

ÖZET

Böbrek kanserinin en yaygın ve ölümcül tipi olan renal hücreli karsinoma (RCC) sıklıkla metastatik durumda tespit edilmekte ve mevcut terapötiklere karşı direnç geliştirerek sağkalım oranını azaltmaktadır. Bir transkripsiyon faktörü olan STAT5 ifadelerindeki artışın farklı kanser dokularında apoptozun inhibisyonuna neden olduğu, proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonu arttırarak hücre sağkalımıyla birlikte tümör büyümesini teşvik ettiği ve kanser hücrelerinde ilaç direnci gelişimini indüklediği bilinmektedir. Çeşitli sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla kanser hücrelerinin günümüzde kullanılan geleneksel tedavilere karşı direnç geliştirmesi nanopartiküller gibi yeni nesil tedavi yöntemlerinin araştırılmasını gerektirmektedir. Bununla birlikte günümüzde nanopartikül araştırmaları sıklıkla kanser hücrelerine seçici toksisite gösterecek ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine odaklanmıştır. İlaç taşıyıcı sistemlerde avantajlı yapısı sebebiyle yer alan, metal oksit nanopartiküller arasında en düşük sitotoksisiteye sahip ve günümüzde kozmetik sektöründe de sıklıkla kullanılan biyouyumluluğu yüksek, anti-enflamatuar, antimikrobiyal, anti-karsinojen, yara iyileşmesi gibi çoklu düzenleyici fonksiyonlar sergileyebilen çinko oksit nanopartikülleri (ZnO NP) kanser tedavisinde umut vadetmektedir. Bu nedenle bu tez çalışmasında, aktivasyonu kanser hücrelerinde sağkalımı teşvik eden STAT5'in ifadesi RCC hücre hatlarında arttırılarak (STAT5+) daha agresif karakterdeki stabil hücre hatları oluşturulmuş ve çeşitli kanser tiplerinde anti-kanser etki gösteren ZnO NP'nin RCC hücrelerine etkisi hücre canlılığı, proliferasyonu ve koloni oluşturma potansiyelleri açısından incelenmiştir. STAT5 ifadesindeki artış RCC hücrelerinde ZnO NP'ye karşı direnç geliştirilmesine neden olmuştur. Çeşitli sinyal yollarının aktivasyonlarının yanı sıra, RCC gelişiminin sebepleri incelendiğinde birincil faktör obeziteye bağlı olarak yağ asit metabolizmasının disregülasyonudur. Bu nedenle tez çalışmasında STAT5 ifadesindeki artışın ve ZnO NP'nin RCC hücrelerine etkisi yağ asit metabolizması aracılı olarak incelenmiştir. Ayrıca normal ve STAT5+ RCC hücrelerinde ZnO NP uygulamalarıyla birlikte, yağ asit metabolizmasının önemli bir regülatörü olan miR-33a'nın etkileri analiz edilmiştir. ZnO NP ve miR-33a uygulamaları RCC hücrelerinde değişken etkiler yaratırken STAT5 ifadesindeki artış yağ asit metabolizmasıyla ilişkili proteinlerin ifadelerini ve hücre içi nötral lipid damlacıkları birikimini teşvik etmiştir. RCC hücrelerinde ROS'un artmasını

indükleyerek seçici sitotoksosite nedeniyle ZnO NP'nin özellikle otofaji aracılı olmak üzere hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. ZnO NP'nin kanser hücrelerini seçici olarak hedefleyebileceğini ve ölümünü indükleyebileceği gösteren sonuçlar, ZnO NP nin umut verici bir antikanser ajanı olacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Renal hücreli karsinoma, STAT5, çinko oksit nanopartikülleri, yağ asit metabolizması, miR-33a*

ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC), the most common and deadly type of kidney cancer, is often diagnosed in a metastatic state and reduces the survival rate by developing resistance to existing therapeutics. It is known that an increase in the expression of STAT5, a transcription factor, causes the inhibition of apoptosis in different cancer tissues, promotes tumor growth along with cell survival by increasing proliferation, migration and invasion, and induces the development of drug resistance in cancer cells. The fact that cancer cells develop resistance to conventional treatments used today through the activation of various signaling pathways requires the investigation of new generation treatment methods such as nanoparticles. However, today nanoparticle research is often focused on the development of drug carrier systems that will exhibit selective toxicity to cancer cells. Zinc oxide nanoparticles, which are used in drug carrier systems due to their advantageous structure, have the lowest cytotoxicity among metal oxide nanoparticles and are frequently used in the cosmetics industry today. Zinc oxide nanoparticles, which show the highest biocompatibility among metal oxide nanoparticles and can exhibit multiple regulatory functions such as anti-inflammatory, antimicrobial, anti-carcinogenic and wound healing, are promising in cancer treatment. Therefore, in this thesis study, the expression of STAT5, whose activation promotes survival in cancer cells, was increased in RCC cell lines, creating stable cell lines with a more aggressive character (STAT5+), and the effect of ZnO NP, which has an anti-cancer effect on various types of cancer, on RCC cells was studied in terms of cell viability, proliferation and colony-forming potentials. An increase in STAT5 expression has led to the development of resistance to ZnO NP in RCC cells. In addition to activations of various signaling pathways, the primary factor when examining the causes of RCC development is dysregulation of fatty acid metabolism due to obesity. Therefore, the effect of an increase in STAT5 expression and ZnO NP on RCC cells was studied in the thesis study through fatty acid metabolism. In addition, the effects of miR-33a, an important regulator of fatty acid metabolism, along with the application of ZnO NP in normal and STAT5+ RCC cells, were analyzed. Applications of ZnO NP and miR-33a produced variable effects in RCC cells, while an increase in STAT5 expression promoted the expression of proteins associated with fatty acid metabolism and intracellular accumulation of neutral lipid

droplets. It has been shown that ZnO NP causes cell death, especially autophagy-mediated, due to selective cytotoxicity by inducing increased ROS in RCC cells. The results showing that ZnO nanoparticles can selectively target cancer cells and induce their death suggest that ZnO NP will be a promising anticancer agent.

Keywords: *Renal cell carcinoma, STAT5, zinc oxide nanoparticles, fatty acid metabolism, miR-33a*