

ÖZET

Pankreas kanseri (PK) cerrahi müdahale ve kemoterapi ilaçlarının kullanımına rağmen tedavilere karşı geliştirdiği direnç ile beş yıllık sağkalım oranı oldukça düşük agresif yapıda olan ve dünyada kanser ölümlerinde yedinci sırada yer alan bir tümördür. Hücre döngüsünde önemli rolü olan CDK4/6'yı spesifik olarak hedef alan CDK inhibitör ajanı Palbosiklib (PD), hücrenin G1 fazından S fazına geçişini baskılayarak hücre döngüsünün devamlılığını engeller. PK'de ifade seviyesi düşük olan ve tümör baskılayıcı görevi gören miR-150 ifade seviyesinin artırılması ile tümörigenez ile ilişkili süreçler baskılanmaktadır. Üç boyutlu (3B) hücre kültürü, tümörlere benzer genetik özelliklere sahip olduklarından tümörün ilaca karşı oluşturduğu cevabı mimik edebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, artan miR-150 ifadesi ile ilişkili olarak PD'nin 3B hücre kültürü formlarında hücre sağkalımı, hücre çoğalması ve migrasyona etkisinin, farklı metastatik karaktere sahip MIAPaCa-2 ve Capan-2 PK hücrelerinde transkriptomik ve proteomik çalışmalar ile incelenmesidir. Yumuşak agar koloni oluşturma deneyi, Matrigel testi ve asılı damla modeli ile 3B PK hücre formları elde edilmiştir. miR-150 ifadesi artırılan 3B formlarındaki PK hücrelerinde PD'nin koloni oluşturma potansiyelini inhibe edici etkisinin arttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda artan miR-150 ifadesine bağlı olarak PD'nin hücre migrasyonunu baskıladığı incelenmiştir. Epitel-mezenkimal geçiş mekanizmasında görev alan mRNA ve protein ifadeleri incelendiğinde 2B hücre formlarına göre 3B formlarında mezenkimal belirteçlerin ifadesindeki artışın, artan miR-150 ifadesi ile PD uygulamasına bağlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Sonuç olarak, miR-150 ifadesi ile PD sinerjistik etki göstererek MIAPaCa-2 ve Capan-2 PK 3B hücre formlarında mezenkimal karakteri baskılamıştır. miR-150 ifadesinin PK kombine terapilerinde kullanılabileceği yönelik umut verici öncül sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, üç boyutlu kültür, miRNA, miR-150, CDK4/6 inhibitörü

ABSTRACT

Pancreatic cancer (PC) is an aggressive tumor with a very low five-year survival rate due to its resistance to treatments, despite the use of surgical intervention and chemotherapy drugs, and is the seventh in the world in cancer deaths. The CDK inhibitor agent Palbociclib (PD), which specifically targets CDK4/6, which has an important role in the cell cycle, suppresses the transition of the cell from the G1 phase to the S phase, thus preventing the continuity of the cell cycle. Tumorigenesis-related processes are suppressed by increasing the expression level of miR-150, which has a low expression level in PC and acts as a tumor suppressor. Three-dimensional (3D) cell culture can mimic the response of the tumor to the drug, as they have genetic characteristics similar to tumors. The aim of this study is to investigate the effect of PD on cell survival, cell proliferation and migration in 3D cell culture forms, in relation to increased miR-150 expression, by transcriptomic and proteomic studies in MIA PaCa-2 and Capan-2 PC cells with different metastatic characters. 3D PC cell forms were obtained by soft agar colony formation assay, Matrigel test and hanging drop model. It was observed that the inhibitory effect of PD on colony formation potential increased in PC cells in 3D forms with increased miR-150 expression. At the same time, it was investigated that PD suppressed cell migration due to increased miR-150 expression. When mRNA and protein expressions involved in the epithelial-mesenchymal transition mechanism were examined, it was observed that the increase in the expression of mesenchymal markers in 3D forms compared to 2D cell forms decreased due to increased miR-150 expression and PD application. In conclusion, miR-150 expression and PD showed synergistic effect and suppressed mesenchymal character in MIA PaCa-2 and Capan-2 PC 3D cell forms. Promising preliminary results have been obtained that miR-150 expression can be used in PC combined therapies.

Keywords: Pancreas cancer, three-dimensional culture, miRNA, miR-150, CDK4/6 inhibitor