

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSAN GLİOBLASTOMA HÜCRELERİNDE  
SERTRALİN ve PENFLURİDOL'ÜN  
TUMÖRİGENEZ ve METASTATİK HÜCRE  
DAVRANIŞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ: İLAÇ YENİDEN  
KONUMLANDIRMA**

DİDEM KELEŞ BARTIK

**TEMEL SİNİRBİLİMLER  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İZMİR-2019**

**TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2015970131**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSAN GLİOBLASTOMA HÜCRELERİNDE  
SERTRALİN ve PENFLURİDOL'ÜN  
TUMÖRİGENEZ ve METASTATİK HÜCRE  
DAVRANIŞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ: İLAÇ YENİDEN  
KONUMLANDIRMA**

**TEMEL SİNİRBİLİMLER  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

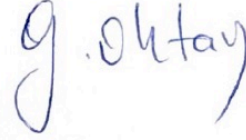
**DİDEM KELEŞ BARTIK**

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Gülgün OKTAY

**TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2015970131**

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilimler Anabilim Dalı, Temel Sinirbilimler Yüksek Lisans programı öğrencisi Didem KELEŞ BARTIK “İnsan Glioblastoma Hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün Tumörigenez ve Metastatik Hücre Davranışı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi: İlaç Yeniden Konumlandırma” konulu Yüksek Lisans tezini 26.06.2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

BAŞKAN



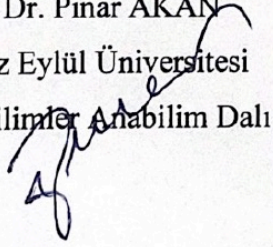
Prof. Dr. Gülgün OKTAY

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Pınar AKAN  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Sinirbilimler Anabilim Dalı



ÜYE

Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN  
Ege Üniversitesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı



YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Şermin GENÇ  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Sinirbilimler Anabilim Dalı

YEDEK ÜYE

Prof. Dr. Yasemin AKÇAY  
Ege Üniversitesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b><i>i</i></b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b><i>iii</i></b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b><i>iv</i></b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b><i>vi</i></b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b><i>vii</i></b>
<b>ÖZET</b>	<b><i>1</i></b>
<b>ABSTRACT</b>	<b><i>3</i></b>
<b>1. Giriş ve Amaç</b>	<b><i>4</i></b>
<b>2. Genel Bilgiler</b>	<b><i>5</i></b>
2.1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri	<i>5</i>
2.2. Glioblastoma Multiforme	<i>8</i>
2.2.1 GBM İnsidansı, Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	<i>9</i>
2.2.2 Genetik ve Moleküler Patogenezi	<i>10</i>
2.2.3 Tedavi Yaklaşımları	<i>11</i>
2.3. Merkezi Sinir Sistemi İlaçları	<i>12</i>
2.4. Sertralin	<i>14</i>
2.5. Penfluridol	<i>15</i>
<b>3. Gereç ve Yöntem</b>	<b><i>16</i></b>
3.1. Araştırmanın Tipi	<i>16</i>
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	<i>16</i>
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	<i>16</i>
3.4. Çalışma materyali	<i>16</i>
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	<i>16</i>
3.6. Veri toplama araçları	<i>17</i>
3.6.2.1 Hücre Kültürü	<i>19</i>
3.6.2.2 WST-1 Hücre Canlılık Analizi	<i>19</i>
3.6.2.3 Akış Sitometrisi ile Apoptoz Analizi	<i>20</i>
3.6.2.4 Koloni Oluşum Denemesi	<i>20</i>
3.6.2.5 3D Sferoid Proliferasyon Denemesi	<i>21</i>
3.6.2.6 Yara İyileşmesi Lateral Migrasyon Denemesi	<i>22</i>
3.6.2.7 Matrijel İnvazyon Denemesi	<i>22</i>
3.6.2.8 Adezyon Denemesi	<i>23</i>
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	<i>24</i>
3.8. Verilerin değerlendirilmesi	<i>24</i>

3.9. Araştırmanın sınırlılıkları	25
3.10. Etik Kurul Onayı	25
<b>4. Bulgular</b>	<b>26</b>
<b>5. Tartışma</b>	<b>36</b>
<b>6. Sonuç ve Öneriler</b>	<b>40</b>
<b>7. Kaynaklar</b>	<b>41</b>
<b>8. Ekler</b>	<b>47</b>



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması _____	5
<b>Tablo 2.</b> Projede kullanılan malzemelerin marka ve kod numaraları _____	17
<b>Tablo 3.</b> Projede kullanılan cihazların marka ve kod numaraları _____	18



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Glioblastoma multiformenin temel karakteristikleri _____	9
<b>Şekil 2.</b> GBM’de rol alan a) RTK/RAS/PI(3)K, b) p53 ve c) RB sinyal yollarındaki moleküler değişiklikler _____	11
<b>Şekil 3.</b> Merkezi sinir sistemi ilaç mekanizmaları _____	13
<b>Şekil 4.</b> Proje akış grafiği _____	24
<b>Şekil 5.</b> Sertralin’in 24. 48. ve 72. saatlerdeki a) U87 ve b) U251 hücre canlılığı (%) üzerine etkisi ve IC <sub>50</sub> dozları (n=3) _____	26
<b>Şekil 6.</b> Penfluridol’ün 24. 48. ve 72. saatlerdeki a) U87 ve b) U251 hücre canlılığı (%) üzerine etkisi ve IC <sub>50</sub> dozları (n=3) _____	27
<b>Şekil 7.</b> Sertralin’in U87 ve U251 hücrelerinin koloni oluşum yetenekleri üzerindeki etkisine ilişkin a) kuyu görüntüleri b) koloni sayıları (n=3) _____	27
<b>Şekil 8.</b> Penfluridol’ün U87 ve U251 hücrelerinin koloni oluşum yetenekleri üzerindeki etkisine ilişkin a) kuyu görüntüleri b) koloni sayıları (n=3) _____	28
<b>Şekil 9.</b> U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün apoptoz üzerindeki etkilerine ilişkin a) akış sitometri görüntüleri b) Apoptotik hücre yüzdeleri (n=3) _____	29
<b>Şekil 10.</b> U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün apoptoz üzerindeki etkilerine ilişkin a) akış sitometri görüntüleri b) Apoptotik hücre yüzdeleri (n=3) _____	29
<b>Şekil 11.</b> U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün sferoid proliferasyonu üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) Sferoid hacimleri (n=3) c) Hücre canlılığını gösteren lüminesans sonuçları (n=1) _____	30
<b>Şekil 12.</b> U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün sferoid proliferasyonu üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) Sferoid hacimleri (n=3) c) Hücre canlılığını gösteren lüminesans sonuçları (n=1) _____	31
<b>Şekil 13.</b> U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün lateral motilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) motilite indeks yüzdeleri (n=3) _____	32
<b>Şekil 14.</b> U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün lateral motilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) motilite indeks yüzdeleri (n=3) _____	32
<b>Şekil 15.</b> U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün matrijel invazyon üzerine etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) invazyon yüzdeleri (n=4) _____	33

- Şekil 16.** U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün matrijel invazyon üzerindeki etkisine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) invazyon yüzdeleri (n=5) \_\_\_\_\_ 33
- Şekil 17.** Sertalin'in U87 ve U251 hücrelerinin adezyon yetenekleri üzerine etkisine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) % hücre adezyonu (n=3) \_\_\_\_\_ 34
- Şekil 18.** Penfluridol'ün U87 ve U251 hücrelerinin adezyon yetenekleri üzerine etkisine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) % hücre adezyonu (n=3) \_\_\_\_\_ 35



## KISALTMALAR

- WHO:** World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü
- GBM:** Glioblastoma multiforme
- IDH:** İsositrat dehidrogenaz
- NOS:** Nitrik oksit sentaz
- MSS:** Merkezi sinir sistemi
- DBBHL:** Difüz büyük B hücreli lenfoma
- ALK:** Anaplastik lenfoma kinaz
- SHH:** Sonic hedgehog
- TP53:** Tümör protein 53
- PNET:** Primitif nöro ektodermal tümör
- MPNST:** Malign periferik sinir kılıfı tümörü
- EGFR:** Epidermal büyüme faktörü reseptörü
- MDM2:** Mouse double minute 2 homolog
- PTEN:** Fosfataz ve tensin homoloğu
- TERT:** Telomeraz ters transkriptaz
- PDGFA:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü A
- PDGFRA:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa
- RB:** Retinoblastoma
- CDK:** Siklin bağımlı kinaz
- CDKN2A:** Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
- TMZ:** Temozolomid
- MGMT:** O6-metilguanin-DNA metiltransferaz
- VMAT:** Veziküler katekolamin taşıyıcısı
- SERT:** Serotonin taşıyıcısı
- FDA:** ABD Gıda ve İlaç İdaresi
- ER:** Endoplazmik retikulum
- TCTP:** Translasyonel olarak kontrol edilen tümör proteini
- TNBC:** Üçlü (triple) negatif meme kanseri
- ROS:** Reaktif oksijen türleri
- SP:** Spesifite protein

## TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca akademik deneyim ve bilgisini benimle paylaşan, hayatımın her adımında sevgi, ilgi ve desteğini benden esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Gülgün OKTAY'a,

Eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ikinci danışman hocam sayın Prof. Dr. Zübeyde ERBAYRAKTARA'a,

Desteğini ve güler yüzünü her zaman hissettiğim Sinirbilim Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Pınar AKAN, Sinirbilim Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Şermin GENÇ'e,

Bilgi ve deneyimleriyle her zaman çalışmalarına katkıda bulunan sevgili arkadaşım Dr. Erdoğan Pekcan ERKAN'a,

Bitmek bilmez laboratuvar çalışmalarında her zaman emek ve bilgilerini paylaşan canım arkadaşlarım Şeniz İNANÇ ve Murat SİPAHİ'ye,

Akış Sitometresi çalışmalarına yardımcı olan ve değerli zamanını bizimle paylaşan Dr. Halil ATEŞ'e,

Kaliteli bir eğitim almamızı sağlayan çok değerli Sinirbilimler Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Her zaman destek olan sevgili dostlarım Emin ÇAVUŞLU, Gonca ÇETİN, Belgin SERT SERDAR, Uğur Ramazan BORA, Özge TEZCAN ve tüm arkadaşlarıma,

Son olarak, desteklerini hep yanımda hissettiğim annem Sevim KELEŞ, babam Halis KELEŞ, kardeşim Taylan KELEŞ ve eşim Ertuğrul BARTIK olmak üzere tüm aileme teşekkür ederim.

İyi ki varsınız...

**İnsan Glioblastoma Hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün Tümörigenez ve Metastatik Hücre Davranışı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi: İlaç Yeniden Konumlandırma**

**Didem KELEŞ BARTIK**

Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı  
35340, Inciraltı – İzmir

**ÖZET**

Glioblastoma multiforme (Evre IV), yetişkinlerde görülen en yaygın ve malign primer beyin neoplazmasıdır. Cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapiyi kapsayan multimodal tedavi yaklaşımları olmasına rağmen, ortalama 15 aydan kısa bir sağkalımı bulunmaktadır. Bu nedenle glioblastoma tedavisinde kullanılacak, kan-beyin bariyerini geçebilme yeteneğine sahip ve FDA onaylı yeni terapötik ilaçların tanımlanmasına acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kapsamda çalışmamızın amacı, insan glioblastoma hücre hatlarında (U87 ve U251), antidepressan olan Sertralin ve antipsikotik olan Penfluridol'ün tümörigenez ve metastatik hücre davranışı üzerindeki etkilerini incelemek ve glioblastoma tedavisi için bu ilaçları yeniden konumlandırmaktır. Bu kapsamda, öncelikle U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin veya Penfluridol'ün inhibitör konsantrasyonlarını (IC<sub>50</sub>) belirlemek amacıyla WST-1 ile hücre canlılığı analiz edildi. Ardından U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün koloni oluşumu, sferoid proliferasyonu ve apoptoz üzerine etkileri sırasıyla koloni oluşum denemesi, sferoid proliferasyon denemesi ve akış sitometresi ile incelendi. Bu hücrelerde Sertralin ve Penfluridol'ün metastatik hücre davranışları üzerine etkilerini incelemek için yara iyileşmesi, matrijel invazyon ve hücre adezyonu denemeleri uygulandı. Sonuçlar incelendiğinde hem Sertralin hem de Penfluridol'ün hücre ölümünü tetiklediği, sferoid proliferasyonu ve koloni oluşumunu anlamlı olarak baskıladığı görüldü. Sertralin'in ayrıca migrasyon, invazyon, adezyonu da anlamlı olarak baskıladığı, diğer yandan Penfluridol'ün metastatik hücre davranışı üzerine herhangi bir anlamlı etkisinin olmadığı belirlendi. Elde edilen bu veriler ışığında, glioblastoma tedavisinde Penfluridol'ün spesifik olarak anti-kanserojenik ajan,

Sertralin'in ise hem anti-kanserojenik hem de anti-metastatik ajan olarak kullanılabilir potansiyele sahip olduğunu öngörmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Glioblastoma multiforme, Sertralin, Penfluridol, Apoptoz, Metastatik hücre davranışı



# **Evaluation of the Effects of Sertraline and Penfluridol on Tumorigenesis and Metastatic Cell Behavior in Human Glioblastoma Cells: Drug Repositioning**

**Didem KELEŞ BARTIK**

Dokuz Eylül University, Health Science Institute, Department of Neuroscience  
35340, İnciraltı – İzmir

## **ABSTRACT**

Glioblastoma multiforme (Stage IV) is the most common and malignant primary neoplasm in adults. Although there are multimodal treatment approaches including surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy, the mean survival is less than 15 months. Therefore, there is an urgent need for the identification of new FDA-approved therapeutic drugs that can be used in the treatment of glioblastoma and capable of crossing the blood-brain barrier. In this regard, the aim of our study was to investigate the effects of an antipsychotic, Penfluridol, and an antidepressant, Sertraline, on tumorigenesis and metastatic cell behavior in human glioblastoma cell lines (U87 and U251) and to reposition these drugs for the glioblastoma treatment. In this context, cell viability was first analyzed with WST-1 to determine inhibitory concentrations of Sertraline or Penfluridol ( $IC_{50}$ ) in U87 and U251 cells. Then the effects of Sertraline and Penfluridol on colony formation, spheroid proliferation and apoptosis in U87 and U251 cells were investigated by colony formation, 3D spheroid proliferation assay and flow cytometry, respectively. In these cells, wound healing, matrigel invasion, and cell adhesion assays were performed to investigate the effects of Sertraline and Penfluridol on metastatic cell behavior. When the results were examined, it was observed that both Sertraline and Penfluridol triggered cell death and significantly suppressed colony formation and spheroid proliferation. Sertraline also significantly inhibited cell migration, invasion, adhesion, on the other hand, Penfluridol had no significant effect on metastatic cell behavior. In the light of these data, we presume that Penfluridol can be used specifically anti-carcinogenic agent, whereas Sertraline has the potential to be used as not only an anti-carcinogenic but also an anti-metastatic agent for the treatment of glioblastoma.

**Keywords:** Glioblastoma multiforme, Sertraline, Penfluridol, Apoptosis, Metastatic cell behavior

## **1. Giriş ve Amaç**

### **1.1. Problemin tanımı ve önemi**

Glioblastoma multiforme (GBM, astrositoma Evre IV) kötü prognoz ile ilişkili oldukça agresif beyin kanserleridir. Yetişkinlerde tüm beyin tümörlerinin %60'ından fazlasını oluşturur. Ancak mevcut tedavi yaklaşımlarının etkili olmaması nedeniyle, glioblastoma hastalarının %88'i tanıdan sonraki üç yıl içerisinde hastalığa yenik düşmektedir. Radyoterapi, adjuvan kemoterapi ve cerrahi yaklaşımlardaki gelişmeler, GBM hastalarının sağkalım ve yaşam kalitesinde kademeli iyileşmeler göstermiştir, ancak prognoz hala iç karartıcıdır. Bu nedenle bu ölümcül hastalığa karşı yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Yapılan araştırmalarda, anestetikler ve antidepresanlar gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarında kullanılan birtakım ilaçların kan-beyin bariyerini geçebilmeleri nedeniyle GBM tedavisinde alternatif yaklaşımlar sunabileceği düşünülmektedir.

### **1.2. Araştırmanın amacı**

Bu araştırma projesinin amacı, insan glioblastoma hücre hatlarında (U87 ve U251), antidepresan ilaç olan Sertralin ve antipsikotik ilaç olan Penfluridol'un anti-tümörjenik ve anti-metastatik fonksiyonlarını inceleyerek yeniden konumlandırmak (drug repositioning) ve yeni tedavi yaklaşımlarına katkı sağlamaktır. Bu amaç kapsamında hedeflerimiz, U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'un fonksiyonel testler olan hücre ölümü, sferoid proliferasyonu, koloni oluşumu ve metastatik hücre davranışı (migrasyon, invazyon ve adezyon) üzerindeki etkilerini incelemektir.

### **1.3. Araştırma soru ve hipotez-hipotezleri**

Bu kapsamda hipotezimiz (H1), "İnsan glioblastoma hücrelerinde (U87 ve U251) Sertralin ve Penfluridol hücre apoptozunu tetikleyecek, sferoid proliferasyonu, koloni oluşumu ve metastatik hücre davranışı ise baskılanacaktır." şeklindedir.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri

Geçtiğimiz yüzyılda, merkezi sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılması, tümör hücre kökenlerinin ve farklılaşma düzeylerinin göz önüne alındığı histolojik kavramlara dayandırılmıştır. Bu amaçla yapılan histolojik karakterizasyon; hematoksilin/eozin boyalı kesitlerde ışık mikroskopik özellikleri, hücre kökeni ile ilişkili proteinlerin immünohistokimyasal ekspresyonu ve ultra-yapısal karakterizasyon ile gerçekleştirilmekteydi. Ancak zamanla daha objektif, daha doğru tanımlanmış, klinik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar için daha hassas olan ve en uygun hasta tedavisi yaklaşımı sağlayan bir kategorizasyona ihtiyaç duyulmuştur. Bunun üzerine, 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, histolojik karakterlere ek olarak moleküler parametrelerin de (genetik değişiklikler ve/veya sinyal ileti yolağı değişiklikleri) göz önüne alındığı bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflandırmaya göre merkezi sinir sistemi tümörleri 17 ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 1) (1).

