

ÖZET

Akciğer kanseri dünya çapında kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Vakaların yaklaşık % 85'ine neden olan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve ikincisi % 15'ini oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri olmak üzere iki geniş alt tipte sınıflandırılır. Akciğer kanserinin altında yatan moleküler mekanizmalar kanserin başlaması, ilerlemesi, çevresel faktörlerden etkilenen dinamik epigenetik değişikliklerin yanı sıra nokta mutasyonları, delesyonlar, yer değiştirme ve/veya amplifikasyonlar dahil olmak üzere kalıcı genetik değişiklikler kombinasyonlarının birikmesi sonucudur. Hücre içi sinyal iletimleri iyi tanımlanmış MAPK, mTOR, Notch , Hedgehog, Wnt gibi birçok sinyal yolları vardır. Sinyal iletim mekanizmaları üzerindeki bozulmalar da kanser nedenlerinden biridir. Bu yollardan biri olan Wnt sinyal yolu, hücre kaderinin belirlenmesi, hücre göçü, hücre polaritesi, nöronal şekillendirme ve embriyonik gelişim sırasında organogenezin kritik yönlerini düzenleyen eski ve evrimsel olarak korunan bir yoldur. Diğer yandan sikline bağımlı kinazların da (CDK) kanserle ilişkileri vardır. Hücre döngüsü, hücre bölünmesi ve replikasyonu için gerekli olan büyüme, kromozomal replikasyon ve mitozun çeşitli aşamalarında görev alırlar. Karmaşık bir etkileşime giren proteinler kümesi, memeli hücrelerinde hücre döngüsü boyunca ilerlemeyi sıkı bir şekilde düzenler. Bu nedenle kanser tedavisinde CDK'ların inhibisyonu büyük önem arz etmektedir. CDK inhibitörü olarak kullanılması için prelinik ve klinik olmak üzere birçok çalışma vardır. Palbociclib de bunlardan biridir. İlk olarak 2014'te meme kanserinin tedavisi için geliştirilmiş daha sonrasında diğer kanserler üzerine de etkileri incelenmeye başlanmış ve hala daha bu araştırmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Bu tez kapsamında A549 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücreleri üzerinde Palbociclib'in enflamasyon ile ilişkili moleküller üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of cancer deaths worldwide. Classifies two broad subtypes: Non-small cell lung cancer (NSCLC), which causes approximately 85 % of the cases, and small cell lung cancer, which constitutes 15 %. The molecular mechanisms underlying lung cancer are the result of the onset of cancer, the accumulation of combinations of permanent genetic changes including point mutations, deletions, displacements and/or amplifications, as well as the dynamic epigenetic changes affected by environmental factors. Intracellular signal transductions are well-defined MAPK, mTOR, Notch, hedgehog, Wnt as well as many signaling pathways. Disturbances on signal transduction mechanisms are also one of the causes of cancer. One of these pathways, the Wnt signaling pathway, is an ancient and evolutionary pathway that regulates critical aspects of organogenesis during cell fate determination, cell migration, cell polarity, neuronal styling, and embryonic development. On the other hand, Cyclin-dependent kinases (CDK) have frequent associations with cancer. They are involved in various stages of growth, chromosomal replication and mitosis necessary for cell cycle, cell division and replication. A complex set of interacting proteins strictly regulates progression through the cell cycle in mammalian cells. Therefore, the inhibition of CDKs in cancer treatment has great importance. There are many studies, including preclinical and clinical, for use as CDK inhibitors, Palbociclib is one of them. It was first developed for the treatment of breast cancer in 2014, and then its effects on other cancers have also started to be investigated and these studies are still continuing in a great pace. In this thesis, we aimed to investigate the effects of Palbociclib on inflammation in non-small cell lung cancer cells.