



ANAHTAR KELİMELELER

- ✓ Hippo yolağı
- ✓ EMT
- ✓ WWOX
- ✓ WBP2
- ✓ ER+

İLETİŞİM

E-POSTA:
ebrucanb@gmail.com

TEZ DANIŞMANI

TELEFON:
05333246996

E-POSTA:
gcecener@uludag.edu.tr



MEME KANSERİNDE CRISPR/CAS9 YÖNTEMİ İLE WWOX VE WBP2 GENLERİNİN DÜZENLENMESİNİN TAMOKSİFEN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

EBRUCAN BULUT

ORCID-0000-0003-2520-1856
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

MEZUNİYET TARİHİ: 28.07.2024



DANIŞMAN

PROF. DR. GÜLŞAH ÇEÇENER
ORCID-0000-0002-3820-424X
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
BURSA – TÜRKİYE

TEZ ÖZETİ

Meme kanseri, özellikle östrojen reseptör pozitif (ER+) alt tipi, kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir ve Tamoksifen tedavisi, bu hastalık için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, zamanla bazı hastalarda bu tedaviye karşı direnç gelişmesi önemli bir sorundur. Hippo sinyal yolağı, hücre proliferasyonu, apoptoz ve kök hücre özelliklerini düzenleyen bir yolak olup, kanser gelişimi ve ilaç direnci ile ilişkilidir. WWOX geni, Hippo yolunda yer alan ve çeşitli kanserlerde tümör baskılayıcı rol oynayan bir genidir. Bununla birlikte, WBP2'nin Tamoksifen direnciyle ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu çalışmada, CRISPR/Cas9 gen düzenleme yöntemi kullanılarak WWOX ve WBP2 genlerinin Tamoksifen direnci üzerindeki etkileri araştırılmıştır. MCF-7 ve Tamoksifen dirençli MCF-7 hücre hatlarında yapılan deneylerde, WWOX knockout hücrelerde YAP/TAZ ekspresyonunda artış gözlenmiş ve bu durumun EMT ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna karşın, WWOX'un overekspresyonu Tamoksifen duyarlılığını artırmış ve invazyonu baskılayarak EMT sürecini engellemiştir. WBP2'nin aşırı ekspresyonu ise G1/S geçişini hızlandırarak hücre proliferasyonunu artırmış ve apoptozu baskılamıştır. Sonuç olarak, WWOX'un düşük ekspresyonu ve WBP2'nin yüksek ekspresyonu, Hippo yolağını etkileyerek Tamoksifen direncine katkıda bulunmuştur. Bu bulgular, WWOX ve WBP2 genlerinin Tamoksifen direncini aşmada potansiyel terapötik hedefler olabileceğini göstermektedir. Hippo yolağının hedef alındığı tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, ER+ meme kanseri hastalarında Tamoksifen direncinin üstesinden gelmek için yeni yaklaşımlar sağlayabilir.

TEZ SONUÇLARININ UYGULAMA ALANLARI

WWOX geni tümör baskılayıcıdır ve WBP2 ile etkileşimi, kanser hücrelerinde Tamoksifen direnci ve YAP/TAZ aktivasyonu ile ilişkilidir. WWOX ekspresyonunun azalması, agresif tümörlerin ilerlemesinde kritik bir rol oynar. WWOX'un yeniden aktive edilmesi ve WBP2'nin etkilerinin engellenmesi, özellikle hormon tedavisine dirençli hastalarda tedaviye duyarlılığı artırabilir. WWOX ve WBP2, Hippo yolağı üzerinden kanser ilerlemesini etkiler. Bu genler, kanser tedavisinde prognostik biyomarker ve ilaç direncini aşmada kritik rol oynar. Özellikle WWOX, EMT sürecini inhibe ederek kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri için potansiyel sunar.

AKADEMİK FAALİYETLER

Teze Katkı Sağlayan Projeler :

Ltp- Bap- Östrojen Reseptörü Pozitif Meme Kanseri Hippo Yolağı İle İlişkili İlaç Direnç Mekanizmasının Aşılmasında Crispr/Cas9 Temelli Yenilikçi Yaklaşımlar
Tüsb-Acil-A Östrojen Reseptörü Pozitif Meme Kanseri WWOX ve WBP2 Genlerinin Crispr/Cas9 Aracılı Düzenlenmesi İle Tamoksifen Direnci Üzerindeki Etkisinin Araştırılması
Tüsb-YI WWOX ve WBP2 Genleri Süstürlü Östrojen Reseptörü Pozitif Meme Kanseri Hücrelerinde Edinilmiş Tamoksifen Direncinin Transkriptomik Analizler İle Araştırılması

Bildiriler

The role of WWOX tumor suppressor gene in the regulation of EMT process in breast cancer tamoxifen resistance, Ebrucan Bulut, Pelinsu Kupeli, Nuseybe Huriyet, Batuhan Topuz, Rumeysa Fatma Balaban, Havva Tezcan Unlu, Unal Egeli, Gulsah Cecener, EACR The Tumour Ecosystem Cellular Interactions and Therapeutic Opportunities, 2024, İtalya-Bergamo

Tamoksifen Direncinde WWOX Geninin Hippo Sinyal Yolağı İle İlişkisi, Ebrucan Bulut, Gulsah Cecener, Mustafa Şehsuvar Gokgoz, Guven Ozkaya, Hulya Ozturk Nazlioglu, Unal Egeli, 18. TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK KONGRESİ, 2024, Türkiye-Ankara

CRISPR-Cas9-Mediated WBP2 Knockout Modulates Tamoxifen Resistance Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Cells via the Hippo Pathway, E Bulut, G. Cecener, N. Huriyet, R. F. Balaban, M. S. Gokgoz, H. O. Nazlioglu, G. Ozkaya, U. Egeli, The CRISPR MEDICINE Conference 2024, Danimarka-Kopenhag

Patent

Çeçener G., Bulut E., Wbp2 Nin Meme Kanseri Tamoksifen Direncinde Prognostik Ve Prediktif Biyobelirteç Olarak Kullanımı, Patent, Bölüm A İnsan İhtiyaçları, Buluşun Başvuru Numarası: 2023/019772, Standart Tescil, 2023

