

ÖZET

Pankreas kanseri (PK), agresif ve mortalitesi yüksek malign tümörlerden biridir. Tüm kanser ölümlerinin %7'sini oluşturan ve %8,5'lik düşük bir genel sağkalım oranıyla en ölümcül kanser türlerinden biridir. Çoğu hasta tanısı geç evrede konulduğundan kemoterapi birincil tedavi seçeneğidir ancak kemorezistans önemli bir zorluk teşkil etmektedir. Gemsitabin tedavide hasta sağkalım oranını 4-5 kat daha fazla arttırmasına rağmen tedaviden sonraki haftalar içinde başlangıçta duyarlı olan tümörlerin gemsitabin kemo-direnci geliştirdiği görülmüştür. PK'de bu kemo-dirençte rol oynayan Wnt/ β -katenin, Hippo, PI3K/Akt/mTOR, EMT süreci gibi birkaç sinyal yolu tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarla bazı miRNA'ların bu genetik değişikliklerde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, PK tedavi sürecinde tedaviyi olumsuz etkileyen ve ilaca direnç mekanizmasının 3 Boyutlu hücre profillerinde miRNA'ların rolünün incelenmesi amaçlanmıştır. Belirlenen miRNA'lar tümörigenez, migrasyon ve invazyonda rol alan Wnt yolağını hedefleyen miRNA'lardır. miR-150'nin ekspresyon analizleri pankreas duktal karsinomunun önemli bir baskılayıcısı olduğu ve miR-150'nin düşük ekspresyonuna sahip hastaların ölüm oranlarının yüksek miR-150 ekspresyonuna sahip olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna göre 3B ve 2B kültürlerde Wnt ve/veya kemorezistans ile ilişkili sinyallerinin baskılanması için miRNA fonksiyonunu taklit edebilen sentetik miRNA (mimik) kullanımı amaçlanmıştır. Mimik miR-150 transfeksiyonları sonrası oluşturulan kültürlerin gemsitabine karşı direnç mekanizmalarını ve hedef sinyal yollarının aktivasyonunu baskıladığı görülmüştür. GEM direncinin üstesinden gelebilmek için mimik miR-150 ifadesinin kullanılabileceğine yönelik umut veren potansiyel terapi kombinasyonlarını tahmin etme ve hastalığın teşhisinde biyo-belirteç olarak kullanılabilecek öncül sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Kanseri, Kemo-direnç, miRNA

ABSTRACT

Pancreatic cancer (PC) is one of the most aggressive and high mortality malignant tumors. It is one of the most lethal cancer types, accounting for 7% of all cancer deaths and with a low overall survival rate of 8.5%. Since most patients are diagnosed at a late stage, chemotherapy is the primary treatment option, but chemoresistance poses a significant challenge. Although gemcitabine increases the patient survival rate 4-5-fold, it has been observed that initially sensitive tumors develop gemcitabine chemoresistance within weeks of treatment. Several signaling pathways such as Wnt/ β -catenin, Hippo, PI3K/Akt/mTOR, EMT process have been identified in PK that play a role in this chemo-resistance. Previous studies have shown that some miRNAs play a role in these genetic changes. In this study, we aimed to investigate the role of miRNAs in 3D cell profiles that negatively affect the treatment and drug resistance mechanism in the PC treatment process. The miRNAs identified are miRNAs targeting the Wnt pathway, which is involved in tumorigenesis, migration and invasion. miR-150 expression analysis showed that miR-150 is an important suppressor of pancreatic ductal carcinoma and the mortality rates of patients with low expression of miR-150 were significantly higher than those with high miR-150 expression. Accordingly, we aimed to use synthetic miRNA (mimics) that can mimic miRNA function to suppress Wnt and/or chemoresistance-related signaling in 3D and 2D cultures. Mimic miR-150 transfections suppressed the mechanisms of resistance to gemcitabine and the activation of target signaling pathways in the cultures. Preliminary results have been obtained to predict promising potential therapy combinations in which mimic miR-150 expression can be used to overcome GEM resistance and can be used as a biomarker in the diagnosis of the disease.

Key Words: Pancreatic cancer, chemo-resistance, miRNA