**Tablo 1.** WHO Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması (1).

<i>MSS Tümörleri</i>	<i>Evre</i>	<i>MSS Tümörleri</i>	<i>Evre</i>
<b>Diffüz Astroitik ve Oligodendroglial Tümörler</b>		<b>Menenjiyomlar</b>	
Diffüz astrositom, IDH-mutant <ul style="list-style-type: none"><li>Gemistositik astrositom, IDH-mutant</li></ul>	II	Menenjiyom	I
Diffüz astrositom, IDH-vahşi tip		Meningotelyal menenjiyom	
Diffüz astrositom, NOS		Fibröz menenjiyom	
Anaplastik astrositom, IDH-mutant	III	Transisyonel menenjiyom	
Anaplastik astrositom, IDH-vahşi tip		Psammomatous menenjiyom	
Anaplastik astrositom, NOS		Anjiyomatöz menenjiyom	
Glioblastoma, IDH-vahşi tip <ul style="list-style-type: none"><li>Dev hücreli glioblastoma</li><li>Gliosarkom</li><li>Eitelioid glioblastoma</li></ul>	IV	Mikrosistik menenjiyom	
Glioblastoma IDH-mutant	IV	Sekretuar menenjiyomu	
Glioblastoma, NOS		Lenfoplazmasite-zengin menenjiyom	
Diffüz orta hat glioma Histon H3 K27M-mutant	IV	Metaplastik menenjiyom	
Oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyon	II	Kordoid menenjiyom	
Oligodendroglioma, NOS		Berrak hücreli menenjiyom	

Anaplastik oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyon	III	Atipik menenjiyom	II
Anaplastik oligodendroglioma, NOS		Papiller meningiom	
Oligoastrocitom, NOS		Rabdoid menenjiyom	
Anaplastik oligoastrocitom, NOS		Anaplastik (malign) menenjiyom	III
<b>Diğer Astroitik Tümörler</b>		<b>Mezenkimal, Non-meninjetelyal Tümörler</b>	
Pilositik astrocitom	I	Soliter fibröz tümör / hemanjioperisitom	I/II/III
• Pilomiksoid astrocitom		Hemanjiyoblastoma	I
Subependimal dev hücreli astrocitom	I	Hemanjiom	
Pleomorfik ksantoastrocitom	II	Epitelioid hemanjiendoctelyoma	
Anaplastik pleomorfik ksantoastrocitom	III	Anjiyosarkomlar	
<b>Ependimal Tümörler</b>		Kaposi sarkoması	
Subependimom	I	Ewing sarkomu / Primitif nöro ektodermal tümör (PNET)	
Miksopapiller ependimom		Lipoma anjiyolipomu	
Ependimom	II	Hibernoma	
• Papiller ependimom		Liposarkom	
• Berrak hücreli ependimom		Desmoid tipi fibromatoz	
• Tanisitik ependimom		Miyofibroblastik	
Ependimom, RELA füzyon-pozitif	II/III	İnflamatuar myofibroblastik tümör	
Anaplastik ependimom	III	Benign fibröz histiyositoma	
<b>Diğer Gliomalar</b>		Fibrosarkom	
Anjiyosentrik glioma	I	Farklılaşmamış pleomorfik sarkom /	
Üçüncü ventrikülün kordoid gliomu	II	Malign fibröz histiyositoma	
Astroblastom		Leiomiom	
<b>Koroid Fleksus Tümörler</b>		Leyomiyosarkom	
Koroid pleksus papilloma	I	Rabdomiyom	
Atipik koroid pleksus papilloma	II	Rabdomiyosarkom	
Koroid pleksus karsinomu	III	Kondroma	
<b>Nöronal ve Karışık Nöronal-Glial Tümörler</b>		Kondrosarkom	
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	I	Kemik tümörü	
Gangliositom	I	Osteokondrom	
Ganglioglioma	I	Osteosarkom	
Anaplastik ganglioglioma	III	<b>Melanositik Tümörler</b>	
Displastik serebellar gangliositoma (Lhermitte-Duclos hastalığı)	I	Meningeal melanositoz	
Desmoplastik infantil astrocitom ve ganglioglioma	I	Meningeal melanositoma	
Papiller glioneuronal tümör	I	Meningeal melanom	
Rozet oluşturan glioneuronal tümör	I	Meningeal melanomatozis	
Diffüz leptomeningeal glioneuronal tümör			
Santral nörositom	II		
Ekstraventriküler nörositom	II		
Serebellar liponeurocytoma	II		
Paraganglioma			

Pineal Bölge Tümörleri		Lenfomalar	
Pineositoma	I	İmmün yetmezlik ilişkili MSS lenfoması <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIDS ile ilgili DBBHL</li> <li>• EBV pozitif DBBHL</li> <li>• Lenfomatoid granülomatozis</li> </ul>	III
Pineal parankimal orta farklılaşma tümörü	II/III		
Pineoblastom	IV	İntravasküler büyük B hücreli lenfoma	
Pineal bölgenin papiller tümörü	II/III	CNS'nin düşük dereceli B hücreli lenfomaları	
		CNS'nin T hücresi ve NK / T hücresi lenfomaları	
Embriyonal Tümörler			
Medulloblastoma genetik olarak tanımlanmış <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medulloblastom, WNT aktif</li> <li>• Medulloblastom, SHH aktif ve TP53 mutanlığı</li> <li>• Medulloblastom, SHH aktif ve TP53 vahşi tip</li> <li>• Medulloblastom, WNT / SHH olmayan</li> </ul>	IV	Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK pozitif	
Medulloblastoma histolojik olarak tanımlanmış <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medulloblastom, klasik</li> <li>• Medulloblastom, desmoplastik / nodüler</li> <li>• Kapsamlı nodülerliğe sahip medulloblastom</li> <li>• Medulloblastom, büyük hücreli / anaplastik</li> </ul>	IV	Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif	
Medulloblastom, NOS	IV	Dura MALT lenfoması	
Çok tabakalı rozetler içeren embriyonel tümör, C19MC değişmiş	IV	Histiyositik Tümörler	
Çok tabakalı rozetler içeren embriyonel tümör, NOS		Langerhans hücreli histiyositoz	
Medulloepithelioma	IV	Erdheim-Chester hastalığı	
MSS nöroblastomu		Rosai-Dorfman hastalığı	
• MSS ganglioneuroblastoma		Juvenil ksantogranülom	
• MSS embriyonel tümörü, NOS	IV	Histiyositik sarkom	
Atipik teratoid rabdoid tümör	IV	Germ Hücre Tümörleri	
Rabdoid özellikli MSS embriyonel tümörü	IV	Germinom	
Kraniyal ve Paraspinal Sinir Tümörleri		Embriyonel karsinom	
Schwannom <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hücresel schwannoma</li> <li>• Pleksiform schwannoma</li> </ul>	I	Sarık kesesi tümörü	
Melanotik schwannoma		Koryokarsinom	
Nörofibrom <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik nörofibrom</li> </ul>	I	Teratoma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Olgun teratom</li> <li>• Olgunlaşmamış teratom</li> </ul>	
Pleksiform nörofibrom		Malign dönüşümlü teratom	
Perineurioma	I	Karışık germ hücreli tümör	
Hibrit sinir kılıfı tümörü			

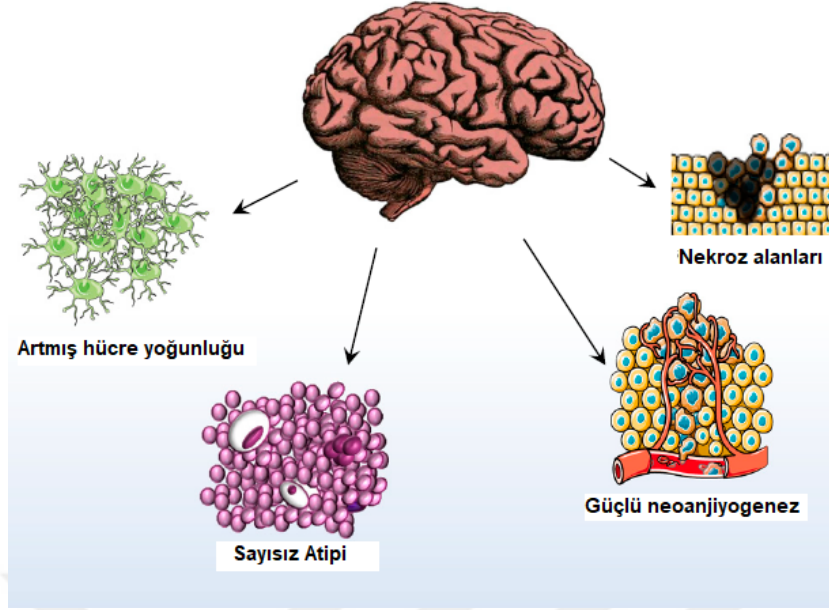
Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epitelioid MPNST</li> <li>• Perineür farklılaşması olan MPNST</li> </ul>	II/II/ IV	<b>Sellar Bölge Tümörleri</b>	
		Kraniyofarenjiyom Adamantinomatous craniopharyngioma Papiller kraniyofarenjiyom	I
		Sellar bölgenin granüler hücreli tümörü	I
		Pituicytoma	I
		Mil hücresi onkostomu	I
		<b>Metastatik Tümörler</b>	

IDH: İsoisitat dehidrogenaz; NOS: Nitrik oksit sentaz; MSS: Merkezi sinir sistemi; DBBHL: Difüz büyük B hücreli lenfoma; ALK: Anaplastik lenfoma kinaz; SHH: Sonic hedgehog; TP53: Tümör protein 53.

## 2.2. Glioblastoma Multiforme

Gliomaların adlandırılması ve tanısı için uluslararası standart olarak WHO sınıflandırması kullanılmaktadır. Histopatolojik kriterler tarafından belirlenen malignite düzeyine göre gliomaları Evre I ile IV arasında sınıflandırır. Evre I gliomalar proliferatif potansiyeli düşük ve cerrahi işlemle tedavi edilebilecek lezyonlarla ilişkilidir, buna karşın Evre II ila IV gliomalar yüksek derecede malign ve invaziftir. Glioblastoma multiforme (GBM) en agresif, invazif ve farklılaşmamış astrositom türüdür. WHO sınıflandırmasına göre diffüz astrositom veya anaplastik astrositomlardan gelişir ve Evre IV olarak tanımlanmıştır (1,2). Yaygın olarak bazal ganglionlarda, talamusta veya beyaz cevherde görülür ancak nadiren beyin sapı, spinal kord ve serebellumda ortaya çıkar. Başlangıçta, GBM'lerin yalnızca glial hücrelerden türetildiği düşünülmekteydi; ancak kanıtlar nöral-kök hücre benzeri özelliklere sahip çoklu (multiple) hücre tiplerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir. Bu hücreler kök hücreden nörona ve gliaya birçok farklılaşma aşamasındadır, fenotipik varyasyonlar büyük oranda hücre kökenindeki farklılıklardan ziyade sinyal yollarındaki moleküler değişikliklerle belirlenir (3).

Histolojik olarak GBM; artan hücre yoğunluğu, anormal hücre tipleri (atipi), nekroz alanları ve güçlü anjiyojenez ile karakterizedir (Şekil 1) (4). Makroskopik olarak GBM, multifokal kanama, nekroz, kistik ve jelatinimsi alanlar içeren oldukça heterojen bir yapıdır. Doku nekrozunun bir sonucu olarak bazı bölgeler yumuşak ve sarı renkte görünürken, tümör alanlarının bazıları sert ve beyaz renkte görünür, bazı bölgeler ise belirgin kistik dejenerasyon ve kanamalar gösterir (5).



Şekil 1. Glioblastoma multiformenin temel karakteristikleri (4).

### 2.2.1 GBM İnsidansı, Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Her ne kadar GBM 100.000 kişide 10'dan az küresel insidansa sahip nadir bir tümör olsa da kötü prognozu ve düşük sağkalım oranı (ortalama 14-15 ay) nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (6,7). Tüm yaş gruplarındaki tüm gliomaların %50'sini oluşturur (8) ve çocukluk çağı dahil her yaşta ortaya çıkabilir ancak ortalama 55-60 yaş arasında yüksek insidansa sahiptir (9). GBM insidansı erkeklerde kadınlardan ve Kafkasyalılarda diğer etnik kökene göre biraz daha yüksektir (10).

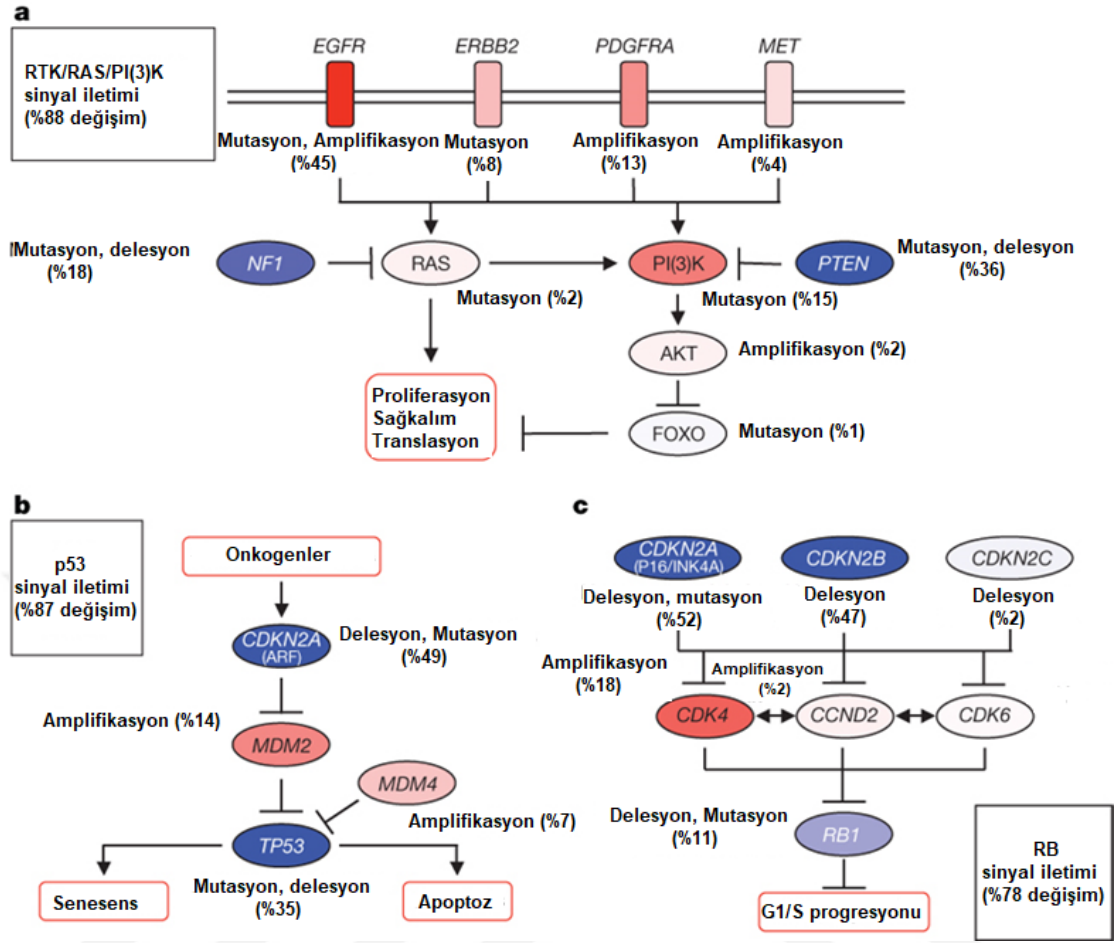
Beyin neoplazmalarının etiyolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Yüksek dozlu iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmanın bugüne kadar teyit edilen tek risk faktörüdür (10). Radyasyona bağlı GBM tipik olarak başka bir tümör veya durum için belirtilen terapötik radyasyondan yıllar sonra görülür (11) ve radyoterapiden sonra GBM gelişme riskinin % 2,5 olduğu tahmin edilmektedir (12). GBM ile sigara içme, diyet riski faktörleri, cep telefonları veya elektromanyetik alan, ağır kafa travması, mesleki risk faktörleri ve böcek ilacı maruziyeti gibi çevresel faktörler arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır (5). Nörofibromatozis tip 1 ve tip 2, yumrulu skleroz, Li-Fraumeni sendromu, retinoblastom ve Turcot sendromu gibi bazı spesifik genetik hastalıklarda artmış glioma riski vardır (10).

## 2.2.2 Genetik ve Moleküler Patogenezi

GBM'ler klinik özelliklere dayanarak primer GBM ve sekonder GBM olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Primer GBM, bilinen bir öncü lezyonun klinik ve histolojik kanıtları olmadan yani de novo olarak ortaya çıkarken, sekonder GBM'de önceden var olan düşük dereceli bir tümörün zaman içinde GBM'ye dönüşmesiyle ortaya çıkmaktadır. GBM'lerin çoğunluğu primerdir ve bu hastalar daha yaşlı olma eğilimindedir, ancak sekonder GBM'li hastalardan daha kötü prognoza sahiptir (13).

Genomik profillemeye ve Kanser Genom Atlas projesinde (14) 200'den fazla insan GBM tümör örneğinde 600'den fazla genin sekanslanması sonucunda, GBM'de üç merkezi sinyal yolunun aktive edildiği gösterilmiştir: 1) Tümör proteini p53 yolu, 2) Reseptör tirozin kinaz / Ras / fosfoinositid 3-kinaz sinyal yolu ve 3) Retinoblastoma yolu (Şekil 2). Primer GBM için tipik genetik değişiklikler, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonu ve amplifikasyonu, mouse double minute 2 homolog (MDM2) aşırı ekspresyonu, fosfatase ve tensin homologu (PTEN) mutasyonu, 10q kromozomun heterozigosite kaybı, telomerase ters transkriptaz (TERT) promotör mutasyonları, p16 delesyonu ve kaybıdır. Sekonder GBM'de ise platelet kaynaklı büyüme faktörü A ve platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa (PDGFA/PDGFA) ve retinoblastoma (RB) aşırı ekspresyonu, 19q kromozomun heterozigosite kaybı ve IDH1/2, TP53 ve ATRX'in mutasyonları sıklıkla görülür (13,15,16). Primer ve sekonder GBM'lerin büyük çoğunluğu bu yollarda değişiklikler geçirerek, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve hücre sağkalımının artmasına neden olurken, tümör hücresinin hücre döngüsü kontrol noktalarından ve apoptoz yollarından kaçmasını sağlar (Şekil 2) (17).

Moleküler patogenezi ve gen ekspresyonu temelli moleküler bir sınıflandırmaya göre, her biri belirgin şekilde farklı hastalık ilerlemesi ve sağkalım sonuçları olan klasik, nöral, pronöral ve mezenkimal olarak dört farklı GBM alt tipi tanımlanmıştır. Pronöral alt sınıfın özellikleri, Siklin bağımlı kinaz (CDK)-4, CDK6, PDGFRA, MET ve IDH1 mutasyonlarıdır. Klasik alt tip, PTEN ve CDKN2A kaybı ve EGFR amplifikasyonu ile kategorize edilir. Ayrıca TP53, NF1 ve siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) mutasyonları ve/veya kaybı, mezenkimal alt tipin ana özellikleridir. Son alt tip, yani nöral alt sınıf için belirgin bir genetik imza bulunmamıştır (18,19).



**Şekil 2.** GBM’de rol alan a) RTK/RAS/PI(3)K, b) p53 ve c) RB sinyal yollarındaki moleküler değişiklikler. Kırmızı renkli şekiller, aktive olan genetik değişiklikleri gösterirken, mavi renkli şekiller inaktive olan genetik değişiklikleri tanımlamaktadır. Genetik değişikliklerin yüzdesi arttıkça renklerin şiddeti de orantılı olarak artmaktadır (20).

### 2.2.3 Tedavi Yaklaşımları

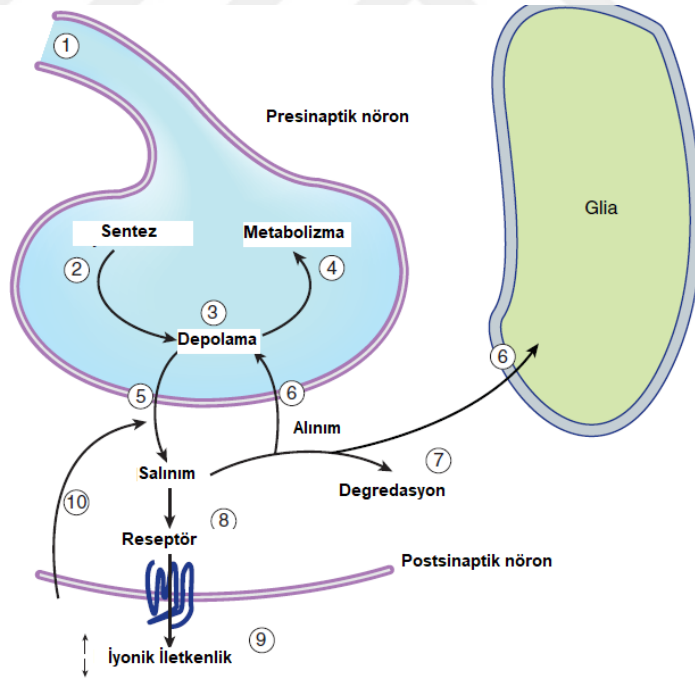
Yeni tanı konulan GBM'nin tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Mevcut standart terapi, tümörün cerrahi rezeksiyonunun ardından bir oral alkilasyon kemoterapi maddesi olan temozolomid (TMZ) (Temodar®) ile eşzamanlı radyasyon ve ardından TMZ ile adjuvan kemoterapiyi içerir. GBM'nin kapsamlı ve tam cerrahi rezeksiyonu zordur, çünkü bu tümörler sıklıkla invaziftir ve konuşma, motor fonksiyon ve duyarları kontrol eden alanlar dahil olmak üzere beynin belirgin bölgelerini etki eder. Yüksek invazifliği nedeniyle, primer tümör kitlesinin rezeksiyonu tedavi edici değildir ve infiltre eden tümör hücreleri, çevreleyen

beyinde sürekli olarak kalır ve bu da hastalığın ilerlemesine veya tekrarlanmasına neden olur (13). Cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi ile kombine edilen temozolomid (TMZ), malign glioma için standart bir yaklaşımdır (21) ancak zaman içinde glioma hücrelerinin TMZ'ye direnç kazanması nedeniyle verimliliği sınırlıdır. TMZ sitotoksitesinden sorumlu ana mekanizma üç basamaktan oluşur. Buna göre; i) DNA'nın Guanin nükleotidi, N7 ve O6 pozisyonundan TMZ tarafından metillenir; ii) DNA hasar yanıtı uyarılır; iii) G2-M sınırındaki hücre döngüsü bloklanır ve apoptoz tetiklenir. Bununla birlikte, tümör hücrelerinde yüksek O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) aktivitesi düzeylerinin düşük TMZ etkisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. MGMT, tümör hücrelerini alkilleme kemoterapötik ajanlarına karşı koruyan kritik bir DNA onarım proteini (22). TMZ direnç mekanizmaları ise i) mitokondriyal kompleksler II/III ve sitokrom c oksidaz aktivitelerinin artması ile elektron transport zincirinin yeniden yapılanması ve ii) DNA tamir proteini MGMT (23), sonic hedgehog ve Notch yollarını içermektedir (24).

