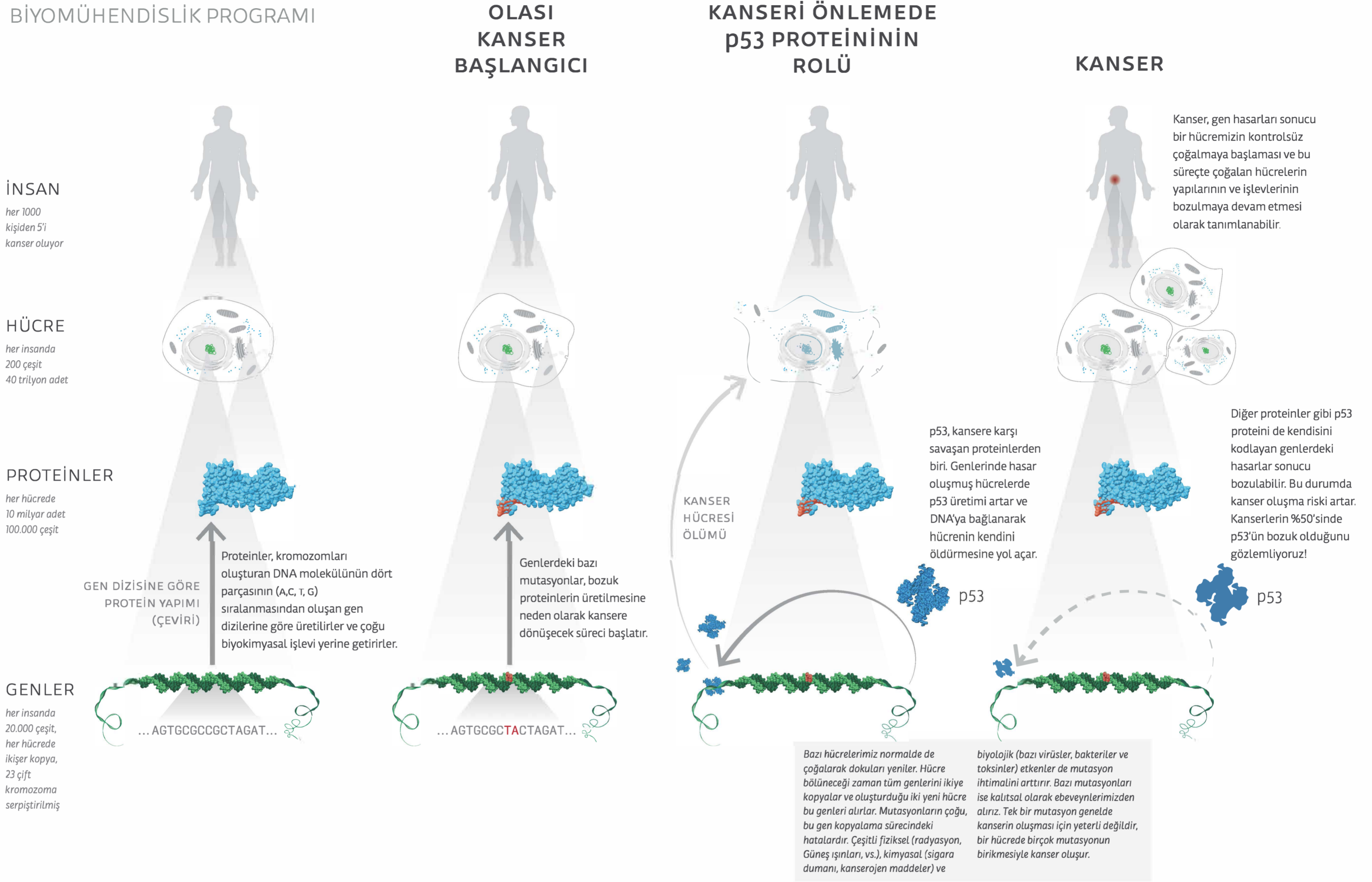


Kanser Tamir Mekanizmasını Güçlendirmek

Batu Erman batu@sabanciuniv.edu

MOLEKÜLER BİYOLOJİ, GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK PROGRAMI

