolünü göstermiştir; aynı zamanda bu inhibisyon sDMA seviyelerinde azalmaya neden olmuştur.

Tartışma: PRMT5 inhibisyonunun, MYC gen ifadesi üzerindeki etkisi, PRMT5'in taksan direncinde MYC sinyal yolları aracılığıyla rol aldığını göstermektedir. PRMT5'in farmakolojik inhibisyonu sonucunda sDMA'in azaldığının gözlemlenmesi PRMT5'in hücre içi argininin biyokimyasal işlevlerinde değişikliklerde rol aldığını işaret etmektedir. Dolayısıyla, PRMT5 inhibitörlerinin kombinasyon tedavilerinde kullanılması ve taksan direncinin aşılması için potansiyel bir strateji sunmaktadır. Ancak, PRMT5 inhibitörlerinin klinik uygulamaları ve güvenilirliği hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: PRMT5, Kemoterapi, İlaç direnci, Taksan

9.Sözlü Bildiri

Kolesterol Biyogenezi, Endokrin Tedavisine Dirençli Kanserlerin Tedavisi İçin PTEN'e Bağımlı Eyleme Geçirilebilir Bir Yol Ağıdır*Onur Çizmeciođlu¹**¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen Fakültesi, İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye*

Giriş ve Amaç:PTEN ve PIK3CA mutasyonları prostat, meme, kolorektal ve endometriyal kanserlerde en sık görülen fosfotidilinozitol 3-kinaz (PI3K) yolağı değişiklikleridir. p110 β , PTEN kaybı üzerine öne çıkan PI3K izoformu haline gelir. Bu çalışmada, PTEN yokluğunda PI3K bağımlılığının moleküler mekanizmalarını anlamayı amaçladık.

Materyal ve Metot:Çevrimiçi biyoinformatik araçları kullanarak, anormal PI3K aktivasyonu ile halka açık iki mikrodizi veri kümesini inceledik. LNCAP, C4-2 ve PC3 prostat kanseri hatlarında PTEN yeniden ifadesinin etkilerini gen ifadesi ve metabolomik kütle spektrometri tabanlı yaklaşımlarla anlamaya çalıştık.

Sonuçlar:Kolesterol biyogenezinin hız sınırlayıcı enzimi olan SQLE ifadesinin, p110 β -hiperaktif veya PTEN eksikliği olan fare prostat tümörlerinde önemli ölçüde arttığını bulduk. PTEN yeniden ekspresyonunun, PTEN eksikliği olan prostat kanseri hücrelerinde SQLE protein seviyelerini azalttığını tespit ettik. Hedefe yönelik metabolomik kütle spektrometri analizleri ile PTEN'in yeniden ekspresyonu üzerine serbest kolesterolün yanı sıra kolesterol ester seviyelerinde azalma belirledik. Özellikle, PTEN-noksan prostat ve meme kanseri hücre hatlarının, kolesterol sentez inhibisyonuna yönelik farmakolojik müdahaleye, doğal fenotip PTEN içeren kanser hücrelerine göre daha duyarlı olduğunu tespit ettik. Steroid hormonları yapısal öncüler olarak sterollerini kullandığından, kolesterol biyosentezinin PTEN-noksan kastrasyona dirençli prostat kanseri hücrelerinde anti-hormon tedavisini artıran metabolik bir zafiyet teşkil edip etmediğini araştırdık.Kolesterol biyosentezinin ve androjen reseptörünün birlikte inhibisyonunun hücre büyümesinde sinerjistik bir inhibisyona yol açtığını 2D ve 3D benzeri hücresel modellerde tespit ettik.

Tartışma:Kanser nüksünün üstesinden gelmek için, rasyonel kombinasyonel tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Verilerimize göre, hormon reseptörü sinyal ekseni ile birlikte, SQLE gibi kolesterol sentez yolunun bileşenlerini hedeflemenin, anti-hormon tedavisine dirençli prostat ve meme kanserlerinin tedavisinde ilgi çekici bir hedef olabileceğini düşünürüz.

Anahtar kelimeler: PTEN noksan kanserler, hedefli metabolomiks, kolesterol biyogenezi, SQLE

10.Sözlü Bildiri

Glutamik asit-Demir Oksit Nanopartiküllerinin Sisplatin İlacı ile Sentezi, Karakterizasyonu ve Potansiyel Antikanser Etkileri

Şeydanur Elmas¹ Ufuk Atmaca², Buket Bakan^{1}*

¹*Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Fen Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye*

²*Kimya Bölümü, Fen Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye*

Giriş ve Amaç: Kontrollü ilaç taşınım sistemlerinde nanopartiküllerin kullanılması, daha etkin bir tedavi imkânı sunmaktadır. Bu amaçla kullanılan partiküllerden biri olan Demir Oksit nanopartikülleri (Fe_3O_4 NP), sahip oldukları metalik özellikleriyle terapötik olarak geniş kullanım alanına sahiptir. Çalışmada, Fe_3O_4 NP'lere daha fazla ilacın bağlanmasına olanak tanımak amacıyla, glutamik asit ile yüzey modifikasyon sonrasında kemoterapik ilaçlardan biri olan Sisplatin ile konjugasyonu yapılarak A549 (akciğer kanser hücresi) üzerinde etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada, glutamik asit ile Fe_3O_4 NP'lerinin yüzey modifikasyonu yapılmış olup, sisplatin (Cis) ilacı ile sentez işlemi gerçekleştirilmiştir [1,2]. Sentez ürününün karakterizasyonu ve ilaç varlığı, ICP-MS, ZETA boyut analizi, FTIR ve UV-VIS spektroskopisi gibi teknikler ile analiz edilmiştir. Tek başına Cis, Fe_3O_4 ve Glu- Fe_3O_4 -Cis nanopartiküllerinin A549 hücre hattında geniş doz aralığında (6,25-500 $\mu g/ml$) 24 saat maruziyet sonrasında antikanser etkinlikleri test edilmiştir.

