

Proje Yöneticisi: Doç.Dr. VİLDAN BOZOK ÇETİNTAŞ

Proje ID: 21423

Proje Kodu: TYL-2020-21423

Proje Başlığı: Glioblastoma hücrelerinin temozolomid yanıtında PTEN mutasyonlarının ve cGAS/STING yolağının etkilerinin araştırılması

Proje Türü: YÜKSEK LİSANS

Proje Özeti

Glioblastoma (GBM), tedavi direnci ve rekürrens ile karakterize, ölümcül primer beyin tümörüdür. Günümüzde GBM tedavisinde cerrahi takiben radyoterapi (RT) ve DNA alkilleyici bir ajan olan temozolamid (TMZ) kullanılmaktadır. Temozolomid ve radyoterapi dirençli rekürrent olgularda alternatif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. PTEN kanserde sıklıkla mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı genlerden birisi olup hücre metabolizması, motilite, polarite, genom bütünlüğü, proliferasyon ve canlılık gibi temel fizyolojik süreçlerde fonksiyon görür. GBM olgularının yaklaşık %41'inde PTEN mutasyonu varlığı ve PTEN mutasyonlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. cGAS/STING, sitoplazmik DNA'yı algılayarak tip-I interferonları (IFN) ve diğer sitokinleri aktive eden ve doğal bağışıklığı tetikleyen sitozolik DNA'ya duyarlı bir yolaktır. Aktive edilen IFN ve sitokinlerle sağlanan bu güçlü inflamatuvar sinyal, sitotoksik lökositlerin toplanmasını ve temel T hücre yanıtının oluşmasını sağlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tümör DNA'sının ve genomik instabilitenin yan ürünlerinin de cGAS-STING yolağını aktive ederek tümör progresyonuna etki edebildiğini ortaya koymuştur. DNA hasarı yanıtı, immun gözetim, hücre yaşlanma ve hücre ölümü gibi antitümör mekanizmaları birbirine bağlayarak tümörjenezeye karşı bir bariyer görevi görebilen cGAS/STING yolağının farmakolojik bir hedef olabileceği güncel bir araştırma konusudur. PTEN, interferon üretiminden sorumlu olan temel transkripsiyon faktörü "interferon düzenleyici faktör 3" (IRF3)'ün nukleusa taşınmasını kontrol etmektedir. Projemizin amacı glioblastoma PTEN (+) ve (-) hücre serilerinin temozolomid yanıtında cGAS/STING aktivasyonunu belirlemek ve STING agonistlerinin temozolomid yanıtını arttırmada kullanılabilirliğini araştırmaktır.