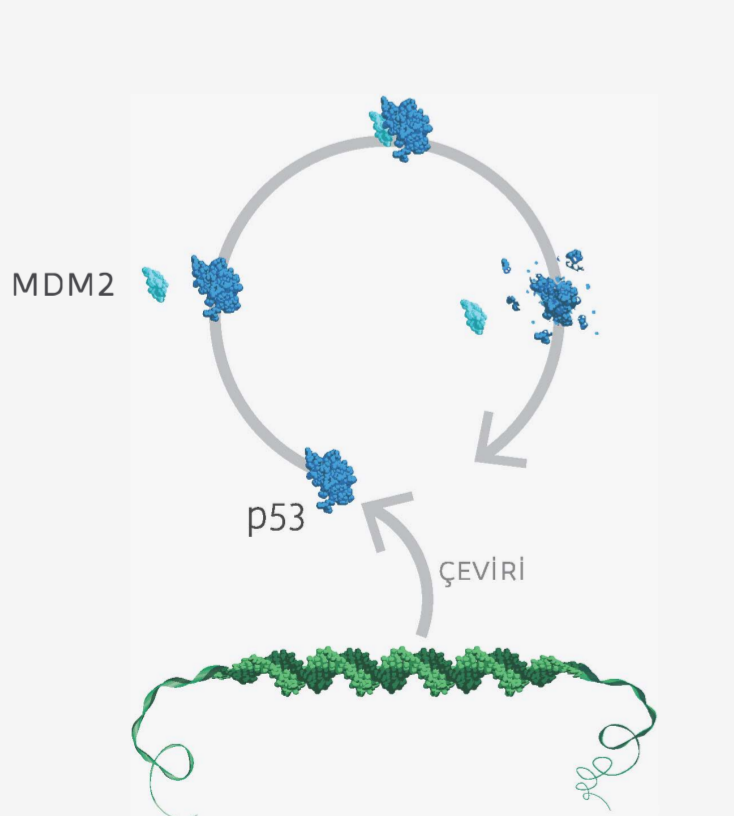


p53 Üzerine Çalışmalarımız

Bazı kemoterapi ilaçları gen hasarı yaratıp p53 proteininin seviyesini artırarak kanser hücrelerini ölüme sürükler. **Peki gen hasarı yapmadan da p53 etkinliğini artırıp kanser hücrelerini öldürebilir miyiz?** Bunun için p53 proteinini etkisiz hale getiren molekülleri hedefleyen kimyasallar tasarlıyoruz ❶ ve kanser hücrelerinin vücutta ölüme neden daha dirençli olduğunu anlamaya çalışıyoruz. ❷