### **2.3. Merkezi Sinir Sistemi İlaçları**

Merkezi sinir sisteminde etkili olan hemen hemen tüm ilaçlar, kimyasal sinaptik iletimdeki adımları değiştirerek etkilerini üretirler (Şekil 3). Bu transmittere bağlı etkiler, presinaptik ve postsinaptik olmak üzere iki kategoride değerlendirilir. Nörotransmitterlerin sentezi, depolanması, metabolize edilmesi ve salınımına etki eden ilaçlar presinaptik kategoriye girer. MSS ilaçları, transmitter sentezi ve depolanmasını etkileyerek presinaptik iletimi regüle edilebilir. Örneğin; reserpin, veziküler katekolamin taşıyıcısını (VMAT) bloklayarak katekolaminlerin hücre içinde depolanmasını inhibe eder. Bu ajanlar, ayrıca transmitter katabolizmasını veya salınımını da değiştirebilir. Örneğin, uyarıcı amfetamin, adrenerjik sinapslardan katekolamin salınımını indükleyerek etkisini gösterir. Bir transmitterin etkisi, sinaptik aralığa salındıktan sonra ya sinaptik terminale ve çevresindeki nöroglia içine alınım ya da sinaptik alanda degradasyon mekanizmaları ile sonlandırılır. MSS ilaçları, transmitterlerin alınım veya degradasyon mekanizmalarına etki ederek, sinyal etkisini arttırabilir ya da azaltabilirler. Örneğin kokain, adrenerjik sinapslardaki katekolaminlerin alınımını bloke ederek bu aminlerin etkisini arttırır. Bununla karşılık, antikolinesterazlar, asetilkolinin enzimatik degradasyon ile inaktivasyonunu bloke eder ve böylece etkilerini uzatırlar.

MSS ilaçları, ayrıca postsinaptik bölgedeki reseptörler üzerinden nörotransmitter agonistleri olarak etki ederek veya reseptör fonksiyonunu bloke ederek fonksiyon gösterirler. Enkefalinin etkisini taklit eden opioidler gibi, reseptör antagonizmi merkezi sinir sistemi ilaçları için ortak bir etki mekanizmasıdır. İlaçlar ayrıca iyonotropik reseptörlerin iyon kanalı üzerinde doğrudan etki edebilirler. Örneğin, barbitüratlar, birçok uyarıcı iyonotropik reseptörün kanalını bloke edebilir. Metabotropik reseptörler söz konusu olduğunda, ilaçlar, reseptörün alt akımındaki adımların herhangi birinde etkili olabilir. Buna en iyi örnek, ikincil mesajcı cAMP aracılığı ile nörotransmitter yanıtlarını değiştirebilen metilksantinlerdir. Yüksek konsantrasyonlarda, metilksantinler, cAMP metabolizmasını bloke ederek cAMP düzeyini yükseltir ve böylece nörotransmitter etkilerini uzatır. Sinapslar, bir yönde doğru bilgi ileten bir valf gibi işlev görmesinin yanı sıra, transmitter salınımını modifiye etmek için presinaptik terminale geri beslenen sinyaller de üretebilmektedir. Endokannabinoidler, böyle bir retrograd sinyalleme için en iyi örnektir. Postsinaptik aktivite endokannabinoidlerin sentezlenmesine ve salınmasına yol açar, bu daha sonra presinaptik terminaldeki reseptörlere bağlanır (Şekil 3) (25).



**Şekil 3.** Merkezi sinir sistemi ilaç mekanizmaları. (1) Presinaptik nöronda aksiyon potansiyeli; (2) transmitter sentezi; (3) depolama; (4) metabolizma; (5) salınım; (6) sinir terminalinden yeniden alınım ya da bir glial hücreye alınma; (7) degradasyon; (8) transmitter reseptörü; (9) iyonik iletkenlikte reseptör kaynaklı artış veya azalma; (10) retrograd (geri besleme) sinyal iletimi (25).

Merkezi sinir sistem ilaçları, etki mekanizmaları ve kullanım alanlarına göre ise 11 ana grup altında değerlendirilebilir:

1. Antikonvülsan (Antiepileptik) İlaçlar
2. Sedatif-Hipnotik İlaçlar
3. Parkinson Tedavisinde Kullanılan İlaçlar
4. Antidepresanlar ve Antimanikler
5. Antipsikotik (Nöroleptik) Ajanlar ve Lityum
6. Antisiyolitikler (Trankilizanlar)
7. Santral Sinir Sistemi Uyarıcıları
8. Analjezikler
9. Genel Anestezikler
10. Lokal Anestezikler
11. Nöromuskuler Bloke Edici Ajanlar

#### **2.4. Sertralin**

Sertralin (Zoloft® – Lustral®), seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) sınıfından olan ve oral olarak kullanılan, 306Da ağırlığında ikinci kuşak bir antidepresandır. Majör depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, sosyal anksiyete, panik bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu bozukluğunu tedavi etmek için kullanılır. Yaklaşık 24-26 saatlik yarı ömrü olması nedeniyle günde 50-200 mg doz alınması tavsiye edilir. Sertralin gastrointestinal yolla yavaş yavaş absorbe edilir ve kanda yaklaşık %98 oranında plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Sık görülen yan etkiler arasında diyare, cinsel işlev bozukluğu ve uykuyla ilgili sorunlar yer almaktadır (26). Ciddi yan etkiler arasında 25 yaşın altındakilerde artmış intihar riski ve serotonin sendromu bulunmaktadır (27).

Serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5-HT) bir monoamin nörotransmitterdir. Gerçek biyolojik işlevi refah ve mutluluk duygularına katkıda bulunmasının yanı sıra kognisyon, ödüllendirme, öğrenme ve hafıza gibi çok sayıda fizyolojik süreçte rol almaktadır. Serotonerjik etkinin sonlanması, presinaptik nöronun akson terminalinde bulunan ve bir transmembran proteini olan Serotonin taşıyıcısı (SERT) aracılığıyla sinaptik boşluktan spesifik olarak serotoninin geri alımı ile gerçekleşir. SSRI'lar, SERT'i allosterik olarak inhibe

ederek hücre dışı serotonin düzeylerinin ve serotonerjik nörotransmisyonun artmasını sağlar. Terapötik dozlarda, taşıyıcının aktivitesinin yaklaşık % 80'i inhibe edilir (25).

## 2.5. Penfluridol

Antipsikotik ilaçlar, şizofreni, bipolar bozukluk, psikotik depresyon, yaşlılık psikozları, çeşitli organik psikozlar ve ilaca bağlı psikozlar dahil olmak üzere çok çeşitli koşullarda psikotik semptomları azaltabilmektedir. Ayrıca ruh halini iyileştirebilir, anksiyete ve uyku bozukluklarını azaltabilirler, ancak psikotik olmayan hastalarda bu belirtiler birincil rahatsızlık olduğunda tercih edilen tedavi değildir (25).

Penfluridol (Semap®, Micefal®, Longoperidol®) oldukça güçlü, birinci jenerasyon bir difenilbutilpiperidin türevi tipik antipsikotiktir. Penfluridol, davranış ve psikoz ile en yakından ilişkili olan mesolimbik-mezokortikal alanda dopamin D<sub>2</sub> reseptörüne bağlanarak bir Dopamin antagonisti olarak görev yapar ve dopaminerjik sinyalleri azaltarak semptomları hafiflettiği düşünülmektedir. Gastrointestinal sistemden emildikten sonra, yağ dokusunda birikerek yavaş yavaş salınması ve 70 saatlik yarı ömrü nedeniyle, genellikle haftada bir kez 10-60 mg oral yoldan alınması tavsiye edilir ancak çoğu tipik antipsikotikte olduğu gibi, atipik antipsikotik ilaçların yerini giderek artan şekilde almaktadır. Sadece hafif yatıştırıcıdır, ancak çoğu zaman akatizi, diskinezi ve yalancı Parkinsonizm benzeri ekstrapiramidal yan etkilere neden olur (28) .

MSS ilaçlarının, uzun bir klinik geçmişi olmaları, güvenilir olmaları ve kan beyin bariyerinden geçebilmeleri nedeniyle GBM tedavisi için yeniden konumlandırma potansiyeline sahiptir. Popülasyon-tabanlı bir kohort çalışmasında, nöroleptik ilaç kullanan hastalarda kanser görülme riskinin azaldığı gösterilmesi (29) bu ajanların, anti-neoplastik potansiyellerini ön plana çıkarmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmamızda insan glioblastoma hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'un hem anti-kanser, hem de anti-metastatik potansiyelleri ilk kez incelenecek ve olası alternatif tedavi yaklaşımların gelişimine ışık tutabilecektir.

### **3. Gereç ve Yöntem**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Önerdiğimiz araştırma projesinin türü deneysel *in vitro* bir çalışmadır.

#### **3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı**

Projenin hücre kültürü, hücre canlılığı, koloni oluşumu, sferoid proliferasyonu ve metastatik hücre davranışı denemeleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda, akış sitometrisi çalışmaları ise Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı'nda, Lüminometrik ölçümler İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi'nde Kasım 2018 – Mart 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

#### **3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları**

Bu projede hücre kültürü (*in vitro*) çalışması yapıldığından araştırmanın evreni ve örneklemi bulunmamaktadır.

#### **3.4. Çalışma materyali**

Bu çalışmada kullanılan U87 ve U251 insan glioblastoma kanser hücre hatları, Haziran 2017 tarihinde Dokuz Eylül Üniversitesi Sinirbilimler Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Şermin GENÇ tarafından hediye edilmiştir. DMSO içerisinde dondurulmuş U87 ve U251 hücreleri buz içerisinde laboratuvar ortamında taşınmıştır.

#### **3.5. Araştırmanın Değişkenleri**

Çalışmamızın bağımlı değişkeni glioblastoma, bağımsız değişkeni Sertralin ve Penfluridol olarak tanımlanmıştır.

### 3.6. Veri toplama araçları

#### 3.6.1 Materyaller

Bu çalışmada kullanılan malzemeler Tablo 2’de, cihazlar ise Tablo 3’de belirtilmiştir.

**Tablo 2.** Projede kullanılan malzemelerin marka ve kod numaraları

<i>Malzeme/Cihaz Adı</i>	<i>Markası</i>	<i>Kod Numarası</i>
DMEM with pyruvate	Gibco	21969035
Fetal Dana Serum (FBS)	Biowest	10270
L-Glutamin	Gibco	25030081
Penisilin/Streptomisin	Gibco	15140122
Fosfat Tamponu Tuzu (PBS) (10X)	Lonza	BE17-517Q
Tripsin/EDTA	Gibco	25200072
Tripan Mavisı	Biochrom	L 6323
Dimetilsülfoksit (DMSO)	Fischer Scientific	EC-200-664-3
Sertralin	Sigma	S6319
Penfluridol	Sigma	P3371
WST-1	Sigma	5015944001
Matrijel	Corning Life Sciences	356237
8µm por çaplı invazyon insert	Falcon	354578
Insert uyumlu 24 kuyulu plak	Falcon	353504
Diff-Quik Stain Set	Siemens	B4132-1A
%37 Formaldehit	Sigma	F1635
Kristal viyolet	Sigma	C0775
Metanol	Sigma	34860
Asetik Asit	Riedel de Haen	27225
FITC Anneksin V Apoptosis Detection Kit	BD Biosciences	556547
Agaroz	Biomax	HS-8000
Ultra-low attachment 96 well plate	Corning	CLS7007
CellTiter-Glo 3D Cell Viability Assay	Promega	G9681

**Tablo 3.** Projede kullanılan cihazların marka ve kod numaraları

<i>Malzeme/Cihaz Adı</i>	<i>Markası</i>	<i>Model/Kod Numarası</i>
Laminar Akımlı Kabinet	ESCO	EQR / GL-64
CO <sub>2</sub> İnkübatörü	Thermo Scientific	Model:311
Ters-faz Işık Mikroskobu	Nikon	ECLIPSE TS100
Ters-faz Işık Mikroskobu	Olympus	CKX41
Flow Cytometry	Beckman Coulter	Navios
Plak Okuyucu (Spektrofotometre)	BioTek	ELX 50
Plak Okuyucu (Luminometre)	Berthold Technologies	Centro LB 960
Akış Sitometresi	Beckman Coulter	Navios EX
Termal Isıtıcı Blok	Stuart	SBH130D
UVP ekle		
Hassas Terazı	Precisa	XB 220A
Manyetik Karıştırıcı	VELP Scientifica	F20520162
pH Metre	J.P Selecta	4120500
Soğutmalı Etüv	VELP Scientifica	FOC 225E
Sabit açılı santrifuj	Heraeus	Biofuge Stratos
Salınımlı santrifüj	Eppendorf	5810 R
Otoklav	Hirayama	HICLAVE HV-50
Derin Dondurucu -80 <sup>0</sup> C	Thermo Scientific	Forma Model 705

### 3.6.2 Yöntemler

Projemizde önerdiğimiz hedeflere ulaşabilmek için yararlanacağımız teknikler ve bu tekniklerin hangi amaçla kullanılacağı aşağıda maddeler halinde açıklanmıştır. Buna göre; U87 ve U251 insan glioblastoma hücreleri Sertralin ve Penfluridol ile muamele edildikten sonra

- 1) Hücre canlılığı üzerindeki etkileri WST-1 ile,
- 2) Hücre sağkalımı üzerindeki etkileri koloni oluşum denemesi ile,
- 3) Üç boyutlu proliferasyon üzerindeki etkileri 3D sferoid proliferasyon denemesi ile,
- 4) Hücre ölümü üzerindeki etkileri akış sitometrisi ile,
- 5) Hücre migrasyonu üzerindeki etkileri lateral yara iyileşmesi denemesi ile,
- 6) Hücre invazyonu üzerindeki etkileri matrijel invazyon denemesi ile,
- 7) Hücre adezyonu üzerindeki etkileri hücre adezyon denemesi ile incelenecektir.

#### 3.6.2.1 Hücre Kültürü

Bu çalışmada, U87 ve U251 insan glioblastoma hücre hatları kullanıldı. Tüm çalışmalar aseptik koşullar altında, Sınıf II Laminar Flow içerisinde gerçekleştirildi. U87 ve U251 hücreleri %10 fetal bovin serum (FBS), 2 mM L-glutamin, 1mM sodyum piruvat ve 100U/mL penisilin - 100µg/mL streptomisin içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) ortamında 37°C'de, pH dengesinin korunması için %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatörde kültüre edildi. Hücre sayımı için, öncelikle hücre süspansiyonu %0,4 Tripkan Mavisi ile 1:1 oranında karıştırıldı ve "Improved Neubauer" lamı kullanılarak mikroskopik olarak sayımları yapıldı. Membran bütünlüğü bozulan hücrelerin Tripkan Mavisi ile maviye boyanması prensibiyle ölü hücrelerin canlı hücrelerden ayrımı sağlandı. Bunun üzerine Tripkan mavisi ile boyanmayan canlı hücreler sayılarak toplam hücre canlı sayısı aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Hücre sayısı/ml} = \text{Ortalama hücre sayısı} \times \text{seyreltme faktörü} \times 10^4$$

#### 3.6.2.2 WST-1 Hücre Canlılık Analizi

Sertralin ve Penfluridol'ün U87 ve U251 hücre canlılığı üzerine etkisi, WST-1 (4-[3-(4-iyodofenil)-2-(4-nitrofenil)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzen disulfonat) reaktifi kullanılarak

incelendi (30). Bunun için, 96 kuyulu plağın kuyularına 100µl DMEM içerisinde 2500 hücre ekildi ve hücrelerin yüzeye tutunmaları için bir gece CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Ardından deney gruplarına 100µl DMEM içerisinde farklı konsantrasyonlarda Sertralin ve Penfluridol (1,25µM - 2,5µM - 5,0µM - 10,0µM - 20,0µM - 40,0µM) verildi. Kontrol, negatif kontrol (DMSO kontrol) ve kör grupları da ayrıca oluşturuldu. 96 kuyulu plaklar CO<sub>2</sub> inkübatöründe 24 - 48 - 72 saat inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda her kuyuya 10µl WST-1 reaktifi eklendi ve CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Reaktifin konulmasından 3 saat sonra plak okuyucuda 450nm dalga boyunda (Referans dalga boyu: 632nm) absorbansları kaydedildikten sonra aşağıdaki eşitlik kullanılarak % Canlılık değeri belirlendi. Graphpad prism 8.0 yazılımı kullanılarak 24-48-72 saatlere ait IC<sub>50</sub> değerleri belirlendi.

$$\% \text{ Hücre Canlılığı} = (\text{Ortalama deney absorbansı} / \text{Ortalama kontrol absorbansı}) \times 100$$

### 3.6.2.3 Akış Sitometrisi ile Apoptoz Analizi

U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün apoptoz üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla akış sitometresi kullanıldı. Öncelikle, 6 kuyulu plağın kuyularına 2ml DMEM içerisinde 1x10<sup>5</sup> hücre ekildi ve hücrelerin yüzeye tutunmaları için bir gece CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Süre sonunda hücrelere Sertralin (U87: 12µM; U251: 10µM) ve Penfluridol (U87: 6,5µM; U251: 5µM) uygulanarak 24 - 48 saat inkübe edildi. Hücreler tripsinize edilerek 15ml'lik falkon tüplere toplandı ve 5 dakika 1500xg'de santrifüj edilerek çöktürüldü. Elde edilen hücre pelleti soğuk PBS ile 1 kere süspanse edildi ve tekrar 5 dakika 1500xg'de santrifüj edilerek çöktürüldü. PBS uzaklaştırıldıktan sonra hücre pelleti 100µl Anneksin V–bağlama tamponu (AVBB) ile yeniden süspanse edildi. Her tüpe 5µl propidiyum iyodür (PI) ve 5µl Anneksin V– FITC eklendikten sonra ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. Her tüpe 400µl AVBB eklendikten sonra akış sitometrisinde (Anneksin V (FITC) ex:488nm/em:530nm, PI ise ex:535nm/em:617nm) hücre ölümü analiz edildi (31).

### 3.6.2.4 Koloni Oluşum Denemesi

U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün klonojenik sağkalımı üzerindeki etkisi hücrelerin koloni oluşturma kapasitesi ile belirlendi. Koloni oluşum deneyi, Mosmann T'nin (32) yöntemine göre uygulandı. Bunun için, 6 kuyulu plağın her kuyusuna 500 hücre

ekildi ve hücrelerin yüzeye tutunmaları için bir gece CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Ardından hücreler, farklı konsantrasyonlarda Sertralin (2,5µM - 5,0µM - 7,5µM - 10,0µM) ve Penfluridol (2µM - 3µM - 4µM - 5µM) ile muamele edildi. Hücrelerin koloni oluşturması için U251 hücreleri 7 gün, U87 hücreleri 14 gün CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Oluşan koloniler %4 paraformaldehit ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilerek fikse edildi. Paraformaldehit uzaklaştırıldıktan sonra kuyular 1 kere PBS ile yıkandı ve %1 kristal viyole ile 20 dakika inkübe edilerek kolonilerin boyanması sağlandı. Elde edilen koloniler “UVP Gel Logic System” ile görüntülendi ve Image J programı “Cell Counter” eklentisi ile minimum 50 hücre içeren kolonilerin sayımları yapıldı.