Sonuçlar: Glu- Fe_3O_4 -Cis nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyon analiz verileri ile desteklenmiştir. Yapılan ZETA boyut analiz sonucunda, Glu- Fe_3O_4 -Cis NP'lerin $\pm 139,3nm$ boyutunda olduğu, FTIR spektroskopide yapıdaki spesifik piklerin varlığı görülmüştür. Antikanser aktivite test sonucunda, Glu- Fe_3O_4 -Cis NP'lerin, tek başına sisplatin ve Fe_3O_4 NP'lere kıyasla A549 hücre hattında hücre canlılığını doza bağlı olarak ciddi oranda azalttığı gözlenmiştir.

Tartışma: Yapılan çalışmalarda Fe_3O_4 NP'lerin birçok kimyasal ile yüzey modifikasyonları yapılmakta olup, metalik özelliklerinin olması sebebiyle farklı kanser ilaçları ile etkinlikleri yoğun olarak araştırılmaktadır [3,4]. Çalışmamızda glutamik asit, birçok avantaja sahip olmasıyla yüzey modifikasyon aracı olarak kullanılmış ve daha fazla ilacın bağlanmasına olanak sağlayarak, elde edilen ilaç yüklü NP'lerin önemli bir antikanser etkiye sahip olmasında rolü olduğu görülmekte ve ilerleyen aşamalarda *in vivo* çalışmalar ile etkinliklerinin araştırılması planlanmaktadır

Anahtar kelimeler: Demir oksit nanopartikülleri, cisplatin, ilaç taşınım sistemleri

Referans:

Mirhadi, E., Gheybi, F., Mahmoudi, N., Hemmati, M., Soleymanian, F., Ghasemi, A., ... & Alavizadeh, S. H. (2022). Amino acid coordination complex mediates cisplatin entrapment within PEGylated liposome: An implication in colorectal cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 623, 121946.

Mallakpour, S., & Khadem, E. (2015). Studies of Surface Functional Modification of $\alpha-Al_2O_3$ Nanoparticles Using Organic Chain Dicarboxylic Acid Containing Trimellitylimido-Amino Acid-Based Diacids Via Post Modification Method. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 45(12), 1773-1779.

Dutta, B., Nema, A., Shetake, N. G., Gupta, J., Barick, K. C., Lawande, M. A., ... & Hassan, P. A. (2020). Glutamic acid-coated Fe_3O_4 nanoparticles for tumor-targeted imaging and therapeutics. *Materials Science and Engineering: C*, 112, 110915.

Turiel-Fernández, D., Gutiérrez-Romero, L., Corte-Rodríguez, M., Bettmer, J., & Montes-Bayón, M. (2021). Ultrasmall iron oxide nanoparticles cisplatin (IV) prodrug nanoconjugate: ICP-MS based strategies to evaluate the formation and drug delivery capabilities in single cells. *Analytica Chimica Acta*, 1159, 338356.

11.Sözlü Bildiri

Timokinon-Oksim'in Kolorektal Kanser Üzerindeki İn Vitro Etkisinin Araştırılması

Zeynep İnce^{1,2}, Kübra Bozali^{1,3}, Beyza Nur Özkan^{1,3}, Eray Metin Güler^{1,4}

¹Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hamidiye Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

²Biyomühendislik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Bursa Teknik Üniversitesi, Bursa, Türkiye

³ Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

⁴ Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanser terimi, rektum veya kolonun iç yüzeyinde başlayan bir tümör veya doku büyümesini ifade eder. Bu kanser türü yavaş gelişir ve başlangıçta bir polip olarak adlandırılan anormal bir büyüme olarak ortaya çıkar. Timokinon, çörek otu (*Nigella sativa*) uçucu yağının temel biyoaktif bileşenidir. Oksim bileşiklerinin ise birçok hastalık için terapötik kullanımları araştırılmaktadır. Çalışmadaki amacımız yeni sentezlenen timokinon oksimin sitotoksik, genotoksik, apoptotik özelliklerini insan kolorektal kanser ve sağlıklı kolon hücrelerindeki etkilerini incelemektir.

Materyal ve Metot: Timokinon, kimyasal sentez yoluyla oksim formuna dönüştürülmüştür ve ¹HNMR analizi ile Timokinon-Oksim'in yapısı belirlenmiştir. Çalışmamızda insan kolorektal kanser (LoVo) ve sağlıklı kolon (CCD-18Co) hücre hatları kullanıldı. Sitotoksisite testi için fotometrik bir yöntem olan 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür (MTT) yöntemi kullanılırken hücre içi reaktif oksijen türlerini (iROT) ölçmek için ise florometrik yöntem kullanılmıştır. Her iki ölçümde de aynı dozlarda (5-500 µM) çalışılmıştır ve minimum yarı-inhibisyon konsantrasyonları (IC₅₀) belirlenmiştir. Timokinon-Oksim'in LoVo ve CCD-18Co hücrelerinin apoptotik etkileri akridin turuncusu/etidyum bromür (AT/EB) çift boyası, genotoksik etkileri alkalen tekli hücre elektroforez yöntemi (*Comet Assay*) kullanılarak analiz edilmiştir.