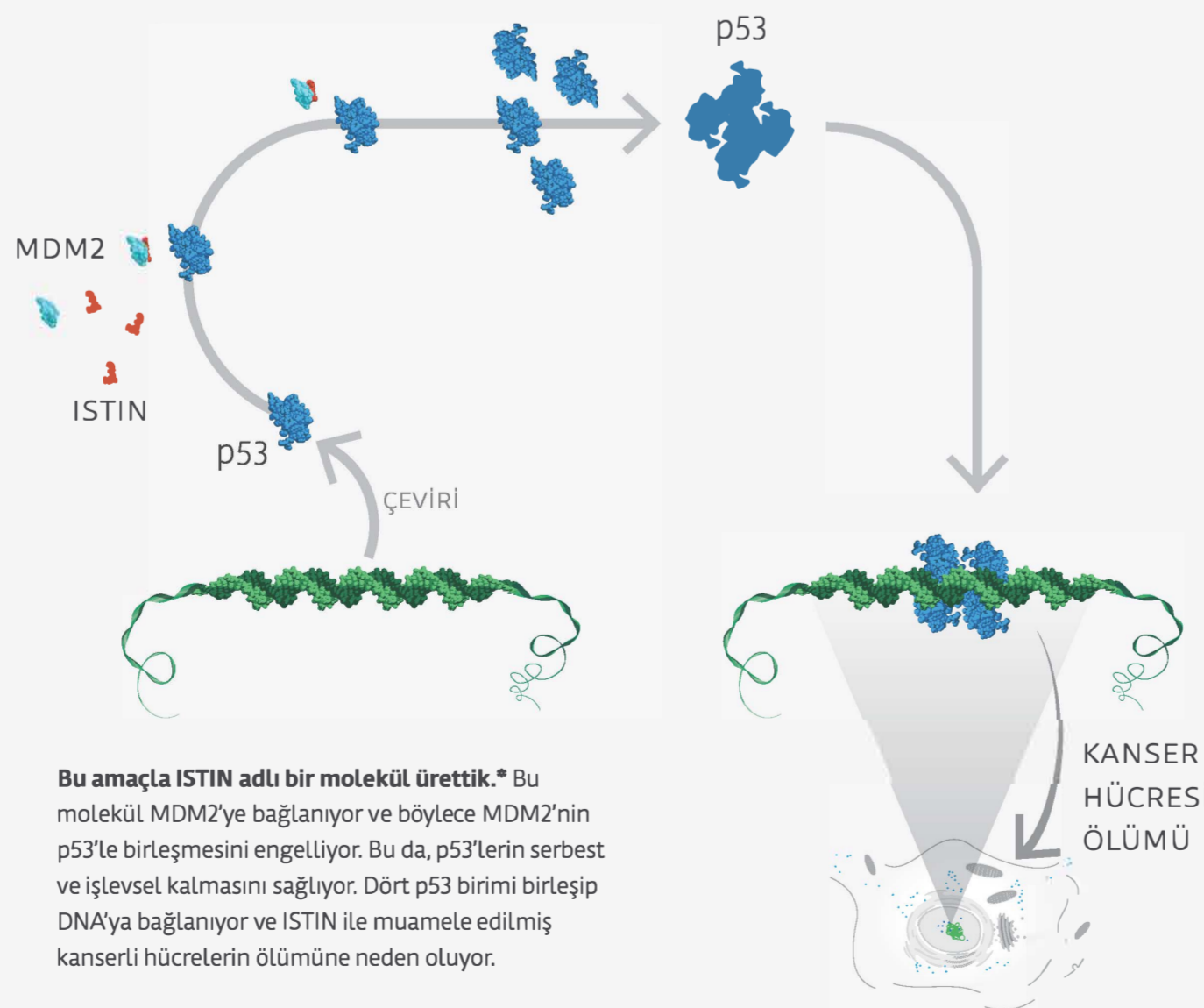
1

NORMAL DÖNGÜ



Normalde MDM2 adlı başka bir protein, sürekli olarak üretilen p53'lere bağlanarak parçalanmalarına yol açar. Kanser daha da sık görülmemesinin nedeni, genlerde hasar olduğunda p53 proteininin MDM2'den ayrılarak hücreleri ölüme sürüklemesidir. Kemoterapi ilaçları bu bağlantıyı daha da engelleyerek, kanser hücrelerini daha kolay öldürür. MDM2'ye bağlanan küçük moleküller bulabilirsek **p53-MDM2 bağlantısını bozup bu döngüyü kırarak p53 sayısını artırarak kanser hücrelerini öldürebiliriz.**

ISTIN İLE

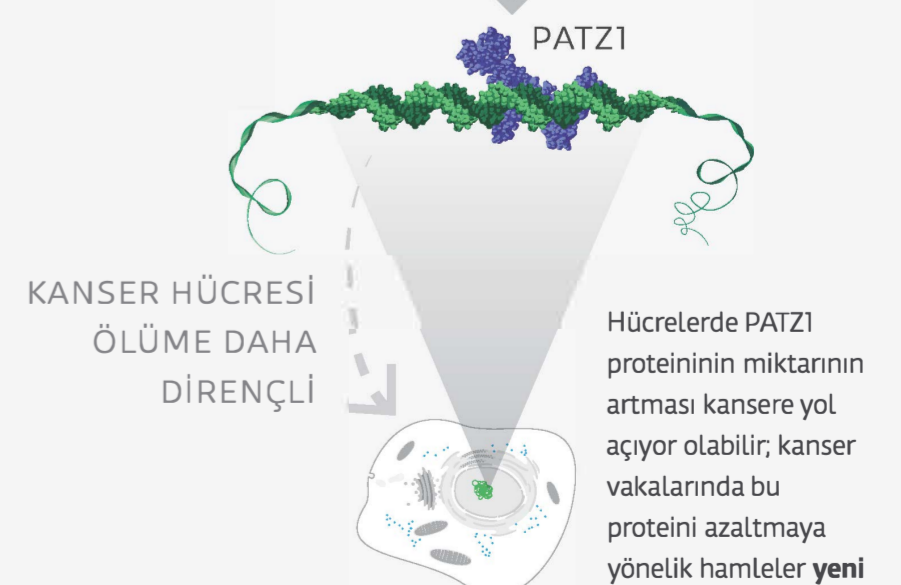


* Bu amaçla **ISTIN** adlı bir molekül ürettik.* Bu molekül MDM2'ye bağlanıyor ve böylece MDM2'nin p53'e birleşmesini engelliyor. Bu da, p53'lerin serbest ve işlevsel kalmasını sağlıyor. Dört p53 birimi birleşip DNA'ya bağlanıyor ve ISTIN ile muamele edilmiş kanserli hücrelerin ölümüne neden oluyor.

2

PATZI

Kanser hücreleri kemoterapi ilaçları verildiğinde bile p53 seviyelerini arttırmaktan kaçarak, p53 tarafından ölüme sürüklenmeye direnç gösterebiliyorlar. Bu direncin sorumlusu olabilecek, hem p53'ün yüzeyine hem de p53'ün DNA'da bağlandığı bölgeye bağlanarak **p53-DNA birleşmelerini engelleyen yeni bir protein (PATZI) keşfettik** ve bilgisayar kullanarak yüzey haritasını çıkardık.



Hücrelerde PATZI proteininin miktarının artması kansere yol açıyor olabilir; kanser vakalarında bu proteini azaltmaya yönelik hamleler **yeni bir tedavi yöntemi sunabilir.**

REFERANS

PATZI Is a DNA Damage-Responsive Transcription Factor That Inhibits p53 Function. Keskin N, Deniz E, Eryılmaz J, Un M, Batur T, Ersahin T, Cetin Atalay R, Sakaguchi S, Ellmeier W, Erman B. Mol Cell Biol. 2015 May;35(10):1741-53. doi: 10.1128/MCB.01475-14.