

Proje Yöneticisi: Dr.Öğr.Üyesi NUR SELVİ GÜNEL

Proje ID: 22259

Proje Kodu: TGA-2020-22259

Proje Başlığı: Over Kanseri Tedavisi İçin Hedefe Yönelik İlaç Taşıyıcı Sistem Geliştirilmesi ve In vitro Etkinliğinin Belirlenmesi

Proje Türü: Genel Araştırma Projesi

Proje Özeti:

Over kanseri dünya genelinde, kadınlarda en sık görülen beşinci tümördür. Ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedaviler sürekli iyileştirilmesine rağmen, 5 yıllık sağkalım oranı hala % 30 civarındadır. Bu nedenle hedefe yönelik tedaviler odak noktası haline gelmiştir. Cabozantinib, başta VEGFR ve MET olmak üzere RET, KIT, AXL, FMS, TIE2'ye karşı aktivite gösteren çoklu tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalar cabozantinibin etkinliğini gösterse de bazı klinik faz çalışmalarında minimal aktivite göstermiştir. Bu duruma sebep olabilecek moleküler mekanizmaya ait çalışmaya literatürde rastlanmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, over kanserinde ekspresyon seviyesi arttığı bilinen Lizofosfatidik asit (LPA) reseptörlerini (LPA1-6) hedeflemeyi amaçladık. LPA, endotelial farklılaşma geni (Edg) alt ailesinin spesifik hücre yüzeyi G-protein bağlı reseptörleri (LPA1-6) ile etkileşerek çeşitli hücresel yanıtları indükler. LPA, over kanseri hücrelerinde proliferasyonu, migrasyonu, matriks metaloproteinaz (MMP) aktivasyonunu ve VEGF seviyesini arttırarak anjiyojenik faktörlerin salgılanmasını uyarır. Çalışmalar over kanserinde özellikle LPA2 ve LPA3 seviyesinin arttığını göstermiştir. LPA reseptör (1,2,3) antagonisti olan Ki16425 ve cabozantinibi, PEG5000 (polietilen glikol) gibi bir taşıyıcı sisteme bağlayarak bu ilaç taşıyıcı sistem ile over kanserinde daha etkili bir tedavi elde etmeyi amaçlamaktayız. Literatürde ve patent taramalarında Ki16425 ve cabozantinibin PEG ile konjuge edildiği bir yapı mevcut olmaması nedeniyle çalışmamızın özgün olduğunu düşünmekteyiz. PEG'in kanser çalışmalarındaki avantajları ve LPA reseptörlerinin baskılanmasına bağlı olarak cabozantinibin daha etkili olmasını hedeflemekteyiz. Sentez aşamasından sonra elde edilen yapının in vitro deneyler ile over kanseri tedavi potansiyeli araştırılacaktır. Sentezlenecek polimerik nanokonjugat ile VEGFR/MET yolağını ve LPA reseptörlerini inhibe ederek over kanserinde daha güvenilir, hedefli ve etkili tedaviyi amaçlamaktayız.