Sonuçlar: LoVo ve CCD-18Co hücre hattında Timokinon-Oksim'in artan dozlarında hücre canlılığı ve iROT düzeylerinde doza bağımlı istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. ($p<0,01$). Hücrelerde doza bağımlı bir şekilde apoptozun arttığı ($p<0,01$), kanser hücrelerindeki apoptoz oranının sağlıklı hücrelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Timokinon-oksım'in artan dozlarında DNA hasarı istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0,001$).

Tartışma: Çalışmamızdan elde edilen verilere göre Timokinon-Oksim'in sitotoksisite, genotoksisite ve apoptozu; sağlıklı hücrelere göre daha fazla indükleyebildiği görülmüştür. Hayvan deneyleri ile çalışma desteklenip kanser tedavisinde bir alternatif olarak kullanılabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: antikanser, apoptoz, kolorektal kanser, oksim, timokinon

12.Sözlü Bildiri

Palladyum Bileşiğinin Anti Kanser Etkisinin Kolon Kanseri Hücre Hatlarında Araştırılması

Merve Kayıř¹, Gizem Bulut², Zelal Adıgüzel¹, Engin Ulukaya^{2,3}

¹*Koç Üniversitesi Hastanesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

²*Moleküler Kanser Araştırma Merkezi (İSÜMKAM), İstinye Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

³*Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, İstinye Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

Giriş:Kolon kanseri, dünya çapında en yaygın görülen üçüncü kanser türüdür. Tedavi sürecinde ve sonrasında karşılaşılan en önemli sorunlardan biri kanser hücrelerinin ilaçlara karşı direnç kazanmalarındır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bazı metal bileşiklerin umut verici etkilerinden dolayı tedavide ilaç adayı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kolon kanseri üzerinde yapılan araştırmalar apoptozun genellikle bir hayatta kalma mekanizması olarak rol aldığını göstermektedir.

Materyal-Metod:Bu nedenle bu çalışmada, Palladyum (II) bileşiğinin [[Pd(bpma)(barb)]Cl.H₂O] insan kolon kanseri hücre hatları (HCT-15, HCT-116 ve HT-29) üzerinde anti kanser ve sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Pd (II) bileşiğinin hücre canlılığı üzerine olan etkileri MTT canlılık testi ile belirlenmiştir. Bileşiğın sebep olduğu hücre ölümü mekanizmasının belirlenmesi amacıyla akım sitometri yöntemi kullanılarak oksidatif stres, DNA hasarı, otofaji, annexin V yolakları incelenmiştir. Hücrelerde apoptozun gerçekteştiği Hoechst 33342/Annexin- V/Propidyum İyodür boyama yöntemi ile floresan mikroskopta gösterilmiştir. Son olarak tüm bu yolaklarla ilişkilendirilen toplamda 82 adet genin genin ekspresyon seviyesi RT-qPCR metodu ile araştırılmıştır. Ekspresyon seviyesinin anlamlı olduğu düşünölen bazı ilgili genlere ait proteinlerin ekspresyon seviyelerinin gösterimi için western blot yöntemi kullanılmıştır.

Sonuç-Tartışma:Sonuç olarak Pd (II) bileşiğinin HCT-15 kolon kanseri hücre hattında sitotoksik aktiviteyi artırarak apoptoza neden olduğu bulunmuştur. Pd (II) bileşiğinin yeni umut verici bir tedavi seçeneği olarak anti kanser ilaç adayı olarak kullanılabilceği öngörüsüyle ileri in vivo deneylerin yapılmasının hem klinik anlamda hemde ileride yapılacak yeni kanser araştırması çalışmalarında yol gösterici olacağı düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, Apoptoz, Palladyum (II) bileşiği

13.Sözlü Bildiri

Whey Proteinin Over Kanser Hücrelerinde Antikanser Ve Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi

İlhan Sabancılar¹, Murat Yolcu², Elif Sumer³, Helin Mercan³

¹Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bitlis Eren Üniversitesi, Bitlis, Türkiye

²Eczacılık Temel Bilimleri Bölümü, Eczacılık Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, Türkiye

³Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bitlis Eren Üniversitesi, Bitlis, Türkiye

Giriş ve Amaç: Ovcar-3 hücre hattı, özellikle over kanserinin patogenezi, tedavisi ve ilaç keşfi üzerine çalışmalarda kullanılır. Bizde çalışmamızda, Sitotoksikite yöntemlerinden olan MTT ile Whey (Peynir altı suyu proteini) proteinin Ovcar-3 (Over kanseri) üzerindeki antikanser ve Total Antioksidan aktivitesini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışma Bitlis Eren Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Temel Bilimler Hücre kültürü laboratuvarında çalışıldı. Manda sütündeki yağı arındırmak amacıyla 4000g'de 30 dakika 15°C'de santrifüj edildi. 1M NaOH ilave edilerek pH:7,6'ya ayarlandı. Ardından 4000g'de 30 dakika 15°C'de santrifüj edilerek süpernatandan peynir altı suyu proteini elde edildi. Whey proteini 96 saatlik liyofilizasyon işlemi sonrasında tamamıyla toz haline getirildi. SDS-PAGE (sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforez) elektroforez işlemi ile whey proteini belirlendi. Ovcar-3 hücreler pasajlanarak çoğaltıldı. Çalışmamızda, hücre canlılık analizlerinden biri olan MTT testi tercih edildi.

