

# GLİOBLASTOMA HÜCRELERİNDE İNTEGRİN $\alpha 10$ 'UN PLGA NANO PARTİKÜLLERİNE YÜKLENMİŞ siRNA İLE BASKILANMASI

## ÖZET

Kanser, dünyada ölüm nedenlerinin başında gelen bir hastalıktır ve birçok çeşitleri bulunmaktadır. En tehlikeli kanser sınıfına dahil olabilecek bir kanser türü de glioblastoma kanseridir ve beyin çevresine yayılabilen en yaygın ve ölümcül bir tümördür. Histolojik olarak nekroz ve endotel proliferasyon ile tanımlanan glioblastoma, yetişkin bireylerde görülen en yaygın ve agresif birincil beyin tümörüdür. Tanı ve tedavisinde birçok zorluk yaşanmaktadır. Bu olumsuzlukları en aza indirmek amacıyla nano taşıyıcı sistemler ile ilacın kontrollü ve hedefli iletimi mümkün hale getirilmeye başlanmıştır. Ayrıca, kanser hücrelerinde fazla eksprese olan genlerin ve ürünlerinin bilinmesiyle bu genlerin terapötik hedef olduğu çalışmalar artmıştır ve bu doğrultuda tümör bölgelerinde fazla eksprese olan genlerin susturulmasına yönelik çalışmalar günümüzde odak noktası olmuştur. Ribonükleik asit (RNA)'yı seçici bir şekilde hedefleyebilen antisens oligonükleotidler ile antisens teknolojisi bu alanda önemli ajanlar sunmaktadır. Bu terapötik ajanlardan biri olan küçük enterferans yapan (si-RNA)'lar ile hedeflenmiş mesajcı RNA (mRNA)'nın parçalanması mümkün hale gelmiştir. Böylece kanser hücrelerinin gelişimine sebep olan protein susturularak kanser tedavisi gerçekleştirilebilir. İntegrinler,  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirinden oluşan heterodimerik hücre yüzeyi reseptörleridir ve hücre dışı matrisi hücre iskeletine bağlarlar. Ayrıca tümör hücreleri üzerindeki hücre dışı matris ve integrin reseptörleri arasındaki etkileşimlerin, hücre göçü ve proliferasyonu gibi tümör hücresi süreçlerinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Özellikle, integrin  $\alpha 10$  proteinini ifade eden *ITGA10* geninin yüksek ifadesi, glioma hastalarında daha kötü bir genel hayatta kalma olasılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda, biyoyumlu, biyobozunur ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından insanlar üzerinde kullanımına onay alınmış bir polimer olduğu için Poli (D,L-laktid-ko-glikolid) (PLGA) nanopartikülleri ile glioblastoma hücrelerine terapötik madde olan integrin  $\alpha 10$ 'u hedefleyen siRNA'nın taşınabilmesini ve sonuçta kanser hücresindeki değişimi incelemeyi amaçladık. Böylece, PLGA nanopartikülleri ile siRNA taşınmasının etkinliği, PLGA nanopartikül aracılı siRNA'nın glioblastoma hücrelerindeki integrin  $\alpha 10$ 'u baskılama etkinliği ve integrin  $\alpha 10$ 'un baskılanması ile kanser hücrelerindeki değişikliğin incelenerek

PLGA nanopartikülleri ile taşınan siRNA'nın glioblastoma hücrelerindeki integrin  $\alpha 10$ 'u hedeflenmesiyle glioblastoma kanseri için olası bir terapötik yaklaşım öne sürülebilecektir.

**Anahtar Kelimeler: gen tedavisi, PLGA, nano taşıyıcı, si-RNA, integrin, glioblastoma kanseri**