

Proje Yöneticisi: Doç.Dr. VİLDAN BOZOK ÇETİNTAŞ

Proje ID: 22041

Proje Kodu: TGA-2020-22041

Proje Başlığı: Glioblastomada PTEN mutasyonlarının cGAS STING yolağına ve tedavi direncine etkilerinin araştırılması.

Proje Türü: Genel Araştırma Projesi

Proje Özeti:

Glioblastoma (GBM) en agresif ve sağkalım oranı en düşük tümör tiplerinden birisidir. İmmün hücrelerin merkezi sinir sistemine infiltre olabildiklerinin gösterilmesiyle, GBM tedavisinde immünoterapinin kullanımı yoğun olarak araştırılmaya başlanmıştır. Ancak, GBM'in immünsüpresif mikroçevresi ve düşük mutasyon yükü immünoterapinin etkinliğini kısıtlamaktadır. Doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olan sitoplazmik DNA duyarlı cGAS-STING yolağının tümör hücrelerinin kontrolsüz bölünmeleri sırasında uyarılmasıyla tip I interferon (IFN) ve çok sayıda IFN ile stimüle edilen (ISG) genin transkripsiyonel aktivasyonunun başlatıldığı görülmüştür. Aktive olan genler farklı mekanizmalar üzerinden immün hücreleri desteklemekte ve immün aktif bir mikroçevrenin oluşmasını sağlamaktadırlar. Fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) proteininin IFN ve IFN ilişkili genlerin transkripsiyon faktörünün nukleusa taşınmasında kilit bir rol üstlendiği gösterilmiştir. Son yıllarda, PTEN mutasyonlarının tümör mikroçevresinde immünsüpresyonu arttırdığı yönündeki bulgularda bir artış gözlenmiştir; ancak, bunun hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği anlaşılamamıştır. Önerilen projede, GBM olgularında PTEN mutasyonlarının tümör mikroçevresine etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya 50 GBM olgusu dahil edilerek tümör örneklerinde PTEN geninin yeni nesil dizileme ile analizi yapılacaktır. PTEN mutasyonu taşıyan ve taşımayan primer ve rekürrent gruplar arasında cGAMP aktivasyonu ve lenfosit infiltrasyonu karşılaştırılacaktır. PTEN mutasyonu taşıyan GBM tümörlerinin farklı immünojenik özelliklere sahip olduğunun gösterilmesi kişiye özel tedavilerin geliştirilmesi için önemli bir aşama olacaktır.