### 3.6.2.5 3D Sferoid Proliferasyon Denemesi

U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün 3D sferoid proliferasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, ultra düşük tutunma (ultra low attachment - ULA) özelliğine sahip U tabanlı veya normal tutunma özelliğine sahip %1,5 agaroz ile kaplanmış düz tabanlı 96 kuyulu plaklara 2500 hücre/200 µl en az 5 tekrar olacak şekilde ekildi. Ardından plak oda sıcaklığında 800rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Hücrelerin sferoid oluşturması için 3-4 gün CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Süre sonunda kuyulardan 100 µl ortam uzaklaştırıldı ve üzerine 100µl 2X konsantrasyonda Sertralin (U87:12µM; U251:10µM) ve Penfluridol (U87: 6,5µM; U251: 5µM) verildi. Belirli zaman aralıklarında (0. - 72. - 144. saat) sferlerin görüntüleri ters faz ışık mikroskopunda alınarak " $V(\text{Hacim}) = \frac{4}{3}\pi r^3$ " eşitliğinden yararlanılarak sfer hacimleri hesaplandı (33). Ek olarak “CellTiter-Glo 3D Cell Viability Assay” kiti kullanılarak üç boyutlu hücre canlılığı analizi yapıldı. Bu yöntemin prensibi 3D hücre kültüründeki canlı hücrelerin sayısını belirlemek için, metabolik olarak aktif hücrelerin varlığını gösteren ATP miktarının lüminometrik ölçümüne dayanır. Buna göre 96 kuyulu plakta, 100µl hücre içeren ortam üzerine 100µl CellTiter-Glo 3D reaktifi konuldu ve hücrelerin lize olması için 5 dakika plate çalkalayıcıda karıştırıldı. Ardından lüminasan sinyalin stabilize olması için plak, oda sıcaklığında 25 dakika inkübe edildi ve süre sonunda 0,25-1 saniye lüminometrik okumaları alındı.

### 3.6.2.6 Yara İyileşmesi Lateral Migrasyon Denemesi

U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün hücre migrasyonu üzerindeki etkilerini saptayabilmek için yara iyileşmesi lateral migrasyon denemeleri yapıldı. Öncelikle 24 kuyulu plağın her kuyusuna U87 ( $1,5 \times 10^5$  hücre) ve U251 ( $2 \times 10^5$  hücre) ekildi ve hücrelerin plak yüzeyine tutunmaları için gece boyu CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Yara iyileşmesi denemesinden bir gece önce hücrelerin ortamları %2 FBS içeren DMEM ile değiştirildi. Ardından, yara bölgesi oluşturmak için 200µl'lik steril bir pipet ucu yardımıyla çizildi ve çizilen alandan kalkan hücreler 1X PBS ile yıkanarak uzaklaştırıldı. Açılan yaraların sıfır zaman noktasında (başlangıç) ters faz ışık mikroskopunda görüntüleri alındıktan sonra kuyulara %2 FBS içeren DMEM ortamı içerisinde Sertralin (U87: 12µM; U251: 10µM) ve Penfluridol (U87: 6,5µM; U251: 5µM) ile muamele edildi. Yara açıldıktan 24 saat sonra tekrar yara görüntüleri alındı. Yara genişliklerinin ölçümleri Image J programı "MRI wound healing" aracı kullanılarak gerçekleştirildi. Hücresel motilitenin ifadesi olan % motilite aşağıdaki eşitlikten hesaplandı (34).

% Motilite İndeksi =  $100 - (\text{Belirli bir zamanın yara genişliği} * 100 / \text{başlangıçın yara genişliği})$

### 3.6.2.7 Matrijel İnvazyon Denemesi

U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün hücre invazyonu üzerindeki etkisi "Matrijel invazyon denemesi" ile incelendi. Öncelikle 25cm<sup>2</sup> flaklara  $5 \times 10^5$  hücre ekildi ve plak yüzeyine tutunmaları için hücreler gece boyu CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Denemeden bir gece önce hücrelerin ortamları %2 FBS içeren DMEM ile değiştirildi. Daha sonra 8 µm çapında por içeren insertler 24 kuyulu plağın içine yerleştirildi ve 150µl serumsuz DMEM içerisinde hazırlanmış 0,25mg/ml matrijel ile kaplandı. Matrijelin jelleşmesi için 37°C'deki CO<sub>2</sub> inkübatöründe 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında invazyon kuyuları 300µl %0,1 BSA içeren DMEM eklenerek bloklandı. BSA uzaklaştırıldıktan sonra insertlerin içerisine Sertralin (8µM) veya Penfluridol (3µM) ve %2 FBS içeren DMEM ortamında  $5 \times 10^4$  hücre/500µl ekildi. Kuyular ile plağın arasında bulunan alt bölme ise kemoatraktant olarak 750µl %10 FBS içeren DMEM konuldu. Hücreler CO<sub>2</sub> inkübatöründe 16 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası Diff-Quik boyama kiti (Siemens) kullanılarak, hücreler öncelikle fikse edildi (1 dakika), daha eozin (2 dakika) ve tiazin (2 dakika) boya ile nükleus ve sitoplazma

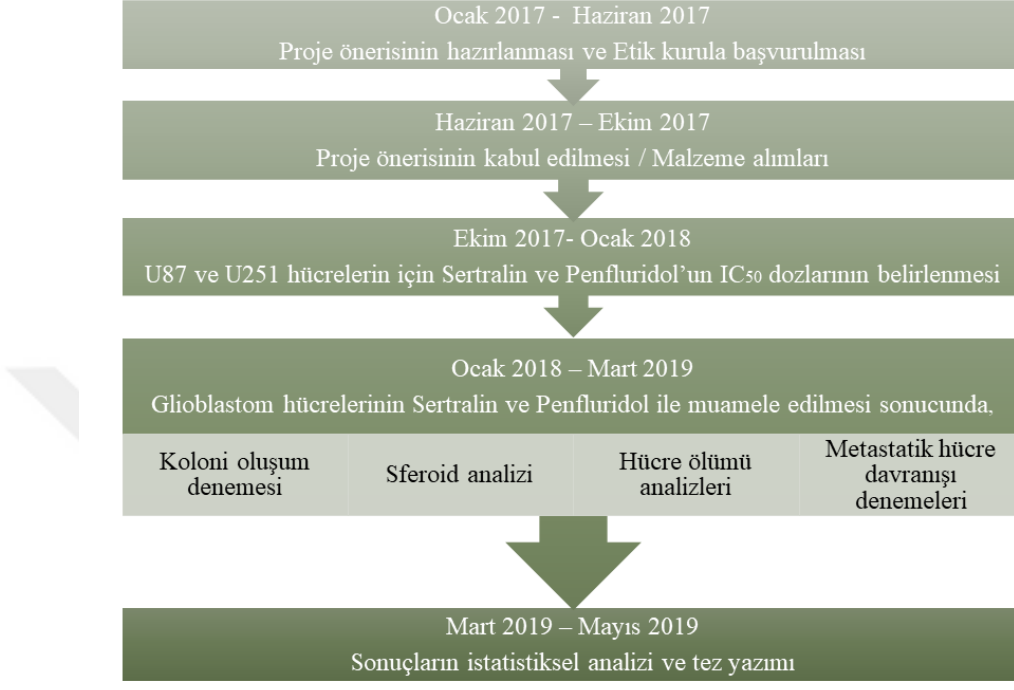
boyandı. Kuyuların iç kısmındaki hücreler pamuk çubukla temizlendikten sonra göç eden hücreler ters faz ışık mikroskobunda sayıldı. Elde edilen sonuçlar kontrol grubuna göre oranlanarak % İnvazyon olarak hesaplandı (35).

### 3.6.2.8 Adezyon Denemesi

U87 ve U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün hücre adezyonu üzerindeki etkileri matrijel ile kaplı 96 kuyulu plaklar kullanılarak gerçekleştirildi. Öncelikle 25cm<sup>2</sup> flasklara 5x10<sup>5</sup> hücre ekildi ve plak yüzeyine tutunmaları için hücreler gece boyu CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Denemeden bir gece önce hücrelerin ortamları %2 FBS içeren DMEM ile değiştirildi. Ertesi gün 96 kuyulu plağın kuyuları, 100µl 1X PBS'te hazırlanmış 20µg/ml matrijel ile 1 saat oda sıcaklığında inkübe edilerek kaplandı. Non-spesifik adezyonun bloklanması için, kuyular 200µl/kuyu ısıyla denature edilmiş %1 BSA ile 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 1X PBS ile yıkanarak kalan BSA uzaklaştırıldı. Ardından kuyulara FBS içermeyen DMEM içerisinde 3x10<sup>4</sup> hücre ekilerek 1 saat CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Süre sonunda kuyular 1X PBS ile yıkanarak tutunmayan hücreler uzaklaştırıldı, tutunan hücreler taze %4 paraformaldehit ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilerek fikse edildi. Standart grafiği yapabilmek amacıyla, kaplama yapılmamış ayrı bir 96 kuyulu plağa FBS içermeyen DMEM içerisinde 3x10<sup>4</sup> hücrenin %20, %50 ve %100'ü oranında ekildi ve 1 saat CO<sub>2</sub> inkübatöründe inkübe edildi. Süre sonunda hücreler taze %4 paraformaldehit ile oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilerek fikse edildi. Fiksatif uzaklaştırıldıktan sonra, hücreler %1 kristal violet çözeltisi ile oda sıcaklığında 1 saat boyandı. Kuyular 1X PBS ile yıkandıktan sonra ve 10 dakika oda sıcaklığında kurutuldu. Kuyu başına 100µl %10 asetik asit konuldu ve oda sıcaklığında- orbital karıştırıcıda çalkalanarak 5 dakika inkübe edildi. Mikroplak okuyucu ile 570nm'de absorbans ölçümü alındı. Elde edilen veriler körden çıkarıldıktan sonra bağlanan hücrelerin yüzde cinsinden ifadesi için, ekilen hücre yüzdesine karşılık optik dansite ölçümü standart grafiği kullanıldı (36).

### 3.7.Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırmanın planı ve takvimine ait akış grafiği Şekil 15'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Proje akış grafiği

### 3.8. Verilerin değerlendirilmesi

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri ve grafik tasarımları GraphPad Prism 8.0 istatistik programı ile yapıldı. Tüm deneyler en az üç bağımsız tekrardan oluşmaktadır. Elde edilen veriler, Ortalama  $\pm$  Standart Hata şeklinde verildi. Sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olması durumunda ikili gruplar arası karşılaştırmalar için unpaired t testi, bağımsız üç veya daha fazla grup arası karşılaştırmalar için One-way veya Two-way ANOVA analizi kullanıldı. Post hoc testler olarak Sidak ve Dunnett testlerinden yararlanıldı. Sürekli verilerin normal dağılmadığı durumda ise üç veya daha fazla grup karşılaştırmaları için Kruskal wallis testinden yararlanıldı. Post hoc olarak Dunn's testinden yararlanıldı. Analizlerin sonucunda gruplar arası istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  ve \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$  olarak ifade edildi.

### **3.9. Araştırmanın sınırlılıkları**

U251 hücrelerinin akış sitometresi ölçümleri sırasında kontrol grupları dahil tüm gruplarda hücrelerin nekrotik bölgede belirlenmesi nedeniyle apoptik analizleri yapılamamıştır.

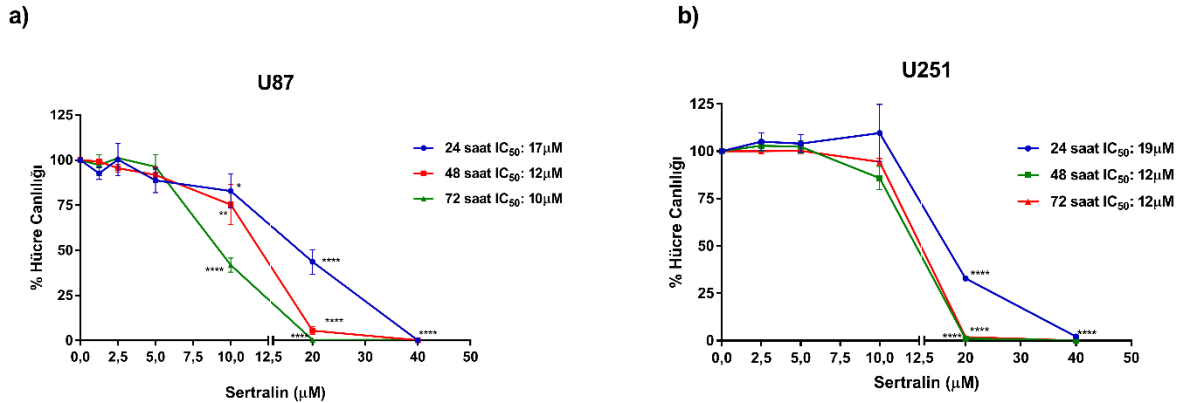
### **3.10. Etik Kurul Onayı**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, 22/06/2017 tarih ve 2017/17-28 karar numarası ile 3429-GOA protokol numaralı çalışmamızın gerçekleştirilmesinin etik açıdan uygun olduğuna karar vermiştir. Daha sonra 13.02.2019 tarih ve 2019/03-62 karar numarası ile proje başlığının “İnsan Glioblastoma Hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol’ün Tümörigenez ve Metastatik Hücre Davranışı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi: İlaç Yeniden Konumlandırma” olarak değiştirilmesi aynı etik kurul heyeti tarafından uygun bulunmuştur (EK-1).

#### 4. Bulgular

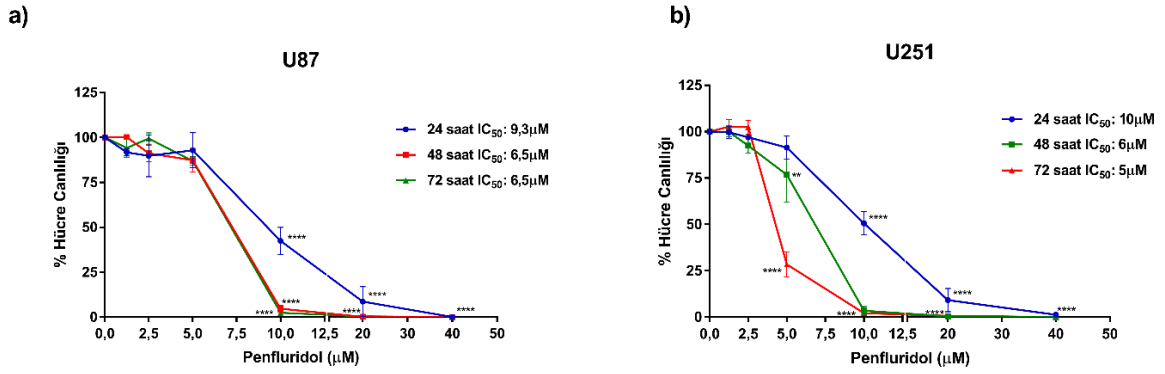
U87 ve U251 insan glioblastoma hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün 24-48-72. saatlerdeki IC<sub>50</sub> dozlarını belirlemek amacıyla WST-1 reaktifi kullanılarak hücre canlılık testi uygulandı. Buna göre; Sertralin'in U87 hücrelerindeki IC<sub>50</sub> dozları 24 saat için 17µM; 48 saat için 12µM; 72 saat için 10µM olarak belirlenirken (Şekil 5a), U251 hücrelerindeki IC<sub>50</sub> dozları 24 saat için 19µM; 48 ve 72 saat için 12µM olarak belirlendi (Şekil 5b). Penfluridol'ün U87 hücrelerindeki IC<sub>50</sub> dozları ise 24 saat için 9,3µM; 48 ve 72 saat için 6,5µM olduğu görülürken (Şekil 6a), U251 hücrelerindeki IC<sub>50</sub> dozları 24 saat için 10µM; 48 saat için 6µM ve 72 saat için 5µM olduğu belirlendi (Şekil 6b).

Sertralin'in hücre canlılığı üzerine etkileri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde; 10µM (24 saat. p = 0,0356; 48. saat p = 0,0017; 72. saat p ≤ 0,0001), 20µM (p ≤ 0,0001) ve 40µM (p ≤ 0,0001) dozlarının U87 hücre canlılığını; 20µM (p ≤ 0,0001) ve 40µM (p ≤ 0,0001) dozlarının ise U251 hücre canlılığını tüm ölçüm sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı baskıladığı belirlendi.



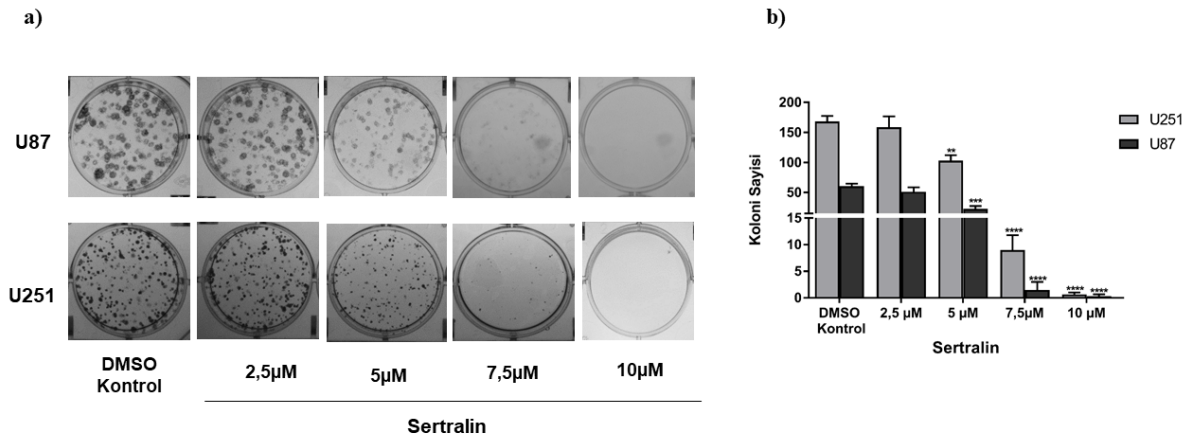
**Şekil 5.** Sertralin'in 24. 48. ve 72. saatlerdeki a) U87 ve b) U251 hücre canlılığı (%) üzerine etkisi ve IC<sub>50</sub> dozları (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\*\* p ≤ 0,0001

Bununla birlikte Penfluridol'ün; 10µM (p ≤ 0,0001), 20µM (p ≤ 0,0001) ve 40µM (p ≤ 0,0001) U87 ve U251 hücre canlılığını tüm ölçüm sürelerinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalttığı belirlendi. Ek olarak 5µM Penfluridol'ün U251 hücre canlılığını 24. saatte anlamlı olarak etkilemezken, 48. saatte (p = 0.0035) ve 72. saatte (p ≤ 0,0001) anlamlı olarak inhibe ettiği belirlendi.