Sonuçlar: 24 ve 48 saatler olmak üzere Negatif kontrol grubu NT ile birlikte 8 farklı konsantrasyonda (6.24 ug/ml, 3.12 ug/ml, 1.56 ug/ml, 0.78 ug/ml, 0.39 ug/ml, 0.195 ug/ml ve 0.975 ug/ml) pozitif kontrol olarak DMSO uygulandı. En yüksek konsantrasyon olan 6.24 ug/ml 24. Saatte yaklaşık %18.54 ve 48. Saatte yaklaşık %41.12 Ovcar-3 hücreye sitotoksik etki gösterdiğini GraphPad istatistik programıyla belirledik. Manda sütü ile whey proteini arasında anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,871$, $p=0,023$) analiz edildi.

Tartışma: Peyniraltı suyu proteinlerinin söz konusu biyolojik rolleri son yıllarda yapılmış bir çok hayvan denemeleri ve in vitro çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. Laboratuvar hayvanları ve in vitro çalışmalar peyniraltı suyu proteinlerinin sağlığa diğer yararları kadar antikarsinojenik ve hipokolestrolemik etkilerinin de var olduğunu göstermektedirler. Bizi çalışmamızda whey proteinin Ovcar-3 kanser hücrelerinde antikarsinojenik etki göstererek yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Whey proteini, Ovcar-3, Total antioksidan aktivite ve antikarsinojen

14.Sözlü Bildiri

Kordomada SOD1 ve SOD2 Süperoksit Dismutazların Oksidatif Stres Durumunda Rolü

Didem Tecimel^{1,2}, Didem Seven², Utku Özbey^{1,2}, Nehir Kızıllısoley¹, Emrah Nikerel¹, Altay Burak Dalan², Uğur Türe³, Omer Faruk Bayrak²

¹*Yeditepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

³*Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Giriş ve Amaç: Kordoma, embriyonik notokord kalıntılarında köken aldığı düşünölen nadir bir kemik tümördür. Reaktif oksijen türleri (ROS), homeostaziyi korumak için hücre içi bir antioksidan sistemi tarafından kontrol edilir. Reaktif oksijen türlerinin kontrol mekanizmalarında meydana gelen düzensizlikler kanser gibi patolojik durumların gelişmesine yol açar. Birçok çalışmada, kanser hücrelerinde pro- tümörojenik sinyalleme başlatan yüksek ROS seviyeleri tanımlanmıştır. Daha yüksek dozlarda ROS seviyelerinin ise oksidatif stresin neden olduğu hücre ölümü ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Elde edilen bu veriler kanser tedavileri için bir hedef olarak ROS düzenlemesinin potansiyelini vurgulamaktadır. Henüz onaylanmış bir tedavisi bulunmayan kordoma ile ROS mekanizması arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşturulması, kordoma için yeni tedavi hedeflerinin keşfedilmesinde umut verici bir gelişme olarak görölmektedir. Bu çalışmada, kordoma hücrelerinde ROS mekanizmasının süperoksit dismutazlar aracılığı ile hedeflenerek potansiyel terapötik etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: GSE56183 ve PRJNA391130 veri setleri kullanılarak kordomada oksidatif stres ile ilişkili genler belirlenmiştir. Kordoma hücrelerinde SOD1 ve SOD2 genlerinin susuturulması için hedefli siRNA'lar kullanılmıştır. SOD2 ve SOD1&SOD2 kombine susturma koşullarında kordoma hücrelerinin ROS seviyelerinin tespiti için H2DCFDA, mitokondriyal membran potansiyelinin değerlendirilmesi için Rhodamine, apoptoz miktar tayini için ise Anneksin V/PI boyaması kullanılarak hücre akış sitometrisinde analiz edilmiştir.

Sonuçlar: Kordoma hücre hatlarında bazal reaktif oksijen türlerinin ve mitokondriyal membran potansiyelinin arttığı tespit edilmiştir. Transkriptom analizi sonucunda, kordoma ile ilişkilendirilen oksidatif stres genlerinden, süperoksit dismutazlar, SOD1 ve SOD2'nin kordoma hastalarında artmış seviyelerde bulunduğu belirlenmiştir. Kordoma hücrelerinde, SOD2'nin ve SOD2&SOD1'in kombine susturulmasının, ROS seviyelerini ve mitokondriyal membran potansiyelini arttırdığı ve buna bağlı olarak apoptozu indüklediği tespit edilmiştir.

