

Proje Yöneticisi: Prof.Dr. HALUK AKIN

Proje ID: 21886

Proje Kodu: TGA-2020-21886

Proje Başlığı: YAP1 İnhibisyonunun Beyin Kanseri ve Beyin Kanseri Kök Hücreleri Üzerindeki Moleküler Etkisinin Araştırılması.

Proje Türü: Genel Araştırma Projesi

Proje Özeti:

Glioblastoma yetişkinlerde en sık görülen ve en agresif primer beyin tümörüdür (Wirsching ve ark., 2016). Standart tedavi protokollerinin 12-15 ay süre ile uygulandığı hastaların sadece %3-5'inin sağ kalım süresi 5 yıla kadar uzayabilmektedir (Szopa ve ark., 2017). Yeni nesil sekanslama metodlarındaki son gelişmelerle, klinikte rutin olarak MGMT, IDH, EGFR, VEGF, TP53, PTEN, p16INK4a genleri, fosfolipit metabolitleri ve kanser kök hücreleri gibi spesifik moleküler işaretçiler tanımlanarak, hastalığın moleküler patogenezinin anlaşılması kısmen sağlanmış ve potansiyel diagnostik, prognostik ve prediktif biyobelirteçler tanımlanabilmiştir fakat terapötik etkinliğin artırılması GBM tedavisinde önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir (Szopa ve ark.,2017; Piccolo ve ark., 2014).

Özellikle kanser kök hücrelerinde, köklülük direnç mekanizmaları üzerinde etkili olabilecek ve çeşitli genetik ve epigenetik aberasyonların olduğu bazı hedef molekülleri içeren sinyal yolları önemli odak noktaları teşkil etmektedir. NOTCH, WNT gibi sinyal yolları üzerindeki klinik araştırmalar devam ederken farklılaşma, kök hücre kendi kendini yenilemesi, doku homeostazı ve kanserdeki dikkat çekici biyolojik özellikleri ile embriyonik dönemde aktif olan Hippo sinyal iletim yolağı ve onun transkripsiyonel regülatörleri YAP/TAZ yeni bir odak noktası oluşturmaktadır (Abou-Antoun ve ark., 2017; Baia ve ark., 2012.).

Beyin tümörü numunelerinin immünohistokimya ile yapılan kapsamlı bir analizi ile YAP ekspresyonunun çeşitli insan beynindeki tümörlerde, özellikle de infiltratif astrositomlarda, oligodendrogliomlarda ve GBM'de arttığını belirlenmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, YAP ifadesi GBM'nin mezenkimal alt tipinde belirgin olarak daha yüksektir ve gliomalar ile ilişkilendirildiğinde daha agresif ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (Liu ve ark., 2019)

Bu bulgular ışığında en agresif beyin kanserlerinden olan glioblastomalarda aşırı eksprese olduğu bilinen YAP1'in alternatif tedavi hedefi olma potansiyelinin belirlenebilmesi amacıyla beyin kanseri ve beyin kanser kök hücrelerinde siRNA ile hedeflenerek susturulması ve yeni geliştirilen bir YAP1 inhibitörü CA3 (CIL56)' ün terapötik potansiyelinin in vitro olarak araştırılması planlanmaktadır.