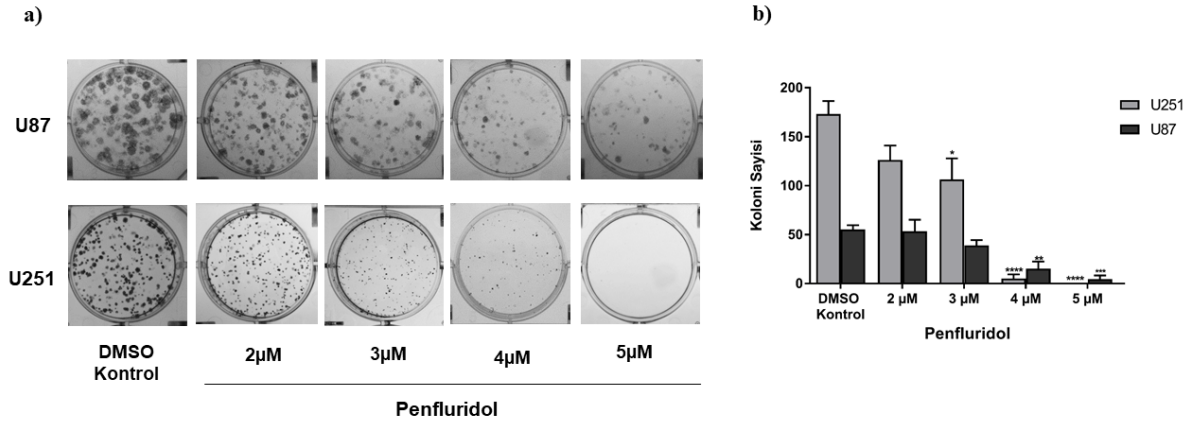
**Şekil 6.** Penfluridol'ün 24. 48. ve 72. saatlerdeki a) U87 ve b) U251 hücre canlılığı (%) üzerine etkisi ve IC<sub>50</sub> dozları (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*\* p ≤ 0,01; \*\*\*\* p ≤ 0,0001

Glioblastoma hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün etkin dozları belirlendikten sonra bu ajanların hücre sağkalımı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla koloni oluşum denemeleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Elde edilen verilere göre; 5µM (U87 için p = 0,0002; U251 için p = 0,0054); 7,5µM (p ≤ 0,0001) ve 10µM (p ≤ 0,0001) Sertralin uygulanan U87 ve U251 hücrelerinin koloni oluşturma kapasiteleri anlamlı olarak baskılandığı, buna karşın 2,5µM Sertralin'in istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Şekil 7).



**Şekil 7.** Sertralin'in U87 ve U251 hücrelerinin koloni oluşum yetenekleri üzerindeki etkisine ilişkin a) kuyu görüntüleri b) koloni sayıları (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 ve \*\*\*\* p ≤ 0,0001

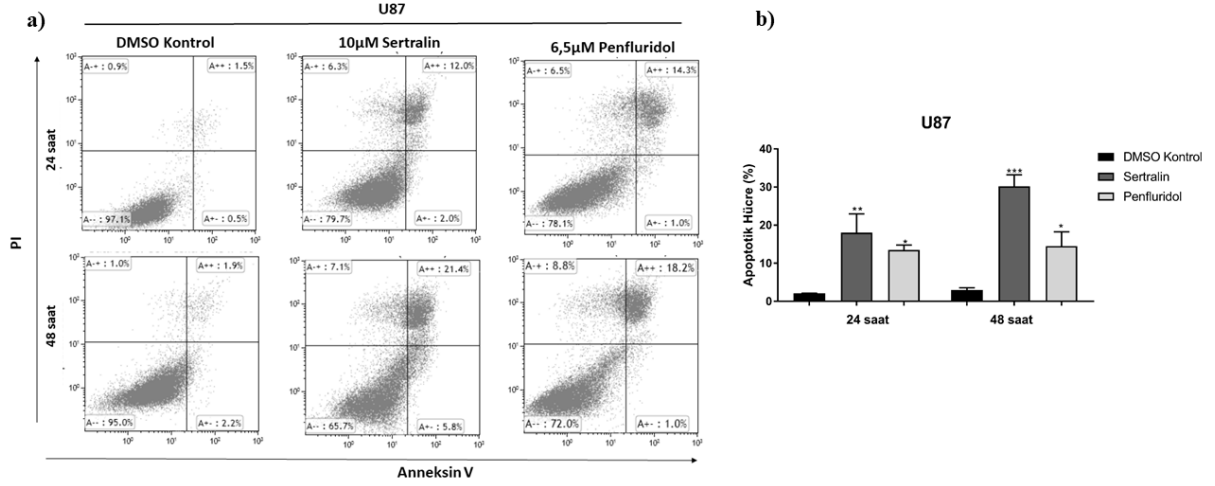
Penfluridol'un koloni oluşumu üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde; 4µM (p = 0,0066) ve 5µM (p = 0,0007) Penfluridol uygulanan U87 hücrelerinde ve 3µM (p = 0,0105); 4µM (p ≤ 0,0001) ve 5µM (p ≤ 0,0001) Penfluridol uygulanan U251 hücrelerinde oluşan koloni sayısı istatistiksel açıdan anlamlı azaldı (Şekil 8).



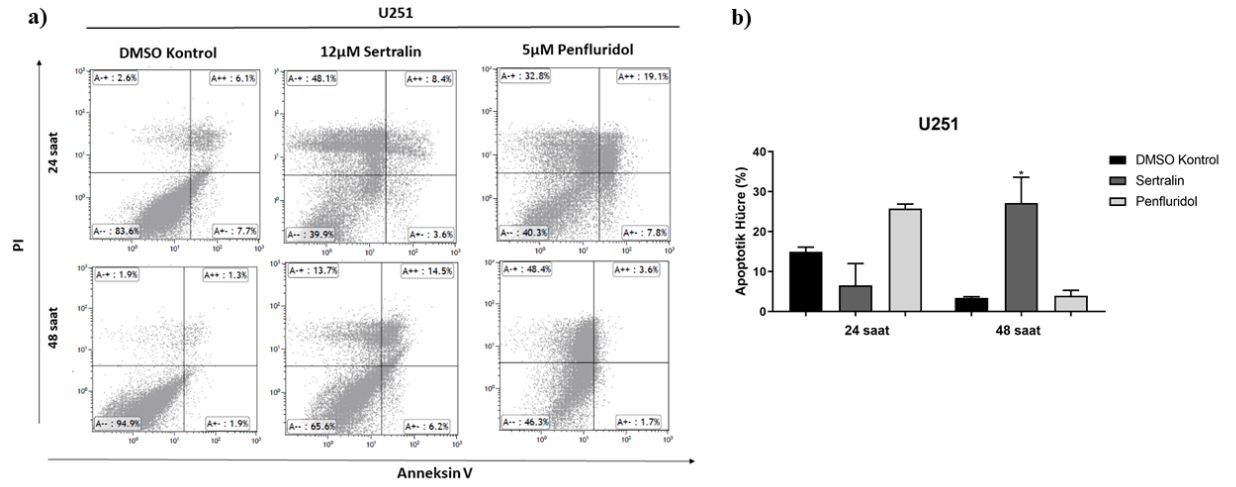
**Şekil 8.** Penfluridol'un U87 ve U251 hücrelerinin koloni oluşum yetenekleri üzerindeki etkisine ilişkin a) kuyu görüntüleri b) koloni sayıları (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 ve \*\*\*\* p ≤ 0,0001

Sertralin ve Penfluridol'un apoptoz üzerine etkileri, Anneksin V ve PI boyamaları yapılarak akış sitometresinde analiz edildi. Buna göre; U87 hücrelerinde 12µM Sertralin hem 24. saatte (p = 0,0058) ve hem de 48. saatte (p = 0,0002) apoptozu anlamlı olarak arttırdığı belirlendi. Benzer şekilde, U87 hücrelerinde 6,5µM Penfluridol'un 24. saatte (p = 0,0334) ve 48. saatte (p = 0,0297) apoptozu uyardığı tespit edildi (Şekil 9).

U251 hücrelerinde ise, Sertralin ve Penfluridol uygulamasından 24 ve 48 saat sonra hücreler apoptotik bölgeden nekrotik bölgeye kaydığı belirlendi. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde, sadece 48 saat Sertralin uygulanan U251 hücrelerinde apoptozda anlamlı bir artış olduğu görüldü (p = 0,0131). Her ne kadar bu ajanlar hücre ölümünü tetiklediği görülse de apoptoz üzerine etkisi net olarak belirlenemedi (Şekil 10). Bunun için kesilmiş PARP ve/veya kaspaz aktivitesinin incelenmesinin daha kesin sonuç vereceğini ön görmekteyiz, ancak proje bütçesinin ve yeterli sürenin olmaması nedeniyle bu parametreler incelenmemiştir.

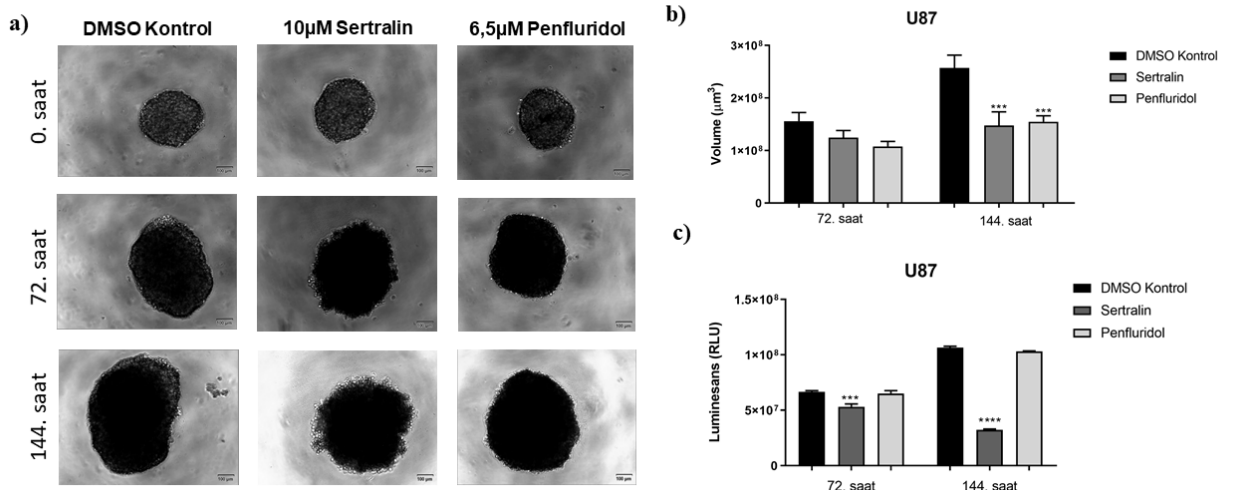


**Şekil 9.** U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün apoptoz üzerindeki etkilerine ilişkin a) akış sitometri görüntüleri b) Apoptotik hücre yüzdeleri (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$



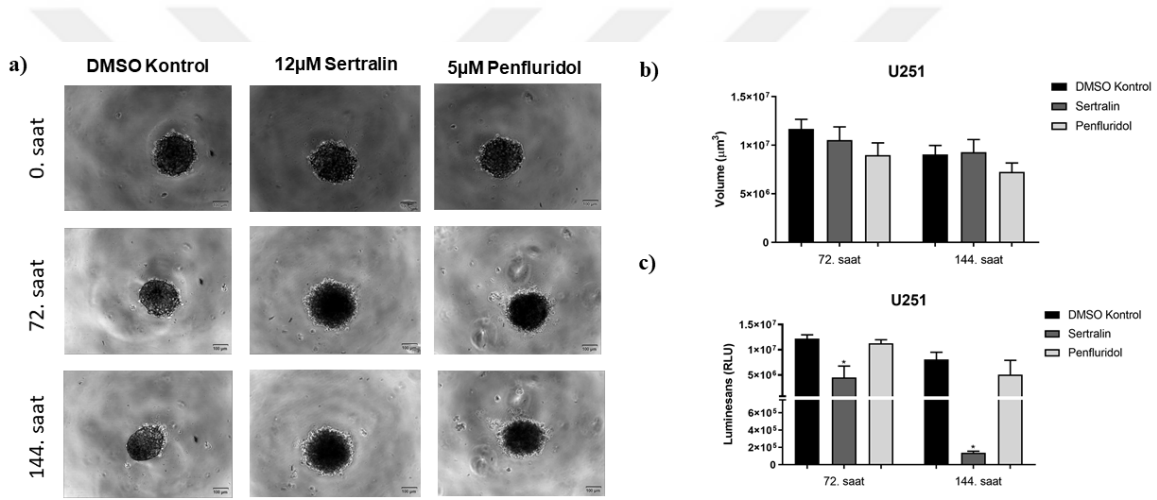
**Şekil 10.** U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün apoptoz üzerindeki etkilerine ilişkin a) akış sitometri görüntüleri b) Apoptotik hücre yüzdeleri (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*  $p \leq 0,05$

Sertralin ve Penfluridol'un 3D sferoid proliferasyonu üzerine etkileri incelendiğinde; Sertralin ve Penfluridol uygulanan hücrelerde integritenin kaybolduğu ters-faz ışık mikroskopunda görülmektedir (Şekil 11a ve Şekil 12a). U87 hücreleri incelendiğinde; ilaç uygulamasından 72 saat sonra sferoid hacimlerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir azalma belirlendi. İlaç uygulamasından 144 saat sonra ise; sferoid hacminin daha da küçüldüğü ve bu azalmanın anlamlı olduğu (Sertralin için  $p = 0,0004$ ; Penfluridol için  $p = 0,0001$ ) görüldü (Şekil 11b). Sferoidlerin hücre canlılığını incelemek için, ATP miktarını biyoluminometrik ölçen, "3D cell viability" kiti kullanıldı. Buna göre Sertralin ile muamele edilen U87 hücre canlılığında hem 72. ( $p = 0,0003$ ) hem de 144. ( $p < 0,0001$ ) saatte anlamlı baskılanma belirlendi (Şekil 11c). Buna karşılık Penfluridol'un herhangi bir anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Bunun sebebinin deneyin tek tekrarlı olması ve kullanılan ilacın bu uygulama sırasında etkinliğinin azalmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.



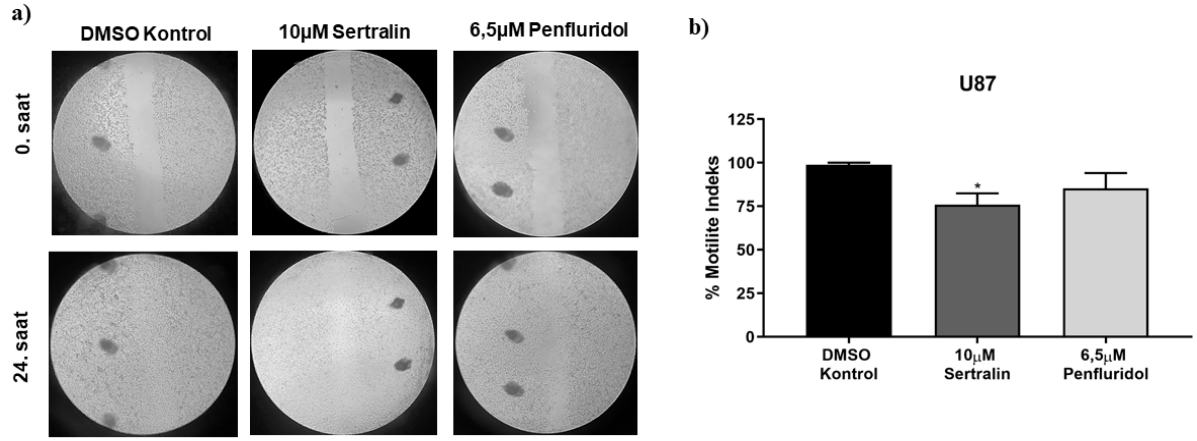
**Şekil 11.** U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'un sferoid proliferasyonu üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) Sferoid hacimleri (n=3) c) Hücre canlılığını gösteren lüminesans sonuçları (n=1). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*\*\*  $p \leq 0,001$ ; \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$

U251 hücreleri incelendiğinde ise ilaç uygulamasından 72 saat ve 144 saat sonra sferoid hacimlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkinin olmadığı belirlendi (Şekil 12b). Ancak mikroskopik görüntüler incelendiğinde, sferoid integritesinin bozulduğu net bir şekilde görülmektedir. Buna göre ölen hücrelerin membranlarının birbirine yapışarak sfer hacmini genişlettiğini ve bu nedenle ilaç uygulamasının sferoid hacimleri üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Dolayısıyla bu düşüncemizi test etmek amacıyla sferoidlerde 3D hücre canlılığı analizi yapıldı ve Sertralin ile muamele edilen U251 hücre canlılığında hem 72. (p = 0,0343) hem de 144. (p = 0,0145) saatte anlamlı azalma olduğu görüldü (Şekil 12c). Buna karşılık U87 hücreleri ile benzer şekilde Penfluridol'ün herhangi bir anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

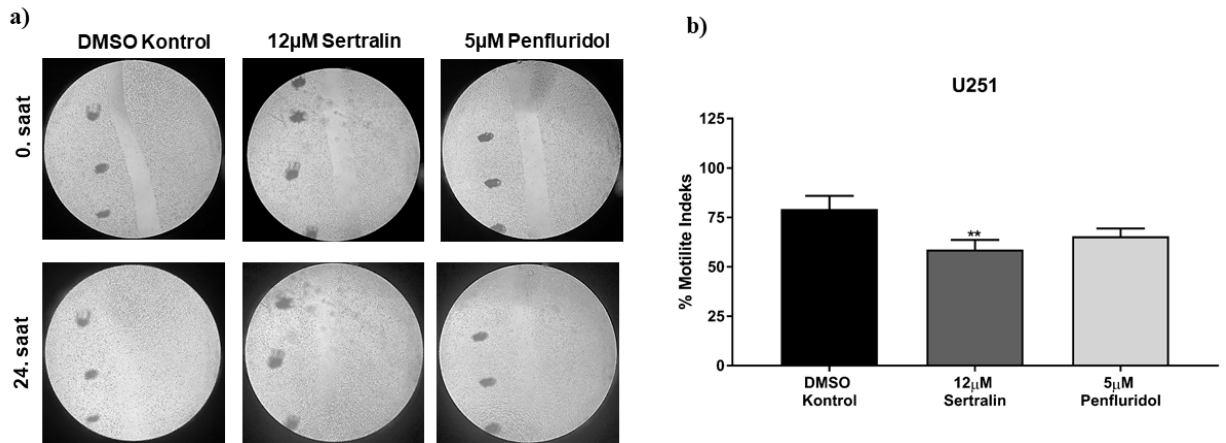


**Şekil 12.** U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün sferoid proliferasyonu üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) Sferoid hacimleri (n=3) c) Hücre canlılığını gösteren lüminesans sonuçları (n=1). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \* p ≤ 0,05

Sertralin ve Penfluridol'ün U87 ve U251 hücrelerinin metastatik hücre davranışları olan 1) lateral motilite, 2) invazyon, 3) adezyon yetenekleri üzerindeki etkileri, sırasıyla yara iyileşmesi, matrijel invazyon, adezyon denemeleri ile değerlendirildi. Buna göre Sertralin ve Penfluridol'ün glioblastoma hücrelerinin lateral motilitesi üzerine etkileri incelendiğinde; Sertralin uygulanan hücrelerde %motilite indeksinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak baskılandığı (U87 için p = 0,0338; U251 için p = 0,0027); Penfluridol uygulanan hücrelerde ise motilitenin minimal düzeyde azaldığı ancak bu etkinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü (Şekil 13 ve Şekil 14).