Tartışma: ROS düzenlemesindeki dengesizliklerin kordoma patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Elde edilen veriler, SOD1 ve SOD2 genlerinin kordomada ROS seviyelerini modüle eden anahtar enzimler olabileceğini göstermektedir. SOD1 ve SOD2 aktivitesinin inhibe edilmesi potansiyel bir terapötik hedef sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kordoma, Reaktif Oksijen Türleri, Süperoksit Dismutaz, Oksidatif Stres

15.Sözlü Bildiri

Potansiyel Terapötik Bir Ajan Olarak Karvakrolün Glioblastoma Üzerindeki Antikanser Etkileri

Beyza Nur Özkan^{1,2}, Eray Metin Güler^{1,3}

¹ *Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hamidiye Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

² *Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

³ *Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul, Türkiye*

Giriş ve Amaç: Glioblastoma (GBM), merkezi sinir sistemi kaynaklı birincil insan beyin tümörlerinin en yaygın ve agresif türüdür. Hızla çoğalma ve göç etme yeteneğiyle karakterize edilmektedir. Karvakrol, aromatik bitkilerde bol miktarda bulunan farklı biyolojik ve farmakolojik özellikler gösteren monoterpenoid fenoldür. Cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi gibi farklı tedavi yöntemlerine rağmen hastalığın prognozu oldukça kötüdür. Çalışmamızda, GBM’de karvakrolün terapötik etkisini rutin tedavide kullanılan monoclonal antikorla kıyaslayarak analiz etmeyi amaçlamaktayız.

Materyal ve Metot: Karvakrolün insan glioblastoma (U-87 MG) hücre hattı üzerindeki terapötik etkinliğini gösterilebilmesi için hücreler farklı konsantrasyonlarda karvakrol (0– 600 µM) ile 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Pozitif kontrol olarak rutinde kullanılan monoclonal antikor kullanılmıştır. İnkübasyonun ardından 3-[4,5-dimetiltiyazol-2-yl]-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testiyle fotometrik olarak hücre canlılığı, 2',7'-diklorofloresin diasetat (H₂DCF-DA) floresan probu ile florometrik olarak hücre içi reaktif oksijen türleri (iROT) seviyeleri belirlenmiştir. Canlılık testi ile hesaplanan IC₅₀ konsantrasyonunun altındaki konsantrasyonlarının apoptotik etkisi akridin turuncusu/etidyum bromür (AT/EB) çift boyasıyla gösterilmiştir. Ayrıca karvakrolün hücre göçü üzerindeki etkisi CytoSelect™ aparatı ile oluşturulan hücre göçü testiyle, koloni oluşturma potansiyeli üzerindeki etkisi ise soft agar testiyle analiz edilmiştir.

Sonuçlar: U-87 MG hücrelerinde, karvakrolün farklı konsantrasyonlarıyla 24 saat inkübasyonu birlikte konsantrasyona bağlı olarak sitotoksitesi ve iROT artmış, apoptoz indüklenmiştir ($p<0,01$). Ayrıca karvakrol ile U-87 MG hücrelerinin, konsantrasyondaki artışa bağlı olarak hücre göçü ve koloni oluşturma potansiyelinin azaldığı saptanmıştır ($p<0,01$).

Tartışma: Bu çalışma, karvakrolün GBM üzerinde antikanser etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Karvakrolün GBM tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilebileceğini ancak bunun için daha fazla *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: antikanser, apoptoz, glioblastoma, karvakrol, sitotoksitesite

16.Sözlü Bildiri

Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Hücrelerinde Karvakrol'ün Anti-Tümörijenik Rolünün Araştırılması

Zeynep Akpınar¹, Ergin Turantepe¹, Nilgün Gürbüz¹

¹Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta, Türkiye

Giriş ve Amaç: Pankreas kanseri, tanısının geç ve tedavisinin oldukça sınırlı olması sebebiyle en yüksek ölüm oranına sahip kanserlerin başında gelmektedir. Pankreas kanseri hastaları için semptomların giderilmesi, hayatta kalma oranının artırılması ve hastalığın seyrinin değiştirilmesi açısından çoğu zaman mevcut tedavi yöntemleri yetersiz kaldığından günümüzde ivedilikle etkin yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç bulunmaktadır. Antioksidan, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliği ile bilinen Karvakrol (5-izopropil-2-metilfenol), başta kekik (*Thymus vulgaris*) bitkisinde olmak üzere, doğal olarak oluşan bir uçucu yağdır (1, 2, 3, 4).

Materyal ve Metot: Karvakrolün, Panc-1 hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisi MTS deneyi ile tespit edilmiş olup sonuçlar, HPDE (insan pankreas epitel hücre dizisi) hücresindeki veriler ile kıyaslanarak değerlendirildi. MTS deneyine göre seçilen doz ve süresinde, Siklin D1 ile otofaji mediyatörlerinden Beklin-1 ve ATG16L1 üzerindeki etkileri, RT-PCR analizi ile gen düzeyinde gösterildi. Ayrıca, yara iyileşmesi deneyi ile karvakrolün, Panc-1 hücresinin migrasyon potansiyeline olan etkisi de incelendi.

Sonuçlar: HPDE'e kıyasla 24 ve 48 saat süresince 300 nM ve 400 nM dozlarda karvakrolün, Panc-1 hücrelerinin proliferasyonunu; yine bu dozlarda Siklin D1'in mRNA ekspresyonunu azaltarak hücre döngüsünü, ATG16L1 ve Beklin-1 mRNA ekspresyonlarındaki azalma ile, otofajiyi inhibe ettiği gözlenmiştir. Ayrıca karvakrolün, Panc-1 hücrelerin migrasyonunu da baskıladığı saptanmıştır.

