

**Proje Yöneticisi:** Doç.Dr. ERKİN ÖZGİRAY

**Proje ID:** 20840

**Proje Kodu:** TGA-2019-20840

**Proje Başlığı:** IDH mutant tip glioma da temozolomid in Chk1/2' nin inhibitörü AZD7762 ve BER yolağı komponenti APE1 inhibitörü ile kombinasyonunun antikanser etkilerinin incelenmesi ve bu iki kombinasyon ile hedeflemenin diğer tamir yolaklarını düzenleyen genlerin ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

**Proje Türü:** GENEL ARAŞTIRMA

### **Proje Özeti**

Radyasyon ve DNA alkilleyici ajan olan temozolomid (TMZ) rağmen, malign gliomalar tedavi edilememektedir. II ve III. evre gliomaların % 90' ına kadarı tek bir mutant izositrat dehidrojenaz 1 (IDH1) aleli içermektedir. IDH1 mutasyonunun neden olduğu transformasyon, TMZ direnci ya da TMZ etkinliğinin azalması ile ilişkilendirilmektedir; Bununla birlikte, IDH1 mutant tümörlerinin TMZ' ye duyarlılaştırılması için henüz klinikte kullanılan bir yol mevcut değildir. Bu çalışmada, TMZ etkinliğini arttırmak amacıyla IDH1 mutant tümörlerinde temozolomid ile birlikte APE1 ile BER yolağını ve AZD7762 ile Chk1/2' yi hedefleyerek hücrede olan DNA tamir yolaklarını modüle eden gen ekspresyonlarını, hücre ölümü ve hücre döngüsünde olan değişiklikleri incelemeyi amaçladık. İnhibitörlerin temozolomid ile kombinasyonunun etkinliğini WST solüsyonu kullanarak izoblogram testiyle, inhibitörlerin neden olduğu hasar sonrasında oluşan DNA çift zincir kırıklarının "Alexa Fluor 488 Mouse anti-H2AX" kitiyle incelemeyi, APE1' in hedeflenmesinin "DNA damage AP sites Assay Kit ile", iki farklı kombinasyonun DNA tamir yolaklarını regüle eden genler üzerindeki etkisini "RT<sup>2</sup> Profiler™ PCR Array Human DNA Damage Signaling Pathway" plakasıyla, hücre döngüsü üzerine olan etkisini "Cycletest™ Plus DNA Reagent" ile klonojenik çoğalma üzerine olan etkisini koloni oluşum deneyi ile araştırmayı planlamaktayız. Bu çalışma sonunda bulduğumuz veriler ile daha spesifik hedefler üzerine yoğunlaşmayı, in vivo çalışmalar için zemin oluşturmayı ve literatüre katkı sağlamayı planlamaktayız.