

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE HEDEFLİ TAŞIYICI SİSTEM KULLANILARAK GELİŞTİRİLEN YENİLİKÇİ BİR YAKLAŞIM: FOLAT HEDEFLİ LİPOZOMAL SN38 VE FLAVONOİD KOMBİNASYONU

Rumeysa Fatma BALABAN

ORCID-NO 000-0001-7710-7613

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

MEZUNİYET TARİHİ:

DANIŞMAN

PROF.DR. GÜLŞAH ÇEÇENER

ORCID-NO 0000-0002-3820-424X

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA – TÜRKİYE

TEZ ÖZETİ

Üçlü negatif meme kanseri, yüksek nüks ve metastaza sahip heterojen tümör grubudur. Klinikte tedavi seçenekleri sınırlı olması sebebiyle yeni ilaç keşiflerine ve tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Irinotekan, klinikte kullanılan etkili bir antikanser ajandır. Irinotekan, SN38 aktif metaboliti aracılığıyla antikanser etki gösterse de SN38'in kısa yarı ömrü ve yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Mevcut tez çalışmasında SN38'in sınırlamalarının üstesinden gelmek amacıyla SN38-OA modifikasyonu gerçekleştirildi. SN38-OA'nın antikanser etkisini arttırmak ve sağlıklı hücredeki sitotoksitesini düşürmek amacıyla kurkumin fenolüğüyle kombin kullanımı değerlendirilmiştir. Kombinasyon, uzun dolaşım süresi, artan stabilite ve hedefe yönelik aktivite sağlamak amacıyla lipozomla kapsüllenerek, lipozomlar folat reseptörlerini hedefleyen folik asit ile konjuge edilmiştir. Bu çalışma, MDA-MB-231 hücre hattında SN38-OA lipofilik ön ilaç sentezinin kurkumin ile sinerjistik etkisini ve bunun yanında folik asit-konjugeli lipozomal enkapsüle SN38-OA/Cur kombinasyonunun antitümoral ve antimetastatik etkilerini sunan ilk çalışmadır. Proje kapsamında FA-LipoSN38-OA/Cur nanoformülasyonu, MDA-MB-231 hücrelerinde proliferasyon, apoptoz indüksiyonu, oksidatif stres düzeyleri, hücre döngüsü düzenlenmesi, hücre göçü inhibisyonu ve tümör oluşumu üzerindeki etkileri açısından kapsamlı olarak analiz edilmiştir. Ayrıca, EMT yolağı ile ilişkili genlerin ekspresyon değişiklikleri incelenmiştir. Sonuç olarak, elde edilen FA-LipoSN38-OA/Cur nanoformülasyonu ile SN38'in sınırlamalarının önüne geçilerek uzun dolaşımı, stabil, üç boyutlu tümör yapısına etki eden, sağlıklı hücrelerdeki toksisitesinin yüksek oranda indirildiği, tümöre hedefli bir ilaç taşınımı elde edilmiştir (IC50:25nM/25uM; CI<1.0, *p<0,001). FA-LipoSN38-OA/Cur nanoformülasyonunun EMT yolağının baskılanması ile hücre migrasyonunu engellediği ve reaktif oksijen türlerinin düzeylerini artırarak apoptoz ile seyreden otofajiyi indüklediği tespit edilmiştir. Bulguların FA-LipoSN38-OA/Cur nanoformülasyonunun üçlü negatif meme kanserinde kullanılan tedavi seçeneklerine alternatif, tümöre hedefli ve sağlıklı hücrelerde minimum toksisiteye sahip potansiyel bir terapötik ajan olabileceği öngörülmektedir.

TEZ SONUÇLARININ UYGULAMA ALANLARI

TIP VE SAĞLIK, TIBBİ BİYOLOJİ, KANSER BİYOLOJİSİ, İLAÇ GELİŞTİRME

AKADEMİK FAALİYETLER

Balaban R, Cecener G, PATIR İ, Sahin S, Poslu A, Koz G (2023, 14-16 November), Evaluation of Potential Anticarcinogenic Characteristics of Liposomal SN38-OA on MDA-MB-231 Cells, Cellular Bases for Patient Response to Cancer Therapies, European Associated Cancer Research Congress abstract proceedings book, Lyon, France (poster presentation)

Balaban R, Cecener G, Poslu H. A, Koz G, Egeli Ü (2023, 26-29 October), Synergistic Effects of SN38-OA/Cur Combination on Triple Negative Breast Cancer Cell Line, 18th. Medical Biology and Genetic Congress abstract proceedings book, Ankara, Türkiye (oral presentation)



ANAHTAR KELİMELER (en az 5 kelime yazınız)

- ✓ Üçlü negatif meme kanseri
- ✓ Folat reseptörü
- ✓ SN38
- ✓ Flavonoid
- ✓ Lipozom

İLETİŞİM

E-POSTA:
rumeysablbn@gmail.com

TEZ DANIŞMANI

TELEFON:
0224 295 4162

E-POSTA:
gcecener@uludag.edu.tr