Tartışma: Çalışmamız, Panc-1 hücrelerinde karvakrolün, anti-proliferatif ve anti-metastatik yönde etkiye sahip olduğuna dair güçlü ön veriler sunmuştur. Bu sonuçlarımızdan yola çıkarak daha ileri, mekanistik düzeyde analizler ile karvakrolün pankreas kanseri tedavisi için doğal bir yaklaşım olabileceğine kuvvetle inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Pankreatik Duktal Adenokarsinoma, Karvakrol, Hücre proliferasyonu, Otofaji, Metastaz

Referanslar:

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J. Clin., 2015;65:5-29. Gurbuz N, Kahraman N, Sonmez HE, Mokhlis HA, Kosar PA, Ozpolat B. miRNA-193b-5p Suppresses Pancreatic Cancer Cell Proliferation, Invasion, Epithelial Mesenchymal Transition, and Tumor Growth by Inhibiting eEF2K. Anticancer Agents Med Chem., 2022;22(14):2607-2618. Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, Vahedian-Azimi A. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The lancet Gastroenterology & Hepatology, 2019;4(12):934-947. Mączka, Wanda, et al. "Carvacrol—a natural phenolic compound with antimicrobial properties." Antibiotics 12.5 (2023): 824.

17.Sözlü Bildiri

Hepatosellüler Karsinomlu Hastalarda Plazma Serbest Amino Asitlerinin LC-MS/MS Yöntemiyle İncelenmesi

Özgür Yüksekdağ¹, İsmail Koyuncu¹, Sedat, Yavuz¹, Kadir Eği², Muhammed Yusuf Çakmak¹, Murat Tiken¹, Mehmet Burak Coşkun³

¹Tıbbi Biyokimya Bölümü, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye

²Diyaliz Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, Türkiye

³Perfüzyonist, Kardiyovasküler Cerrahi Birimi, Ordu Devlet Hastanesi, Şanlıurfa, Türkiye

Giriş ve Amaç: Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğer kanserinin en yaygın ve ölümcül türlerinden biridir. Dünya genelinde HCC vakalarının artmasıyla, hastalığın patogenezi ve etkili tanı yöntemleri üzerine araştırmalar devam etmektedir. HCC'nin patogenezi hala tam olarak anlaşılammıştır ve bu nedenle erken tanı ve biyobelirteçlerin keşfi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada; hepatocellular kanser teşhisi konulmuş bireylerin plazma serbest aminoasit profili inceleyerek, tanı ve tedavide kullanılacak yeni biyobelirteçlerin tespit edilesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmada, hepatoselüler karsinom teşhisi konmuş 40 hasta ile sağlıklı 40 bireyden alınan plazma örneklerinde bulunan 14 farklı serbest amino asidin profili LC-MS/MS yöntemiyle incelendi. Verilerin analizi SPSS kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Hepatoselüler karsinomlu (HCC) bireylerin plazmalarındaki serbest aminoasitlerde anlamlı değişim bulundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre, hepatosellüler karsinom olan 40 hasta ve sağlıklı 40 bireyden alınan plazma örneklerinde 14 serbest aminoasit incelenmiştir, Methyl-Glutaryl aminoasidi hariç diğer amino asitlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde gözlemlenmiştir.

Tartışma: Son zamanlarda kanser hastalarında serbest aminoasit profil araştırmaları daha da önemli olmakta ve bu hastalarda aminoasit profillerinde ciddi değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Serbest aminoasit profillerindeki bu değişimler kanserin oluşum mekanizmasını net olarak açıklamasa dahi kanserin etiyolojisi ve patogenezi için ilham verici bir biyolojik belirteç olarak değerlendirilebilirler.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler Karsinomlu (HCC), Amino Asit, LC-MS/MS, Karaciğer Kanseri, Kanser

Referans:

Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., Alam, N., Alemayohu, M. A., Allen, C., & Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. (2017). The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA oncology*, 3(12), 1683-1691.

Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J. L., & Vilgrain, V. (2018). EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 69(1), 182-236.

Proenza, A. M., Oliver, J., Palou, A., & Roca, P. (2003). Breast and lung cancer are associated with a decrease in blood cell amino acid content. *The Journal of nutritional biochemistry*, 14(3), 133-138.

Vissers, Y. L., Dejong, C. H., Luiking, Y. C., Fearon, K. C., von Meyenfeldt, M. F., & Deutz, N. E. (2005). Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency?. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5), 1142-1146.

Gu, Y., Chen, T., Fu, S., Sun, X., Wang, L., Wang, J., & Wang, M. (2015). Perioperative dynamics and significance of amino acid profiles in patients with cancer. *Journal of translational medicine*, 13(1), 1-14.

18.Sözlü Bildiri

Şeffaflaştırma Yöntemlerinin Eksozom DeneYlerinde Kullanılması

Nadin BEDİKYAN¹, Zehal ADIGÜZEL^{1,2}, Emel SOKULLU^{1,3}

¹ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Merkezi, İstanbul, Türkiye.

²Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Merkezi, İstanbul, Türkiye.

³ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Koç Üniversitesi

Translasyonel Tıp Merkezi, İstanbul, Türkiye.Şeffaflaştırması, farelerin vücut dokularının şeffaf hale getirilerek, iç organların veya hücrelerin daha kolay görülebilmesini sağlayan bir tekniktir. Bu teknik, farelerdeki biyolojik süreçleri, hücre etkileşimlerini veya organ gelişimini daha ayrıntılı olarak incelemek için kullanılır. Bu tekniklerin kendi içinde; kullanım amaçları, uygulama alanları ve işlem süreçlerindeki detaylar gibi birkaç farklılık içerir.

Şeffaflaştırma tekniklerinde birçok partikül kullanılabilir. İlaç taşıyıcı sistem olarak eksozomlar çalışmalara dahil edilebilir. Eksozomlar, hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan küçük, zarla çevrili veziküller olarak tanımlanmaktadır. Bu yapılar, hücresel sinyal iletimi, protein ve nükleik asit taşınımı gibi çeşitli biyolojik süreçlerde kritik bir rol oynamaktadır.

Bu çalışmada, farelerde kanser modeli oluşturulması için yaygın olarak kullanılan DISCO yönteminin, ilaç taşıyıcı eksozomların kanser hücrelerine etkisini değerlendirmek için nasıl uygulandığı incelenmektedir. İlaç taşıyıcı eksozomlar, kanser hücrelerine hedefli ve etkili bir şekilde teslim edilip, kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etmekte nasıl bir rol oynayacağı izlenebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, ilaç taşıyıcı eksozomların kanser tedavisinde potansiyel bir strateji olarak kullanılmasını desteklemektedir. DISCO yönteminin, eksozomların kanser hücrelerine etkili bir şekilde teslimatını sağlamak için etkili bir yöntem olduğu düşünülebilir. Bu bulgular, ilaç taşıyıcı eksozomların kanser tedavisindeki potansiyelini daha iyi anlamamıza ve bu alandaki ilerlemeleri yönlendirmemize yardımcı olabilir.

19.Sözlü Bildiri

Akciğer Kanserinde Taksan Direncini Kırarak: Mekanizmaları ve Ötesi

Arda Isıklar¹, Buse Cevatemre^{2,3}, Ceyda Açılan Ayhan^{2,3}

¹*Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye*

²*Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye*

³*Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

Giriş:Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanseri vakalarının en yaygın tipi olup, cerrahi müdahale ve kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Ancak, akciğer metastazı evresinde cerrahi müdahale mümkün olmayabilir ve bu durumda genellikle en uygun tedavi seçeneği kemoterapidir. Hastalar kemoterapiye başlangıçta iyi yanıt verse de belirli bir süre sonra kemoterapi direnci gelişebilmektedir. Bu direncin altında yatan pek çok sebep olmakla birlikte, temel nedenlerden biri epigenetik değişikliklerdir. Bu nedenle, kemoterapi direncinin mekanizmasını belirlemek büyük önem taşımaktadır. Projemizde paklitaksel (Pac) dirençli KHDAK hücrelerinde meydana gelen moleküler değişiklikleri incelemek ve bu direnci aşmak için kritik rol oynayan epigenetik faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Materyal ve Metot:Bu amaçla, iki farklı akciğer hücre hattında (A549 ve H460) paklitaksel direnci oluşturulmuştur. Dirençli hücreler, doz artırımı yöntemiyle elde edilmiş ve ilaç cevabı canlılık deneyleri (SRB ve koloni oluşturma) ile test edilmiştir. Direnç geliştirmiş hücreler (A549-PacR ve H460-PacR) ek parametreler açısından karakterize edilmiştir.

Sonuç:Adezyon kapasitesi açısından değerlendirildiğinde, PacR hücrelerin parental hücrelere kıyasla daha az adeziv bulunmuştur. Hücre bölünme süreleri açısından ise, PacR hücrelerin proliferasyon hızının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Direnç fenotipinin gelişiminde rol oynayan moleküler olayları incelemek amacıyla, H460 ve H460-PacR hücreleri üzerinde RNA-dizileme analizleri ve direnç kırma rol oynayan epigenetik düzenleyicileri belirlemek amacıyla, 150'den fazla epigenetik düzenleyiciyi hedefleyen bir epi-ilaç kütüphanesi taramaları yapılmıştır.

Tartışma:Pac dirençli KHDAK hücrelerinde direnç gelişiminde meydana gelen moleküler ve epigenetik değişiklikler yapılan epi-ilaç kütüphanesi taraması ve RNA-dizileme analizleri ile ortaya çıkarılıp araştırmamızın geleceği için büyük bir önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; Kemoterapi direnci; Epigenetik değişiklikler; Paklitaksel

1.Kısa Konuşma

Nekroptotik Hücre Ölümü Ve Kanser*Esra Bozgeyik**Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman, Türkiye*

