

**Proje Yöneticisi:** Doç.Dr. MEHMET ERDOĞAN

**Proje ID:** 22705

**Proje Kodu:** TGA-2021-22705

**Proje Başlığı:** Dabrafenib ve Metforminin Anaplastik Tiroid Kanseri Hücrelerinde Apoptoz ve Gen Regülasyonu Üzerine Etkisinin Araştırılması

**Proje Türü:** Genel Araştırma Projesi

**Proje Özeti:** Anaplastik tiroid kanserleri (ATK), tüm tiroid kanserlerinin %1.7-2'lik kısmını oluşturmaktadır. Hastalıkta ortalama yaşam beklentisi 4-6 ay olup, bir yılın sonunda hastaların ancak %20'si sağ kalabilmektedir. Mortalitesi yüksek olan ATK tedavisi ile ilgili birtakım sinyal yollarına etkili ilaçlar üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. Bu yollardan Wnt / $\beta$ -catenin sinyal yolağı, tiroid kanser gelişiminde de kritik rol oynamaktadır. Bu yolak, gelişim ve epitel yenilenmesinde de çok önemli bir rol oynar ve  $\beta$ -catenin ve Axin gibi bileşenler genellikle tiroid kanserinde mutasyona uğrar. BRAF mutasyonu olan ATK'da kullanılan dabrafenib metastatik melanom, küçük hücre dışı akciğer kanserinde de kullanılan bir ilaç olup potent ve selektif BRAF inhibitörüdür. Metformin ise tip 2 diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilk basamak oral antidiyabetik ajandır. Ayrıca metforminin birçok kanserde olduğu gibi tiroid kanserinden de koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Metformin bu etkisini insülin direncinde ve insülin düzeylerinde azalma sağlayarak ve insülin/insülin bağımlı growth factor 1 sinyal yolağı bağımlı kanser hücre büyümesini etkileyerek gösterir. Metformin tümör hücrelerinin supresyonunu sağlarken tümör hücrelerinde apoptoz,otofajiyi sağlamakta ve hücre döngüsünün durmasına neden olmaktadır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın hipotezi; ATK hücrelerinde Dabrafenib ve Metforminin potansiyel bir anti-kanser etkinliğinin olduğunun gösterilmesidir.

Çalışmamız ATK'da Dabrafenib ve Metforminin apoptoz ve gen regülasyonu üzerine etkisinin araştırılacağı ilk çalışma olması bakımından özgün nitelik taşımaktadır. Çalışmamızın temel amacı; ATK'da Dabrafenib ve Metformin kombinasyonunun wnt yolağına etkilerinin belirlenmesi ve ATK hücrelerinde proliferasyonun engellenmesinin gösterilmesi ve meydana gelecek anti-kanser etkinliğin moleküler mekanizmasının aydınlatılmasıdır. Projeden elde edilecek veriler ile literatüre önemli katkı sunulması ve bu verilerin yeni çalışmaların önünü açarak hastalığın kliniğine olumlu katkı sağlaması amaçlanmaktadır