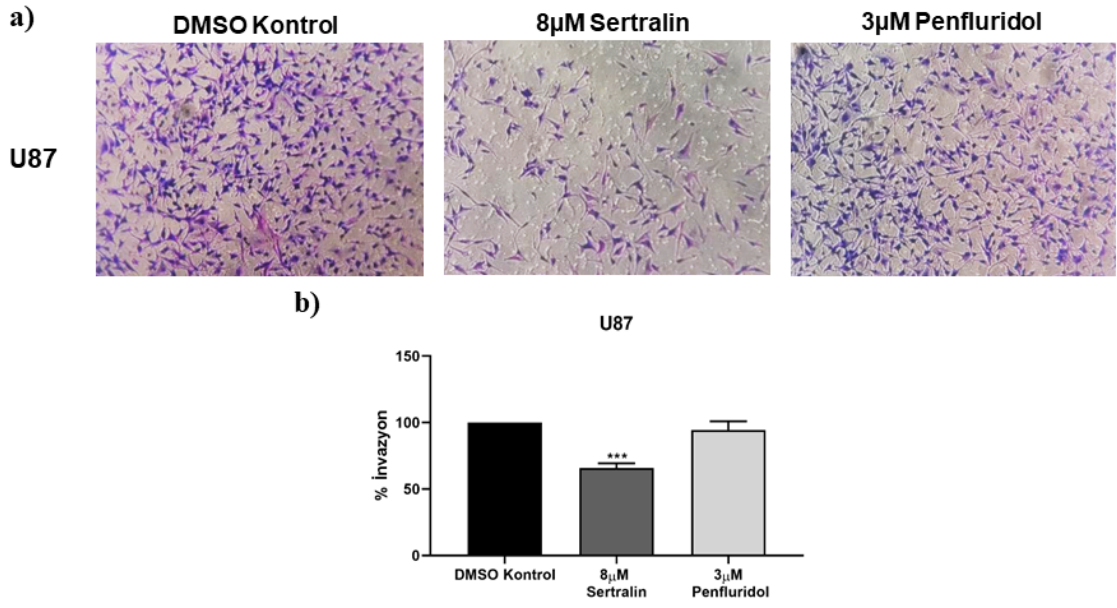


**Şekil 13.** U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün lateral motilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskobik görüntüleri b) motilite indeks yüzdeleri (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*  $p \leq 0,05$

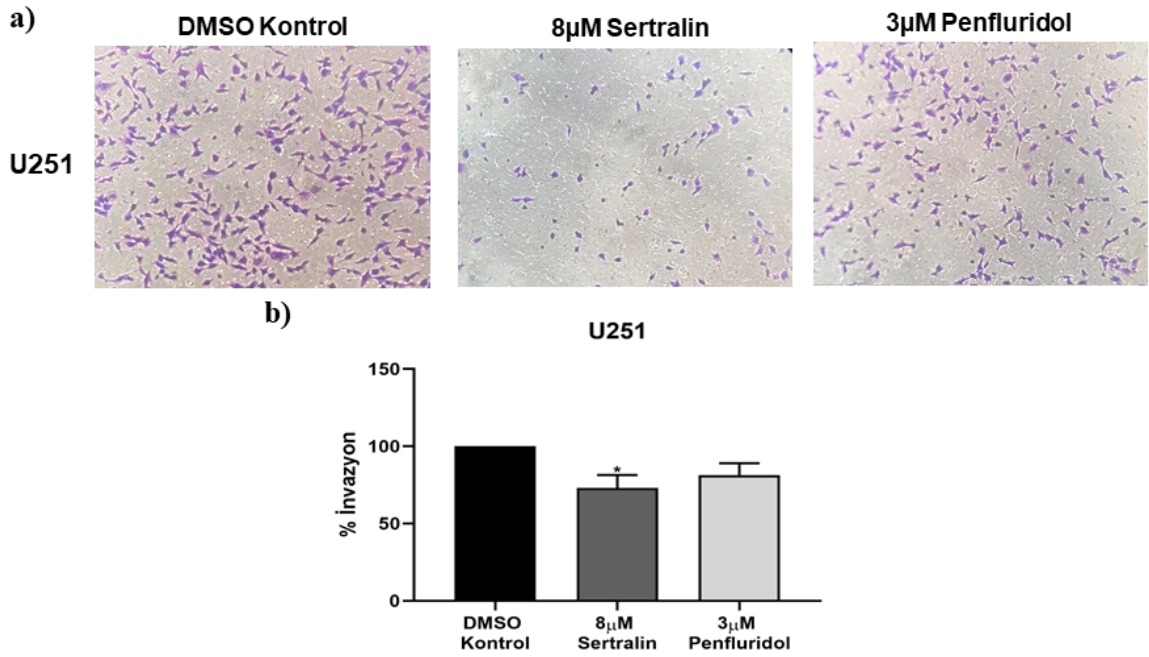


**Şekil 14.** U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün lateral motilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin a) mikroskobik görüntüleri b) motilite indeks yüzdeleri (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*\*  $p \leq 0,01$

Sertralin ve Penfluridol'ün U87 ve U251 hücrelerinin invazyon yetenekleri üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde, 8 $\mu$ M Sertralin uygulanan U87 hücrelerinde ( $p = 0,0006$ ) ve U251 ( $p = 0,0235$ ) hücrelerinde invazyon yeteneklerinin DMSO kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Buna karşılık Penfluridol'ün her iki hücre hattında da anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi (Şekil 15 ve Şekil 16).

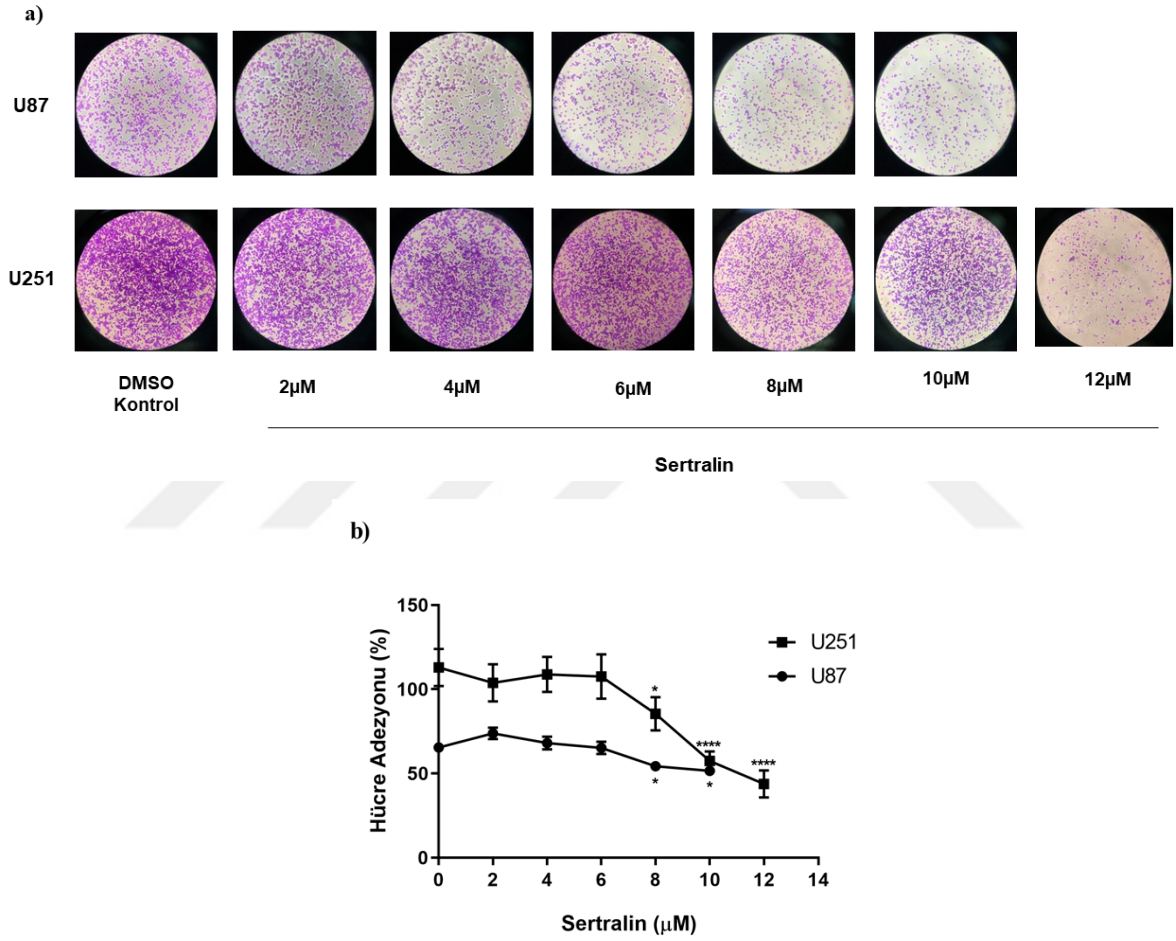


**Şekil 15.** U87 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün matrijel invazyon üzerine etkilerine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) invazyon yüzdeleri (n=4). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*\*\*  $p \leq 0,001$

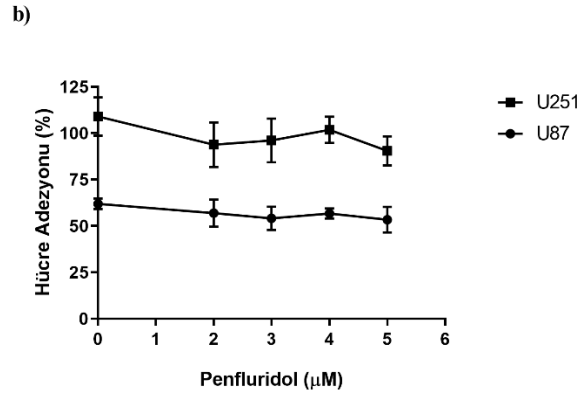
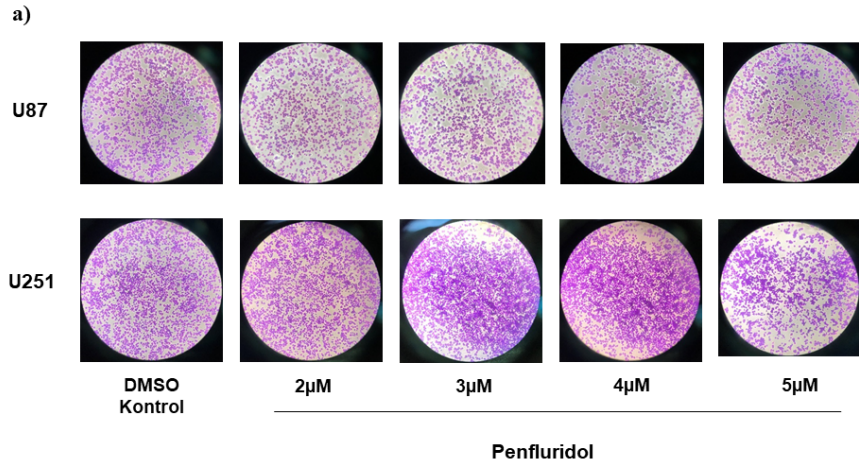


**Şekil 16.** U251 hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün matrijel invazyon üzerindeki etkisine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) invazyon yüzdeleri (n=5). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \*  $p \leq 0,05$

Sertralin ve Penfluridol'ün hücre adezyon yetenekleri üzerine etkileri incelendiğinde, 8µM (U87 için p = 0,0484; U251 için p = 0,0215) - 10µM (U87 için p = 0,0111; U251 için p < 0,0001) - 12µM (U251 için p < 0,0001) Sertralin'in hücre adezyonunu anlamlı olarak baskıladığı belirlenirken (Şekil 17), Penfluridol'ün her iki hücre hattında da istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü (Şekil 18).



**Şekil 17.** Sertralin'in U87 ve U251 hücrelerinin adezyon yetenekleri üzerine etkisine ilişkin a) mikroskopik görüntüleri b) % hücre adezyonu (n=3). İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi \* p ≤ 0,05 ve \*\*\*\* p ≤ 0,0001



Şekil 18. Penfluridol'un U87 ve U251 hücrelerinin adezyon yetenekleri üzerine etkisine ilişkin a) mikroskobik görüntüleri b) % hücre adezyonu (n=3).

## 5. Tartışma

Glioblastoma multiforme (GBM), WHO sınıflandırmasına göre astrositomlardan gelişen (Evre IV) yetişkinlerde en sık görülen malign karakterli beyin tümörüdür. Cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve oral yolla uygulanan DNA alkilleyici ajan TMZ kullanılarak yapılan kemoterapiyi kapsayan multimodal tedavi yaklaşımları olmasına rağmen, ortalama 15 aydan kısa bir sağkalımı bulunmaktadır. Mevcut yaklaşımların GBM tedavisinde yetersiz olmasının üç temel nedeni i) cerrahi rezeksiyondan 6 ay içerisinde tümörün nüksetmesi, ii) TMZ'ye karşı direncin gelişmesi ve iii) kemoterapötik ajanların kan beyin bariyerini geçememeleridir. Bu nedenle GBM tedavisinde kullanılacak farmakolojik etkinliği yüksek, hastalar arasında değişkenlik göstermeyen, direnç gelişme oranı düşük olan ve daha az yan etki gösteren yeni ajanların tanımlanmasına acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır.

ABD Gıda ve İlaç İdaresi onaylı (FDA onaylı) yeni ilaçların üretimi 1950'den bu yana hızla düşüş göstermektedir ve yeni ilaçların tanımlanması için gerekli maliyetler büyük oranda artmaktadır. Hem akademik hem de endüstriyel alandaki bilim insanları, ilaç keşfindeki maliyetleri düşürmek ve verimliliği artırmak için yenilikçi teknolojiler ve yaklaşımlar aramaktadırlar. Potansiyel olarak yeni bir ilaç geliştirme teknolojisi olan ilacın yeniden konumlandırılması (drug repositioning), FDA-onaylı mevcut ilaçların, başta kanser olmak üzere farklı hastalıkların tedavisindeki potansiyel etkilerini belirlemek amacıyla kullanılan bir ilaç tasarım yöntemidir. İlaçların yeniden konumlandırılması, ilaç geliştirmede gerekli olan kimyasal optimizasyon ve toksikoloji testleri gibi kritik kontrol adımların daha hızlı geçilmesine olanak sağlamakta ve böylece maliyet ve zamanı önemli derecede azaltmaktadır. Bu nedenle bu yaklaşım son yıllarda büyük dikkat çekmekte ve üretkenlik sağlamaktadır. Örneğin, FDA-onaylı sedatif, trankilizan ve sabah bulantısı için antiemetik olarak kullanılan talidomid, multipl miyelomun tedavisi için Celgene firması tarafından yeniden konumlandırılmıştır (37). Bu kapsamda insan glioblastoma hücre hatlarında FDA onaylı ajanlar olan Sertralin ve Penfluridol'un hem anti-kanser, hem de anti-metastatik potansiyelleri ilk kez kapsamlı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Sertralin, serotonin taşıyıcısına karşı yüksek bağlanma afinitesi olan seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür. Günümüzde öncelikle yetişkinlerde depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu için kullanılmaktadır.

Ayrıca metastatik kanser hastalarında eş zamanlı görülen depresyon tedavisinde, güvenilir ve etkili bir antidepresan/anti-aksiyete ajanı olarak sıklıkla kullanılmaktadır (38).

Sertralin'in potansiyel olarak meme kanseri (39), hepatellüler karsinom (40) ve epitelyal over kanser (41) riskini azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca insan osteosarkoma (42), prostat kanseri (43) ve skuamöz oral kanser hücre hatlarında (44) Sertralin'in endoplazmik retikulumdan (ER) fosfolipaz C-bağımlı  $Ca^{2+}$  salınımını ve L-tipi  $Ca^{2+}$  kanallarından  $Ca^{2+}$ 'un hücreye girişini aracılık ettiği ve hücre sitotoksisitesini uyardığı ileri sürülmüştür. Akut myeloid lösemi (45) ve kolon kanseri (46) gibi farklı kanser türlerinde Sertralin'in apoptoz ve/veya otofajiyi uyararak anti-tümör aktivitesine sahip olduğuna ilişkin kanıtlar yayınlanmıştır. Reddy ve arkadaşları ise, melanom hücrelerinde Sertralin'in Akt fosforilasyonunu inhibe ettiğini ve ER stresi uyararak apoptoza neden olabileceğini gösterdiler (47). Küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücrelerinde yapılan bir araştırmada ise, tirozin kinaz inhibitörü olan Erlotinib ile Sertralin kombine uygulandığında, AMPK/mTor yoluyla regülasyonu üzerinden otofajiyi uyardığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ortotopik farelerde bu kombinasyonun tümör oluşumunu azalttığı ve sağkalım süresini de uzattığı vurgulanmıştır (48).

Sertralin'in en iyi bilinen anti-kanser fonksiyonu, intrasellüler bir şaperon proteini olan translasyonel olarak kontrol edilen tümör proteinini (TCTP) inhibe etmesidir (49–52). TCTP'nin GBM ilaç direncindeki en önemli rolü, TCTP'nin p53'e non-kovalent olarak bağlanması ve p53 fonksiyonunu engellemesidir (53). TCTP ekspresyonu yüksek olan GBM biyopsilerinde daha agresif klinik gidişat olduğu, yüksek proliferasyon hızı ve kısa sağkalım ile ilişki olduğu görülmüştür (54). Glioblastomada TCTP aşırı ekspresyonu, p53'ü destabilize eder ve kemoterapi sırasında p53'ün pro-apoptotik sinyalini engeller (55). TCTP'nin Sertralin tarafından inhibisyonu, p53 fonksiyonunun bir kısmını restore edebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda Sertralin'in U87 ve U251 hücrelerinde koloni oluşumunu ve sferoid proliferasyonunu inhibe ettiğini, U87 hücrelerinde apoptozu uyardığını ve aynı zamanda metastatik süreçte önemli hücre fonksiyonları olan migrasyon/invazyon/adezyonu anlamlı olarak baskıladığını belirledik. Sertralin'in koloni oluşumu ve metastatik süreçlerdeki etkisi literatürde ilk kez bu çalışmada yapılmıştır. Boia ve arkadaşları benzer şekilde Sertralin'in melanom hücrelerinde hücre canlılığını, koloni oluşumunu ve hücre migrasyonunu baskıladığını vurguladılar (52). Gwynne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, HCC1954 meme tümör hücrelerinde Sertralin'in hem primer hem de sekonder sfer oluşumunu

baskıladığını ve böylelikle sfer oluşum mekanizmasında geri dönüşümsüz bir etkisinin olduğunu vurguladılar (56). Ayrıca EL4 hücresi inoküle edilen lenfoma fare modelinde, kronik stresin MMP-2 ve MMP-9 mRNA düzeylerini artırdığı, TIMP-1, -2 ve -3 mRNA düzeylerini ise azalttığı, bunla paralel olarak; metastaz oluşumunu ve migrasyonu arttığı gösterilmiştir. Bu farelere, kronik stres ile birlikte Sertralin veya Fluoksetin enjekte edildiğinde ise bu uyarılan migratuvar/metastatik yolağın tersine çevrildiği görülmüştür (57).

Tzadok ve arkadaşları İmatinib ile Sertralin'in GBM tedavisinde sinerjistik etkisinin olduğunu ve proliferasyonu azalttığını gösterdiler (58). Schmidt ve arkadaşları ise, Sertralin'in glioma hücrelerinde proliferasyonu, aktif DNA sentezini ve gliomasfer oluşumunu baskıladığı, buna karşılık U3047 hücrelerinde migrasyon üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını gösterdiler (59).

Sertralin 306Da ağırlığında olması nedeniyle kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Günde oral olarak alınan 25 - 50 mg Sertralin, alındıktan 6-8 saat sonra 0,05 - 0,25µM plazma konsantrasyonuna ulaşır ve yarılanma ömrü 24-36 saat aralığındadır (26). Kullanılan ve iyi tolere edilebilen en yüksek Sertralin dozu (400mg) alındığında, plazma düzeyi 1-2µM düzeylerine ulaşır. Ancak plazmadaki bu Sertralin konsantrasyonları, terapötik dozun altında kalır. Ancak Sertralin, beyin dokusunda kan plazma düzeyinden 16,5 kat daha yüksek konsantrasyonda bulunur (60). Bu nedenle Sertralin'in hem antitümörijenik hem de antimetastatik karaktere sahip olması hem de 306Da ağırlığı sayesinde kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilmesi nedeniyle GBM tedavisinde yeni bir terapötik ajan olma potansiyeline sahip olduğunu öngörmekteyiz.