Nekroptoz, sinyal yolları tarafından uyarılan yeni tanımlanmış bir programlı hücre ölümü türüdür. Hücre ölümü morfolojisi olarak nekroza, bir uyarı yolağının bulunması nedeniyle de apoptoza benzediği için “nekroptoz” olarak adlandırılmıştır. Nekroptoz, hücre yırtılması, morfolojik olarak plazma zarının kaybı ve organellerin (özellikle mitokondri) şişmesi ile karakterizedir. Bununla birlikte, programlanmış hücre ölümünün bir formu olan nekroptozun ve upstream moleküler sinyal yollarının tıpkı apoptozda olduğu gibi sıkı kontrol altında olduğu bildirilmiştir. Normal doku homeostazını korumak için nekroptoz sıkı bir şekilde düzenlenmiştir ve nekroptozun düzensizliği çeşitli inflamatuvar, bulaşıcı ve dejeneratif hastalıkların gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. Nekroptoz, tümör nekroz faktörü (TNF) süper ailesi, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) veya interferon reseptörleri ailesi gibi ölüm reseptörlerinin aktivasyonu ile başlayabilmektedir. Serin/treonin kinazlar, receptor-interacting protein kinase 1 (RIPK1), receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) ve mixed lineage kinase domain-Like (MLKL) nekroptotik sinyal yolağındaki anahtar bileşenlerini oluşturmaktadır. Nekroptotik sinyal yolağındaki çok sayıda anahtar molekülün ekspresyonunun down-regülasyonu, farklı kanser hücresi türlerinde bulunmuştur ve bu durum kanser hücrelerinin hayatta kalmak için nekroptozdan kaçabileceğini düşündürmektedir. Kanserde programlı hücre ölümü ve inflamasyondan kaçışın önemi nekroptozun kanserdeki rolünün aydınlatılması oldukça ilgi çekicidir. Yapılan çalışmalarda nekroptozun metastazı ve bağışıklık sistemi hücrelerinin ölümünü teşvik ettiği gösterilmiştir. Nekroptoz, kanser tedavileri için umut verici yeni bir hedef olsa da karsinogenezdeki biyolojik rolüne ilişkin daha fazla araştırma yapılması ve moleküler mekanizmalarının anlaşılması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: hücre ölümü, kanser, nekroptoz, RIP kinaz

2.Kısa Konuşma

Metastatik Kolorektal Kanserde Dolaşımdaki Tümör Hücreleri Durumu ile İlişkili miRNA Profillerinin Belirlenmesi

Berkcan Doğan^{1,2}, Dilek Pirim^{1,3}, Özgen Işık⁴, Türkkın Evrensel^{1,5}

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı, 16059, Bursa, Türkiye

² Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, 16059, Bursa, Türkiye

³ Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 16059, Bursa, Türkiye

⁴ Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, 16059, Bursa, Türkiye

⁵ Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, 16059, Bursa, Türkiye

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde tüm kanser vakalarının %10'unu oluşturmaktadır. Likit biyopsi analizleri ile tespit edilen dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC) ve mikroRNA (miRNA) ekspresyon profilleri KRK metastaz gelişim riskini değerlendirmek için büyük bir potansiyele sahiptir. Bu çalışmada, mKRK'lı hastalarda metastaz gelişim riskini değerlendirme potansiyeli olan CTC durumu ile ilişkili miRNA imzalarını araştırılmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda metastatik KRK (mKRK) örneklerinin CTC durumu, tümör hücrelerini immünomanyetik bir yaklaşım kullanarak tespit eden ve bunları kolona özgü yüzey antikorlarına göre karakterize eden AdnaTest ColonCancer teknolojisi kullanılarak belirlenmiştir. MiRNA ekspresyon profilleri, sağlıklı bireyler (n=8), mKRK-CTC(-) (n=8) ve mKRK-CTC(+) (n=8) gruplarından seçilen 24 örnekte Agilent miRNA mikroarray platformu ile belirlenmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucunda CTC durumu ve metastaz ile ilişkili iki farklı aday diferansiyel olarak eksprese edilen miRNA (DEM) grubu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuçlar: AdnaTest yöntemi sonucunda 18 örnek CTC(-), 30 örnek ise CTC(+) olarak değerlendirilerek CTC(+) oranımız %62 olarak saptanmıştır. CTC(+) örneklerde EGFR belirteciine ait bant gözlemlenen örnek sayısı 7 iken, CEA belirteciine ait bant gözlemlenen örnek sayısı 1'dir. CEA ve EGFR bantlarının birlikte gözlemlendiği örnek sayısı 22 olmasına rağmen çalışma kapsamında hiçbir örnekte EpCAM bandı gözlenmemiştir. Belirlenen iki farklı DEM grubunda yer alan hsa-miR-181c-5p, hsa-miR-199a-5p, hsa-miR-326, hsa-miR-378g, hsa-miR-497-5p, hsa-miR-500b-5p, hsa-miR-520e, hsa-miR-769-5p, hsa-miR-4737, hsa-miR-4754 ve hsa-miR-5691 olmak üzere toplam 11 miRNA metastaza özgü ve CTC tespitinde potansiyel biyobelirteç adayı olarak belirlenmiştir.

Tartışma: Araştırmamızda tespit edilen aday biyobelirteçlerin miRNA paneli tasarlanmasında kullanılabilmesi için validasyon çalışmaları ve ileri fonksiyonel araştırmalar planlanmaktadır. Çalışmamız hastalığın moleküler mekanizmasına dair yeni veriler sunarak yeni translasyonel tıp uygulamalarının geliştirilmesi yönünde umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.

Teşekkürler: Bu araştırma Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: FOA-2021-625).

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, biyobelirteç, likit biyopsi, dolaşımdaki tümör hücreleri, miRNA mikroarray.