

**Enstitü:** Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

**Anabilim Dalı:** Moleküler Biyoloji ve Genetik

**Program:** Moleküler Biyoloji ve Genetik

**Tez Danışmanı:** Dr. Öğr. Üyesi Pelin Özfiliz KILBAŞ

**Tez Türü ve Tarih:** Yüksek Lisans – HAZİRAN 2025

## ÖZET

Pankreas kanseri, kötü prognozu, yüksek metastaz potansiyeli ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle en agresif maligniteler arasında yer almaktadır. Bu hastalığın ilerleyişinde, tümör mikroçevresi ile olan etkileşimler kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle, tümörü çevreleyen adipositlerle olan dinamik iletişim, kanser hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve ilaç direncini artıran metabolik sinyallerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Adipositlerin salgıladığı lipitler ve adipokinler, lipit metabolizmasında yeniden programlamaya yol açarak tümör progresyonunu desteklemektedir. Bu bağlamda, bir yağ asidi sentaz (FASN) inhibitörü olan orlistat, kanser karşıtı potansiyeliyle dikkat çeken umut verici bir terapötik ajandır. Orlistat, lipit metabolizmasını hedef alarak pankreas kanseri hücrelerinin adiposit kaynaklı avantajlarını ortadan kaldırmakta ve hücre düzeyinde tümör destekleyici sinyalleri baskılamaktadır. Bu çalışmada, 3T3-L1 olgun adiposit hücreleri ile MIA PaCa-2 pankreas kanseri hücreleri arasındaki metabolik çapraz konuşma incelenmiş, orlistatın bu etkileşim üzerindeki rolü değerlendirilmiştir. SREBP1 düzeylerini inceleyerek, tümör mikroçevresinin lipit metabolizması yoluyla aktive olduğunu ve bu durumun kanser hücrelerinin daha agresif özellikler kazanmasına neden olduğunu gözlemledik. Ancak bu süreç, yağ asidi sentezini hedef alan orlistat uygulamasıyla baskılanabilir; böylece mikroçevrenin kanseri destekleyici etkisi azaltılarak tümörün agresifliği geriletilebilir. Elde edilen bulgular, pankreas kanserinde lipit metabolizmasının hedeflenmesinin yeni ve etkili tedavi stratejileri geliştirilmesinde kilit bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas kanseri, tümör mikroçevresi, adiposit, lipit metabolizması, orlistat.

**University:** Istanbul Kultur University

**Institute:** Institute of Graduate Education

**Department:** Molecular Biology and Genetics

**Program:** Molecular Biology and Genetics

**Supervisor:** Dr. Öğr. Üyesi Pelin Özfiliz KILBAŞ

**Degree Awarded and Date:** MA – JUNE 2025

## ABSTRACT

Pancreatic cancer is among the most aggressive malignancies due to its poor prognosis, high metastatic potential, and limited treatment options. In the progression of this disease, interactions with the tumor microenvironment play a critical role. In particular, the dynamic communication between cancer cells and surrounding adipocytes leads to the emergence of metabolic signals that enhance cancer cell proliferation, migration, and drug resistance. Lipids and adipokines secreted by adipocytes contribute to the reprogramming of lipid metabolism, thereby supporting tumor progression. In this context, orlistat, a fatty acid synthase (FASN) inhibitor, stands out as a promising therapeutic agent with anticancer potential. By targeting lipid metabolism, orlistat eliminates the advantages cancer cells gain from adipocyte-derived signals and suppresses tumor-supportive signaling at the cellular level. In this study, the metabolic crosstalk between 3T3-L1 mature adipocyte cells and MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells was examined, and the role of orlistat in this interaction was evaluated. By analyzing SREBP1 levels, we observed that the tumor microenvironment is activated through lipid metabolism, leading to more aggressive characteristics in cancer cells. However, this process can be suppressed through the application of orlistat, which targets fatty acid synthesis; thereby, the tumor-promoting effects of the microenvironment can be diminished, and tumor aggressiveness can be reduced. The findings suggest that targeting lipid metabolism in pancreatic cancer could be a key approach in the development of new and effective therapeutic strategies.

**Keywords:** Pancreatic cancer, tumor microenvironment, adipocyte, lipid metabolism, orlistat