

Proje Yöneticisi: Dr.Öğr.Üyesi NUR SELVİ GÜNEL

Proje ID: 20804

Proje Kodu: TDK-2019-20804

Proje Başlığı: Over Kanserinde Kullanılmak Üzere Polimer İlaç Nanokonjugatı Geliştirilmesi ve Kanseri Tedavi Potansiyelinin Araştırılması

Proje Türü: DOKTORA

Proje Özeti

Over kanserinin, çeşitli genlerde ve yollarda değişikliklere yol açan karmaşık bir malignite olduğu bilinmektedir. Over kanserinde değişen bu yolların başında tümör büyümesi, invazyon, metastaz ve anjiyogeneze sebep olan c-Met ve vascular endothelial growth factor (VEGF) gelmektedir. VEGF-VEGFR sinyalleşme eksenini, tümör anjiyogenezinde ve büyümesinde hayati rolüne bağlı olarak kanser tedavisi için umut verici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda Cabozantinib, MET, VEGFR2, FLT3, c-KIT ve RET'e karşı aktiviteye sahip bir reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür. Renal clear hücre kanserinde ve tiroid kanserinde etkili olmasına rağmen cabozantinib over kanserinde beklenen etkiyi gösterememiştir. Bu durum, cabozantinibin etki mekanizmasını etkileyebilecek başka alternatif mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir. Bunlardan biri over kanserinde değişime uğradığı bilinen Lisofosfatidik Asit (LPA) ve reseptörlerinin (LPAR) ekspresyon değişimleridir. LPA-LPAR etkileşimi, over kanserinde sağkalımı, tutunmayı, migrasyonu, invazyon ve anjiyogenezi uyarır, VEGF mRNA ve protein düzeylerinin ifadesini artırabilir. Çalışmamızda, LPAR inhibisyonu için polimer nanokonjugat olarak LPA benzeri yapı oluşturup yapıya cabozantinib yükleyerek hem cabozantinibin etkisini arttırmak hem de LPA-LPAR etkileşimini inhibe etmek hedeflenmiştir. Bu amaçla, öncelikle polimer ilaç nanokonjugatı sentezlenecektir. Oluşacak son ürünün FTIR, HPLC, TEM görüntüsü, ilaç salımı gibi karakterizasyon çalışmalarının ardından over kanseri hücre hatlarında sitotoksik ve apoptotik etkisi değerlendirilecektir. Sitotoksikite çalışmaları MTT, apoptoz analizi Annexin V ile flow sitometride değerlendirilecektir. Sentezlenecek polimer ilaç nanokonjugatının over kanserinde daha etkili olmasını, hem ilacın etkisini arttırarak hem de LPA-LPAR etkileşimini engelleyerek dual etki göstermesini ve literatüre katkı sağlamasını beklemekteyiz. Ayrıca in vivo çalışmalar için de yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.