

**Proje Yöneticisi:** Doç.Dr. BUKET KOSOVA

**Proje ID:** 22673

**Proje Kodu:** TOA-2021-22673

**Proje Başlığı:** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Calu1 Hücre Serisinde Cisplatin Direncinde Etkili Genetik Bileşenlerin Tüm Genom CRISPR/Cas9-tabanlı Genetik Tarama Yöntemiyle Belirlenmesi

**Proje Türü:** Çok Disiplinli Öncelikli Alan Araştırma Projesi

**Proje Özeti:** Akciğer kanseri yaygın görülen ve kansere bağlı ölüm nedenlerin başında gelen bir kanser türüdür. Cisplatin ise, akciğer kanseri dahil, birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) standart tedavisinde kullanılan cisplatine karşı olguların ~%60'ının zamanla direnç geliştirdikleri bilinmektedir; proje önerimizde bu direncin altında yatan mekanizmaları aydınlatmayı amaçlıyoruz. Bunun için, CRISPR/Cas9-tabanlı genetik bir tarama yöntemiyle cisplatine duyarlı ve dirençli KHDAK hücre serisi Calu1'in bağımlı olduğu bileşenleri belirlemeyi ve bu bileşenlerin kanser tedavisinde kullanılabilirliklerini araştırmayı hedefliyoruz.

Çalışmada, CRISPR/Cas9-tabanlı genetik tarama için 19114 insan genini hedefleyen ve toplam 76441 guide RNA'dan (gRNA) oluşan lentiviral 'Brunello kütüphanesi'nden yararlanılacaktır. Calu1 hücreleri cisplatine karşı dirençli hale getirildikten sonra cisplatine duyarlı ve dirençli Calu 1 hücreleri kütüphane ile transfekte edilecek ve 14-21 gün sonra gruplar arasındaki gRNA dağılımı yeni nesil dizi analizinin ardından gerçekleştirilecek olan biyoinformatik analizlerle belirlenecektir. Burada özellikle, dirençli Calu1 hücrelerinde azalan ya da artan gRNA'ların hedefledikleri genler listelenecek ve aralarından seçilecek olan aday genler dirençli Calu1 hücrelerinde susturulduktan (knock-out) sonra hücre canlılığı, apoptoz ve hücre döngüsü gibi önemli hücre fonksiyonları üzerine etkileri ileri fonksiyonel testlerle araştırılacaktır.

Projemiz, KHDAK hastalık modelinde cisplatin direncinde etkili olan genlerin ilk defa CRISPR/Cas9-tabanlı genetik bir tarama yöntemiyle belirlenecek olması yönüyle özgündür. Elde edilecek çıktılar kanser hücrelerinin cisplatine karşı duyarlılıklarının geri kazandırılması ve yeni ilaç hedeflerinin belirlenmesi için önerilecek olan yeni projelerde kullanılacaktır.