FDA-onaylı bir oral antipsikotik ajan olan Penfluridol ise, şizofrenide sıklıkla kullanılmaktadır. Literatürde Penfluridol'ün kanser üzerine etkilerinin incelendiği kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Ranjan ve arkadaşları, Penfluridol'ün metastatik üçlü (triple) negatif meme kanseri (TNBC) hücre hatlarında apoptozu indüklediğini ve sağkalımı azalttığını gösterdiler. Ek olarak, Penfluridol uygulaması, *in vitro* integrin  $\alpha 6$ , integrin  $\beta 4$ , Fak, Paksillin, Rac1/2/3 ve ROCK1 ekspresyonunu anlamlı olarak baskıladığını belirlediler. Ayrıca Penfluridol etkinliğini üç farklı *in vivo* tümör modelinde değerlendirdiklerinde, ortotopik meme kanseri modeline Penfluridol uygulamasının tümör büyümesini %49 oranında baskıladığını, intrakardiyak veya intrakranyal meme kanseri hücrelerinin enjekte ettiği metastatik beyin tümörlerinin büyümesini, sırasıyla, %90 ve %72 oranında inhibe ettiğini vurguladılar. Üç modelde de Penfluridol uygulandığında, azalmış integrin  $\beta 4$  ve artmış

apoptoz sergilediği görüldü. Dahası, Penfluridol'un kronik olarak uygulanması, farelerde önemli toksik veya davranışsal yan etkiler ortaya çıkarmadığı belirlendi. Birlikte ele alındığında, Penfluridol'un integrin sinyal iletimini inhibe ederek primer TNBC tümörlerinin ve özellikle de beyindeki metastatik tümör büyümesini etkili bir şekilde baskıladığını ve metastatik TNBC tedavisi için Penfluridol'un yeniden konumlandırılmasına yönelik prelinik çalışmaları hızlandırdığını ileri sürdüler (61). Daha sonra Hedrick ve arkadaşları, Penfluridol'un integrin üzerindeki bu etkilerini, reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşumunu uyararak ve bunun sonucunda integrinlerin regülasyonunda rol alan spesifite protein (SP) transkripsiyon faktörlerini downregüle ederek gösterdiğini ve Penfluridol'un anti-kanser temel etki mekanizmasının bu şekilde olduğunu ileri sürdüler (62). 2019 yılında yapılan bir çalışmada ise, Paklitaksel dirençli meme kanser hücre hatlarında ve ortotopik fare modellerinde, Paklitaksel direnciyle birlikte artan HER2 ve  $\beta$ -katenin ekspresyonun, Penfluridol uygulanmasıyla birlikte baskılanarak Paklitaksel duyarlılığını arttırdığını gösterdiler (63). Penfluridol'un bu anti-kanser aktivitesi aynı zamanda 9-37 $\mu$ M IC<sub>50</sub> dozlarında pankreas kanser hücrelerinde de gözlenmiştir (64). Wu ve arkadaşları Penfluridol'un pankreas kanser hücreleri üzerindeki etkisini kolesterol disregülasyonu üzerinden olduğunu ileri sürmüştür (65). Buna karşılık Ranjan ve arkadaşları, Penfluridol'un pankreas kanser hücrelerinde otofaji aracılı hücre ölümünü tetiklediğini göstermiştir (66). U87 ve U251 hücrelerinde Penfluridol'un koloni oluşumu ve sferoid proliferasyonu üzerine etkisi ilk kez bu çalışmada incelenmiştir. Bu verilere göre Penfluridol hem U87 hem de U251 hücrelerinde koloni oluşumunu ve sferoid proliferasyonunu baskıladığı, U87 hücrelerinde apoptozu tetiklediğini belirledik. Benzer şekilde Ranjan ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, Penfluridol'un hem *in vitro* ve hem de *in vivo* koşullarda glioblastoma üzerinde anti-kanser etkileri olduğunu rapor ettiler. Bu çalışmada Penfluridol'un apoptozu tetiklediği ve TMZ direncinden sorumlu olan GLi1 ekspresyonunu azalttığı ve Akt fosforilasyonunu baskıladığını gösterdiler (67). Literatürde henüz Penfluridol ve metastatik hücre davranışı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırma kapsamında Penfluridol'un migrasyon, invazyon ve adezyon üzerine etkilerini incelediğimizde, Penfluridol'un metastatik süreçte anlamlı bir rolünün olmadığını gördük. Bu veriler ışığında, GBM tedavisinde Penfluridol'un spesifik olarak anti-kanser fonksiyonuna sahip olduğunu öngörmekteyiz.

## 6. Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak bu çalışma ile, glioblastom multiforme tedavisinde Penfluridol'un spesifik olarak anti-kanserojenik ajan, Sertralin'in ise hem anti-kanserojenik hem de anti-metastatik ajan olarak kullanılabilir potansiyele sahip olduğunu öngörmekteyiz. Bu ajanların hem FDA-onaylı olması hem de küçük molekül ağırlıkları sayesinde kan beyin bariyerini kolayca geçebilmeleri nedeniyle GBM tedavisinde yeniden konumlandırılabilirliğini düşünmekteyiz.

Bundan sonraki çalışmalarda Sertralin ve Penfluridol'un bu etkilerinin normal hücre hatlarında ve primer kültürden elde edilen hücre hatlarında denemelerle desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Sertralin ve metastaz ile ilişkili yolakların aydınlatılması, 3D sferoid invazyon çalışmaları ve *in vivo* fare modellerinde Sertralin'in metastaz oluşum sürecindeki etkilerini incelemeyi hedeflemekteyiz. Bununla beraber Sertralin ve Penfluridol'un kombine kullanımının GBM tümörigenezinde ve metastazındaki etkilerini incelemeyi planlamaktayız.

## 7. Kaynaklar

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.*, 2016; 131(6): 803-820.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.*, 2007; 114(2): 97-109.
3. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*, 2006; 9(3): 157-173.
4. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsin N, et al. Current Challenges and Opportunities in Treating Glioblastoma. *Pharmacol. Rev.*, 2018; 70(3): 412-445.
5. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pacific J. Cancer Prev. J Cancer Prev*, 2017; 18(1): 3-9.
6. Iacob G, Dinca E. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J. Med. Life*, 2009; 2(4): 386-393.
7. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2014; 23(10): 1985–1996.
8. Rock K, McArdle O, Forde P, Dunne M, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme - The validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: Has a more radical approach improved survival? *Br. J. Radiol.*, 2012; 85(1017): 729-733.
9. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2005; 64(6): 479-489.
10. Ellor S V., Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: Background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *J. Law, Med. Ethics*, 2014; 42(2): 171-182.
11. Johnson DR, Fogh SE, Giannini C, Kaufmann TJ, et al. Case-based review: Newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology Pract.*, 2015; 2(3): 106-121.

12. Salvati M, Frati A, Russo N, Caroli E, et al. Radiation-induced gliomas: Report of 10 cases and review of the literature. *Surg. Neurol.*, 2003; 60(1): 60-67.
13. Wilson T, Karajannis M, Harter D. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg. Neurol. Int.*, 2014; 5(1) 64.
14. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JCH, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008; 321(5897): 1807-1812.
15. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol. Therapeut.*, 2015; 152: 63-82.
16. Young RM, Jamshidi A, Davis G, Sherman JH. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Ann Transl Med*, 2015; 3(9): 121.
17. Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant glioma: Lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell*, 2012; 149: 36-47.
18. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*, 2010; 17(1): 98-110.
19. Cloughesy TF, Cavenee WK, Mischel PS. Glioblastoma: From Molecular Pathology to Targeted Treatment. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2011; 9(1): 1-25.
20. McLendon R, Friedman A, Bigner D, Van Meir EG, et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*, 2008; 455(7216): 1061-1068.
21. Komotar RJ, Otten ML, Moise G, Connolly ES. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma-a critical review. *Clin. Med. Oncol.*, 2008; 352(10): 987-996.
22. Villano JL, Seery TE, Bressler LR. Temozolomide in malignant gliomas: Current use and future targets. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2009; 64(4): 647–655.
23. Kitange GJ, Carlson BL, Schroeder M a, Grogan PT, et al. Induction of MGMT expression is associated with temozolomide resistance in glioblastoma xenografts. *Neuro. Oncol.*, 2009; 11(3): 281-291.
24. Ulasov I, Nandi, Suvobroto, Dey, Mahua, Sonabend, Adam M., Lesniak MS. Inhibition of Sonic hedgehog and Notch pathways enhances sensitivity of CD133+ glioma stem cells to temozolomide therapy. *Mol. Med.*, 2011; 17(1-2): 103-112.
25. Katzung BG, Masters SB TA. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th ed., US, McGraw-

- Hill Companies, Inc. 2012; 359-580.
26. Wille SMR, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WEE. Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2008; 45(1):25-89.
  27. MacQueen G, Born L, Steiner M. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline: Its Profile and Use in Psychiatric Disorders. *CNS Drug Rev.*, 2010; 7(1) 1-24.
  28. Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Schellekens KHL, Lenaerts FM, et al. The pharmacology of penfluridol (R 16341) a new potent and orally long-acting neuroleptic drug. *Eur. J. Pharmacol.*, 1970; 11(2): 139-154.
  29. Dalton SO, Johansen C, Poulsen AH, Nørgaard M, et al. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br. J. Cancer*, 2006; 95(7): 934–939.
  30. Berridge M V, Tan AS, McCoy KD, Wang R. The biochemical and cellular basis of cell proliferation assays that use tetrazolium salts. 1996; 4: 14-19.
  31. Vermes I, Haanen C, Steffens-Nakken H, Reutellingsperger C. A novel assay for apoptosis Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. *J. Immunol. Methods*, 1995; 184(1): 39-51.
  32. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, 1983; 65(1-2): 55-63.
  33. Sutherland RM, Inch WR, McCredie JA, Kruuv J. A multi-component radiation survival curve using an in vitro tumour model. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.*, 1970; 18(5): 491–495.
  34. Kramer N, Walzl A, Unger C, Rosner M, et al. In vitro cell migration and invasion assays. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.*, 2013; 752(1): 10-24.
  35. Repesh LA. A new in vitro assay for quantitating tumor cell invasion. *Invasion Metastasis*, 1989; 9(3): 192–208.
  36. Li Y, Galileo DS. Soluble L1CAM promotes breast cancer cell adhesion and migration in vitro, but not invasion. *Cancer Cell Int.*, 2010; 10(1): 34.
  37. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*, Elsevier; 2004; 363(9423): 1802–1811.

38. Torta R, Siri I, Caldera P. Sertraline effectiveness and safety in depressed oncological patients. *Support. Care Cancer*, 2008; 16(1): 83-91.
39. Busby J, Murray L, Mills K, Zhang S-D, et al. A combined connectivity mapping and pharmacoepidemiology approach to identify existing medications with breast cancer causing or preventing properties. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2018; 27(1): 78–86.
40. Chan H-L, Chiu W-C, Chen VC-H, Huang K-Y, et al. SSRIs associated with decreased risk of hepatocellular carcinoma: A population-based case-control study. *Psychooncology.*, 2018; 27(1): 187–192.
41. Mørch LS, Dehlendorff C, Baandrup L, Friis S, et al. Use of antidepressants and risk of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Cancer*, 2017; 141(11): 2197–203.
42. Lin KL, Chi CC, Lu T, Tseng LL, et al. Effect of sertraline on  $[Ca^{2+}]_i$  and viability of human MG63 osteosarcoma cells. *Drug Chem. Toxicol.*, 2013; 36(2): 231-40.
43. Huang J-K, Chang H-T, Chou C-T, Shu S-S, et al. The mechanism of sertraline-induced  $[Ca^{2+}]_i$  rise in human PC3 prostate cancer cells. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2011; 109(2): 103–110.
44. Chien J-M, Chou C-T, Pan C-C, Kuo C-C, et al. The mechanism of sertraline-induced  $[Ca^{2+}]_i$  rise in human OC2 oral cancer cells. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2011; 30(10): 1635–1643.
45. Xia D, Zhang Y-T, Xu G-P, Yan W-W, et al. Sertraline exerts its antitumor functions through both apoptosis and autophagy pathways in acute myeloid leukemia cells. *Leuk. Lymphoma*, 2017; 58(9): 2208–2217.
46. Gil-Ad I, Zolokov A, Lomnitski L, Taler M, et al. Evaluation of the potential anti-cancer activity of the antidepressant sertraline in human colon cancer cell lines and in colorectal cancer-xenografted mice. *Int. J. Oncol.*, 2008; 33(2): 277-286.
47. Reddy KK, Lefkove B, Chen LB, Govindarajan B, et al. The antidepressant sertraline downregulates Akt and has activity against melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 2008; 21(4): 451–456.
48. Jiang X, Zhao Z, Pang X, Jiang X, et al. Repurposing sertraline sensitizes non-small cell lung cancer cells to erlotinib by inducing autophagy. *JCI Insight*, 2018; 3(11).
49. Acunzo J, Baylot V, So A, Rocchi P. TCTP as therapeutic target in cancers. *Cancer Treat. Rev.*, 2014; 40(6): 760-769.
50. Gnanasekar M, Dakshinamoorthy G, Ramaswamy K. Translationally controlled tumor

- protein is a novel heat shock protein with chaperone-like activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 386(2): 333-337.
51. Tuynder M, Fiucci G, Prieur S, Lespagnol A, et al. Translationally controlled tumor protein is a target of tumor reversion. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2004; 101(43): 15364-15369.
  52. Boia-Ferreira M, Basílio AB, Hamasaki AE, Matsubara FH, et al. TCTP as a therapeutic target in melanoma treatment. *Br. J. Cancer*, 2017; 117(5): 656–665.
  53. Rho SB, Lee JH, Park MS, Byun HJ, et al. Anti-apoptotic protein TCTP controls the stability of the tumor suppressor p53. *FEBS Lett.*, 2011; 585(1): 29-35.
  54. Miao X, Chen Y Bin, Xu SL, Zhao T, et al. TCTP overexpression is associated with the development and progression of glioma. *Tumor Biol.*, 2013; 34(6): 3357-3361.
  55. Gu X, Yao L, Ma G, Cui L, et al. TCTP promotes glioma cell proliferation in vitro and in vivo via enhanced  $\beta$ -catenin/TCF-4 transcription. *Neuro. Oncol.*, 2014; 16(2): 217–227.
  56. Gwynne WD, Hallett RM, Girgis-Gabardo A, Bojovic B, et al. Serotonergic system antagonists target breast tumor initiating cells and synergize with chemotherapy to shrink human breast tumor xenografts. *Oncotarget, Impact Journals, LLC*; 2017; 8(19): 32101–32116.
  57. Di Rosso ME, Sterle HA, Cremaschi GA, Genaro AM. Beneficial Effect of Fluoxetine and Sertraline on Chronic Stress-Induced Tumor Growth and Cell Dissemination in a Mouse Model of Lymphoma: Crucial Role of Antitumor Immunity. *Front. Immunol.*, 2018; 9: 1341.
  58. Tzadok S, Beery E, Israeli M, Uziel O, et al. In vitro novel combinations of psychotropics and anti-cancer modalities in U87 human glioblastoma cells. *Int. J. Oncol.*, 2010; 37(4): 1043–1051.
  59. Schmidt L, Baskaran S, Johansson P, Padhan N, et al. Case-specific potentiation of glioblastoma drugs by pterostilbene. *Oncotarget*, 2016; 7(45): 73200–73215.
  60. Lewis RJ, Angier MK, Williamson KS, Johnson RD. Analysis of Sertraline in Postmortem Fluids and Tissues in 11 Aviation Accident Victims. *J. Anal. Toxicol.*, 2013; 37(4): 208–216.
  61. Ranjan A, Gupta P, Srivastava SK. Penfluridol: An Antipsychotic Agent Suppresses Metastatic Tumor Growth in Triple-Negative Breast Cancer by Inhibiting Integrin

- Signaling Axis. *Cancer Res.*, 2016; 76(4): 877–890.
62. Hedrick E, Li X, Safe S. Penfluridol Represses Integrin Expression in Breast Cancer through Induction of Reactive Oxygen Species and Downregulation of Sp Transcription Factors. *Mol. Cancer Ther.*, 2017; 16(1) :205–216.
  63. Gupta N, Gupta P, Srivastava SK. Penfluridol overcomes paclitaxel resistance in metastatic breast cancer. *Sci. Rep.*, 2019; 9(1): 5066.
  64. Chien W, Sun Q-Y, Lee KL, Ding L-W, et al. Activation of protein phosphatase 2A tumor suppressor as potential treatment of pancreatic cancer. *Mol. Oncol.*, 2015; 9(4): 889–905.
  65. Wu L, Liu Y-Y, Li Z-X, Zhao Q, et al. Anti-tumor effects of penfluridol through dysregulation of cholesterol homeostasis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2014; 15(1): 489–494.
  66. Ranjan A, Srivastava SK. Penfluridol suppresses pancreatic tumor growth by autophagy-mediated apoptosis. *Sci. Rep.*, 2016; 6(1): 26165.
  67. Ranjan A, Srivastava SK. Penfluridol suppresses glioblastoma tumor growth by Akt-mediated inhibition of GLI1. *Oncotarget*, 2017; 8(20).

## 8. Ekler

### 8.1. EK- 1 Etik Kurul Onayı

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/17-28	Tarih:22.06.2017
	Prof.Dr.Gülgün OKTAY'ın sorumlusu olduğu "Antipsikotik Ajanlar Olan Sertralin ve Penfluridolün Glioblastoma Tedavisi İçin Yeniden Konumlandırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi liy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevine ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/03-62	Tarih:13.02.2019
	Prof.Dr.Gülgün OKTAY'ın sorumlusu olduğu "Antipsikotik Ajanlar Olan Sertralin ve Penfluridolün Glioblastoma Tedavisi İçin Yeniden Konumlandırılması" isimli klinik araştırmaya ait 21.01.2019 tarihli araştırıcı dilekçesine ilişkin olarak; -Çalışma adının "İnsan Glioblastoma Hücrelerinde Sertralin ve Penfluridol'ün Tümörigenez ve Metastatik Hücre Davranışı Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi: İlaç Yeniden Konumlandırma" olarak değiştirilmesi ile ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.	
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
<b>ETİK KURUL ÜYELERİ</b>		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?		İmza
Prof.Dr.Can SEVINÇ (Başkan)	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Avfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

## 8.2. EK-2 Özgeçmiş



### DİDEM KELEŞ BARTIK

#### Kişisel Bilgiler

##### İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası	26485819340
Doğum Tarihi	18/10/1983
İletişim Adresi	İzmir Ekonomi Üniversitesi Sakarya Caddesi, No:156 Sağlık Hizmetleri Meslek
Telefon	(505) 454 72 33
E-posta	didem.keles@deu.edu.tr didem.keles@ieu.edu.tr
Web Adresi	

##### Eğitim Bilgileri

27 Ocak 2016 - Şu Anda (3 yıl 5 ay)  
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL SİNİRBİLİMLER (YL) (TEZLİ)  
Diploma Numarası: -  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 4.0 / 4.0

01 Eylül 2009 - 20 Ocak 2016 (6 yıl 5 ay)  
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, BİYOKİMYA (DR)  
Tez Başlığı: Kolon Kanseri Hücrelerinde Rhoc-gtpaz İle Ekstrasellüler Proteoliz  
Arasındaki Olası İlişkinin Migrasyon Ve İnvazyon Açısından İncelenmesi  
Tez Konusu: Kolon Kanseri Hücrelerinde Rhoc'nin Susturumu Sonrası Metastazda  
Rol Alan Matriks Metalloproteinazları Ekspresyon (mrna Ve Protein) Ve Aktivite  
Düzeylerinin İncelenmesi.  
Tarih: 2016  
Tez Danışmanı: GÜLGÜN OKTAY  
Diploma Numarası: 1183

01 Eylül 2006 - 21 Eylül 2009 (3 yıl 1 ay)  
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, BİYOKİMYA (YL) (TEZLİ)  
Tez Başlığı: Kolorektal Kanseri Hastalarında Kazein Zimografi Ve İn Situ Kazein  
Zimografi Yöntemi İle Matriks Metalloproteinaz-7 Aktivitesinin Ve  
Lokalizasyonunun Belirlenmesi  
Tez Konusu: Bu Çalışmada 31 Krk Hastasından Alınan Tümörlü Ve Eşlenik Normal  
Doku Örneklerinde Mmp-7 Ekspresyon (protein Ve Mrna) Düzeyleri, Mmp-7'nin  
Aktif-latent Formları Ve Mmp-7'nin Lokal Endojen Aktivasyonu İncelenmiştir.  
Tarih: 2009  
Tez Danışmanı: GÜLGÜN OKTAY

01 Eylül 2001 - 01 Haziran 2006 (4 yıl 10 ay)  
Lisans, İkinci Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
FEN FAKÜLTESİ, BİYOKİMYA BÖLÜMÜ

##### Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Mart 2019 - Şu Anda (4 ay) (Tam Zamanlı)  
DR. ÖĞR. ÜYESİ, İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK  
YÜKSEKOKULU TIBBİ HİZMETLER VE TEKNİKLER BÖLÜMÜ TIBBİ LABORATUVAR  
TEKNİKLERİ PR. (TAM BURLU)

Sayfa 1 / 9

Oluşturma Zamanı: 17 Haziran 2019 14:36:41

01 Mart 2009 - 01 Ocak 2017 (7 yıl 11 ay) (Tam Zamanlı)  
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ, ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), DOKUZ EYLÜL  
ÜNİVERSİTESİ

#### Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

### Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

#### Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Temel Bilimler -- Yaşam Bilimleri -- Moleküler Biyoloji ve Genetik -- Kanser  
Moleküler Biyolojisi

Temel Bilimler -- Yaşam Bilimleri -- Biyokimya -- Metabolizma

### Ar-Ge Yetkinlik

#### Kitaplar

D. KELEŞ BARTIK & Z. ERBAYRAKTAR, Karaciğer Ve Safra Yolu, D. D. Z. ERBAYRAKTAR [Editörler], Laboratuvar Tıbbı Klinik Laboratuvarında Hastalıkların Tanısı, ISBN: 978-605-335-229-7, TÜRKİYE: Nobel Tıp Kitabevleri, 01 Temmuz 2016, Kitapta Bölüm.

D. KELEŞ BARTIK & Z. ERBAYRAKTAR, Gastrointestinal Sistem, D. D. Z. ERBAYRAKTAR [Editörler], Laboratuvar Tıbbiklinik Laboratuvarında Hastalıkların Tanısı, ISBN: 978-605-335-229-7, TÜRKİYE: Nobel Tıp Kitabevleri, 01 Temmuz 2016, Kitapta Bölüm.

#### Makaleler

Ş. İNANÇ SÜRER, D. KELEŞ BARTIK, G. ESKİZMİR, Y. BAŞBINAR & G. OKTAY, METFORMIN AND DICHOROACETATE COMBINATION EXERT A SYNERGISTIC EFFECT ON CELL VIABILITY OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA, ENT updates, 2019, 2149-6498, 9, 2, 68-73.

G. ERTUGRUL, D. KELES, G. OKTAY & S. AKTAN, Matrix metalloproteinase-2 and-9 activity levels increase in cutaneous lupus erythematosus lesions and correlate with disease severity, ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH, 2018, 0340-3696, 310, 2, 173-179.

R. KİYAK, D. KELES, G. BENĞİ, M. YALCİN, O. TOPALAK & G. OKTAY, The Importance of Fecal and Plasma CEA, COX-2, MMP-7, and TIMP-1 in the Diagnosis of Colorectal Cancer, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2018, 2458-8938, 2, 1, 7-14.

S. İNANÇ, D. KELES & G. OKTAY, An improved collagen zymography approach for evaluating the collagenases MMP-1, MMP-8, and MMP-13, BIOTECHNIQUES, 2017, 0736-6205, 63, 4, 174-180.

F. HOSGORLER, F. HOSGORLER, D. KELES, D. KELES, S. TANRİVERDİ-AKHİSAROĞLU, S. TANRİVERDİ-AKHİSAROĞLU, S. İNANÇ, S. İNANÇ, M. AKHİSAROĞLU, M. AKHİSAROĞLU, U. CANKURT, U. CANKURT, Z. AYDOĞDU, Z. AYDOĞDU, A. D. UCAR, A. D. UCAR, O. CETİNAYAK, O. CETİNAYAK, G. OKTAY, G. OKTAY, S. G. ARDA & S. G. ARDA, Anti-inflammatory and Anti-apoptotic Effect of Valproic Acid and Doxycycline Independent from MMP Inhibition in Early Radiation Damage, BALKAN MEDICAL JOURNAL, 2016, 2146-3123, 33, 5, 488-495.

D. KELEŞ BARTIK, G. BENĞİ, Ö. TOPALAK, R. KİYAK & G. OKTAY, Expressions of TIMP-1, COX-2 and MMP-7 in Colon Polyp and Colon Cancer, Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology, 2015, 2231-5047, 5, 2, 74-79.

D. KELES, D. KELES, G. OKTAY, G. OKTAY, M. SİPAHİ, M. SİPAHİ, S. INANC, S. INANC, M. DJAMGOZ & M. DJAMGOZ, The effect of voltage-gated sodium channel on matrix metalloproteinase expression and activity in human breast cancer cells, FEBS JOURNAL, 2015, 1742-464X, 282, 318-318.

D. KELES, D. KELES, B. ARSLAN, B. ARSLAN, C. TERZİ, C. TERZİ, I. TEKMEK, I. TEKMEK, E. DURSUN, E. DURSUN, O. ALTUNGOZ, O. ALTUNGOZ, G. OKTAY & G. OKTAY, Expression and activity levels of matrix metalloproteinase-7 and in situ localization of caseinolytic activity in colorectal cancer, CLINICAL BIOCHEMISTRY, 2014, 0009-9120, 47, 13-14, 1265-1271.

D. KELES, D. KELES, M. SİPAHİ, M. SİPAHİ, S. INANC, S. INANC, G. OKTAY & G. OKTAY, RHOc-gtpase promotes colon cancer cell invasion in matrix metalloproteinase dependent manner, FEBS JOURNAL, 2014, 1742-464X, 281, 500-500.

S. INANC, S. INANC, D. KELES, D. KELES, G. OKTAY & G. OKTAY, Standardization of collagen zymography method for determining matrix metalloproteinases-1,-8 and-13 activities, FEBS JOURNAL, 2014, 1742-464X, 281, 503-503.

M. SİPAHİ, M. SİPAHİ, D. KELES, D. KELES, M. CALAN, M. CALAN, F. BAYRAKTAR, F. BAYRAKTAR, G. OKTAY & G. OKTAY, The effects of caldriol on N-MYC downstream regulated gene-2 and sodium-iodide symporter gene expressions in undifferentiated human anaplastic thyroid cancer cell line, FEBS JOURNAL, 2014, 1742-464X, 281, 507-508.

G. BİTGÜL, I. TEKMEK, D. KELEŞ BARTIK & G. OKTAY, Protective Effects Of Resveratrol Against Chronic Immobilization Stress On Testis, ISRN Urology, 2013, 2090-5815, 11/2013, 278720, 10.

G. SEVİN, G. SEVİN, G. OZSARLAK-SOZER, G. OZSARLAK-SOZER, D. KELES, D. KELES, G. GOKCE, G. GOKCE, B. REEL, B. REEL, H. H. OZGUR, H. H. OZGUR, G. OKTAY, G. OKTAY, Z. KERRY & Z. KERRY, Taurine inhibits increased MMP-2 expression in a model of oxidative stress induced by glutathione depletion in rabbit heart, EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 2013, 0014-2999, 706, 1-3, 98-106.

D. KELES, D. KELES, S. INANC, S. INANC, A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, M. SİPAHİ, M. SİPAHİ, M. FUZUN, M. FUZUN, G. OKTAY & G. OKTAY, The expression and activity levels of RhoC, ROCK-I, ROCK-II and MMP-2 in colorectal cancer, FEBS JOURNAL, 2012, 1742-464X, 279, 539-539.

G. KIRKALI, G. KIRKALI, D. KELES, D. KELES, A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, P. T. REDDY, P. T. REDDY, P. JARUGA, P. JARUGA, M. DİZDAROĞLU, M. DİZDAROĞLU, G. OKTAY & G. OKTAY, Evidence for upregulated repair of oxidatively induced DNA damage in human colorectal cancer, DNA REPAIR, 2011, 1568-7864, 10, 11, 1114-1120.

D. KELES, D. KELES, B. ARSLAN, B. ARSLAN, C. TERZİ, C. TERZİ, I. TEKMEK, I. TEKMEK, E. DURSUN, E. DURSUN, O. ALTUNGOZ, O. ALTUNGOZ, G. OKTAY & G. OKTAY, Expression levels of matrix metalloproteinase-7 and in situ localization of caseinolytic activity in colorectal cancer, FEBS JOURNAL, 2010, 1742-464X, 277, 202-203.

D. KELES, D. KELES, G. KIRKALI, G. KIRKALI, A. E. CANDA, A. E. CANDA, Z. CAVDAR, Z. CAVDAR, C. TERZİ, C. TERZİ, M. FUZUN, M. FUZUN, M. DİZDAROĞLU, M. DİZDAROĞLU, G. OKTAY & G. OKTAY, OXIDATIVELY INDUCED DNA BASE DAMAGE: POOR PROGNOSTIC MARKER IN COLORECTAL CARCINOMA, IUBMB LIFE, 2009, 1521-6543, 61, 3, 335-336.

Y. BAŞBINAR, D. KELEŞ BARTIK, G. OKTAY, Ş. İ. SÜRER & M. SİPAHİ, Effects Of Metformin And Dichloroacetate On Mitochondrial Energy Metabolism In Oral

Cavity Cancer Cells, Poster Sunumu, The 43rd Febs Congress, 07 Temmuz 2018, 12 Temmuz 2018, 2211-5463, 8, 1, 334 - 334.

D. KELEŞ BARTIK, G. OKTAY, M. SİPAHİ & M. DJAMGOZ, Sirna-directed Inhibition Of Scn5a Increases Matrix Metalloproteinase-9 Expression And Activity In Mda-mb-231 Metastatic Breast Cancer Cells, Poster Sunumu, The 43rd Febs Congress, 07 Aralık 2018, 12 Temmuz 2018, 2211-5463, 8, 1, 334 - 334.

D. KELEŞ BARTIK, G. OKTAY, M. SİPAHİ & M. DJAMGOZ, Tetracaine Suppresses Metastatic Cell Behaviors Through Regulating Matrix Metalloproteinase-2/-9 And Timp-2 Levels In Metastatic Breast Cancer Cells., Poster Sunumu, The 43rd Febs Congress, 07 Temmuz 2018, 12 Temmuz 2018, 2211-5463, 8, 1, 334 - 334.

D. KELEŞ BARTIK, G. OKTAY, M. SİPAHİ & M. DJAMGOZ, Tetracaine Attenuates Matrix Metalloproteinase-9 Expression/activity And Suppresses Metastatic Cell Behavior In Breast Cancer Cells, Poster Sunumu, 1st International Congress On Cancer Channels, 21 Eylül 2017, 23 Eylül 2017, 137 - 137.

D. KELEŞ BARTIK, G. OKTAY, M. SİPAHİ & M. DJAMGOZ, The Effects Of Nav1.5 On Matrix Metalloproteinase-9 Expression And Activity In Mda-mb-231 Metastatic Breast Cancer Cells, Poster Sunumu, 1st International Congress On Cancer Channels, 21 Eylül 2017, 23 Eylül 2017, 150 - 150.

D. KELEŞ BARTIK, EFFECTS OF DISC DEGENERATION AND VERTEBRAL FUSION ON PRO-INFLAMMATORY MEDIATORS IN A RABBIT INTERVERTEBRAL DISC DEGENERATION, Sözlü Sunum, EUROSPINE CONGRESS , 05 Ekim 2016, 05 Ekim 2016, 25, 3, 308 - 308.

D. KELEŞ BARTIK, THE EFFECT OF VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNEL ON MATRIX METALLOPROTEINASE EXPRESSION AND ACTIVITY IN HUMAN BREAST CANCER CELLS, Poster Sunumu, 40TH FEBS CONGRESS THE BIOCHEMICAL BASIS OF LIFE, 04 Temmuz 2015, 04 Temmuz 2015, 282, SUPPL.1, 318 - 318.

D. KELEŞ BARTIK, MATRIX METALLOPROTEINASE EXPRESSION AND ACTIVITY IN HUMAN BREAST CANCER CELLS: ASSOCIATION WITH VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNEL , Poster Sunumu, 3RD EACR-SPONSORED ANTICANCER AGENT DEVELOPMENT CONGRESS, 18 Mayıs 2015, 18 Mayıs 2015.

D. KELEŞ BARTIK, IS THERE ANY RELATIONSHIP BETWEEN THE GRADE OF MUCOID DEGENERATION OF TORN MENISCI AND BIOCHEMICAL MARKER LEVELS IN SYNOVIAL FLUID?, Poster Sunumu, 12. TUSYAD CONGRESS, 23 Eylül 2014, 23 Eylül 2014, 2(11), 3, 1 - 1.

D. KELEŞ BARTIK, RHOC-GTPASE PROMOTES COLON CANCER CELL INVASION IN MATRIX METALLOPROTEINASE DEPENDENT MANNER, Poster Sunumu, FEBS EMBO 2014 CONGRESS, 30 Ağustos 2014, 30 Ağustos 2014, FEBSJOURNAL,281, SUPPL1, 500 - 500.

D. KELEŞ BARTIK, STANDARDIZATION OF COLLAGEN ZYMOGRAPHY METHOD FOR DETERMINING MATRIX METALLOPROTEINASES -1, -8 AND -13 ACTIVITIES, Poster Sunumu, FEBS EMBO 2014 CONGRESS, 30 Ağustos 2014, 30 Ağustos 2014, FEBSJOURNAL,281, SUPPL1, 503 - 503.

D. KELEŞ BARTIK, THE EFFECTS OF CALCITRIOL ON N-MYC DOWNSTREAM REGULATED GENE-2 AND SODIUM-IODIDE SYMPORTER GENE EXPRESSIONS IN UNDIFFERENTIATED HUMAN ANAPLASTIC THYROID CANCER CELL LINE, Poster Sunumu, FEBS EMBO 2014 CONGRESS, 30 Ağustos 2014, 30 Ağustos 2014, EBSJOURNAL,281, SUPPL1, 507 - 508.

D. KELEŞ BARTIK, RHOC, ROCK-II VE MMP-2'NİN KOLOREKTAL KANSER İNVAZYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ, Poster Sunumu, SAĞLIKTA İNOVASYON ÜNİVERSİTEDEN SANAYİYE EĞİTİM ÇALIŞTAYI, 16 Mayıs 2013, 16 Mayıs 2013.

D. KELEŞ BARTIK, THE ROLE OF DISCOİDİN DOMAIN RECEPTOR SIGNALİNG AND EFFECT OF ALENDRONATE İN CAROTİD ARTERY LİGATION-INDUCED İNTİMAL THİCKENİNG İN MİCE, Poster Sunumu, 81ST EAS CONGRESS, 02 Mayıs 2013, 02 Mayıs 2013.

D. KELEŞ BARTIK, KOLOREKTAL KANSER TANISINDA FEKAL VE PLAZMA COX-2, MMP-7, TIMP-1 KOMBİNASYONUNUN TÜMÖR BELİRTECİ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, Poster Sunumu, 4. MULTİDİSİPLİNER KANSER ARAŞTIRMA KONGRESİ, 13 Aralık 2012, 13 Aralık 2012.

D. KELEŞ BARTIK, MATRİKS METALLOPROTEİNAZ -1, -8 VE -13 AKTİVİTELERİNİN KANTİTASYONU AMACIYLA KOLLAJEN ZİMOGRAFI YÖNTEMİNİN STANDARDİZASYONU, Sözlü Sunum, 4. MULTİDİSİPLİNER KANSER ARAŞTIRMA KONGRESİ, 13 Aralık 2012, 13 Aralık 2012.

D. KELEŞ BARTIK, KOLON KANSERİ VE POLİP DOKUSUNDA MATRİKS METOLLOPROTEİNAZ-7 (MMP-7), SPESİFİK METOLLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRLERİ (TIMPS9 VE SİKLOKSİJENAZ-2 (COX-2) EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ, Poster Sunumu, 29.ULUSAL GASTROENTEROLOJİ HAFTASI, 20 Kasım 2012, 20 Kasım 2012, -, -, - - -.

D. KELEŞ BARTIK, THE EXPRESSION AND ACTİVİTY LEVELS OF RHOC, ROCK-I, ROCK-II AND MMP-2 İN COLORECTAL CANCER, Poster Sunumu, 37. FEBS AND 22. IUBMB CONGRESS, 04 Eylül 2012, 04 Eylül 2012, FEBSJOURNAL,539, SUPPL1.

D. KELEŞ BARTIK, RHOC NİN MMP-2 AKTİVASYONU ARACILIĞIYLA KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZINA KATKISI, Poster Sunumu, 6. CERRAHİ ARAŞTIRMA KONGRESİ, 08 Aralık 2011, 08 Aralık 2011.

D. KELEŞ BARTIK, RHOC, ROCK-II VE MMP-2'NİN KOLOREKTAL KANSER İNVAZYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ, Poster Sunumu, 6. CERRAHİ ARAŞTIRMA KONGRESİ, 08 Aralık 2011, 08 Aralık 2011.

D. KELEŞ BARTIK, RHOC, ROCK-II VE MMP-2'NİN KOLOREKTAL KANSER İNVAZYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİ, Poster Sunumu, 23.ULUSAL BİYOKİMYA KONGRESİ, 03 Kasım 2011, 03 Kasım 2011.

D. KELEŞ BARTIK, RHOC'NİN MMP-2 AKTİVASYONU ARACILIĞIYLA KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZINA KATKISI, Poster Sunumu, 23.ULUSAL BİYOKİMYA KONGRESİ, 03 Kasım 2011, 03 Kasım 2011.

D. KELEŞ BARTIK, FARELERDE KAROTİD ARTER LİGASYONU İLE OLUŞAN İNTİMAL KALINLAŞMADA DİSKOİDİN DOMAIN RESEPTÖR SİNYALİZASYONUNUN ROLÜ VE ALENDRONATIN ETKİSİ, Sözlü Sunum, 21. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ, 22 Ekim 2011, 22 Ekim 2011.

D. KELEŞ BARTIK, OKSİDATİF STRES ALTINDAKİ KALPTE TAURİNİN JELATİNAZLAR ÜZERİNDEKİ DÜZENLEYİCİ ROLÜ, Sözlü Sunum, 21. ULUSAL FARMAKOLOJİ KONGRESİ, 22 Ekim 2011, 22 Ekim 2011.

D. KELEŞ BARTIK, EL OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA BİYOLOJİK MARKERLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ, Sözlü Sunum, ULUSAL VETERİNER BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA KONGRESİ, 06 Eylül 2011, 06 Eylül 2011.

D. KELEŞ BARTIK, IS THERE ANY RELATIONSHIP BETWEEN THE GRADE OF MUÇOID DEGENERATION OF TORN MENİSCİ AND BİOCHEMICAL MARKER LEVELS İN SYNOVİAL FLUİD?, Poster Sunumu, 8TH BİENNİAL İSAKOS CONGRESS, 05 Mayıs 2011, 05 Mayıs 2011.

D. KELEŞ BARTIK, ARSENİK TOKSİSİTESİNİN TESTİSTE OLUŞTURDUĞU HASARA KARŞI RESVERATROLÜN KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ, Poster Sunumu, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ GÜNÜ, 20 Kasım 2010, 20 Kasım 2010.

D. KELEŞ BARTIK, KUTAN LUPUS ERİTEMATOZUSDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-2, -9 ENZİM AKTİVİTE DÜZEYLERİ, Poster Sunumu, 23. ULUSAL DERMATOLOJİ KONGRESİ, 19 Ekim 2010, 19 Ekim 2010.

D. KELEŞ BARTIK, EXPRESSION LEVELS OF MATRİX METALLOPROTEİNAZE-7 AND İN SİTU LOCALİZATİON OF CASEİNOLYTİC ACTİVİTY İN COLORECTAL CANCER, Sözlü Sunum, 35TH FEBS CONGRESS, 26 Haziran 2010, 26 Haziran 2010.

D. KELEŞ BARTIK, OXİDATİVELY İNDUCED DNA BASE DAMAGE İN COLORECTAL CARCİNOMA, Poster Sunumu, AMERİCAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH 101ST ANNUAL MEETİNG, 17 Nisan 2010, 17 Nisan 2010.

D. KELEŞ BARTIK, KOLOREKTAL KANSERDE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-7 EKSPRESYONU VE AKTİVİTESİNİN LOKALİZASYONU, Poster Sunumu, 21. ULUSAL BİYOKİMYA KONGRESİ, 28 Ekim 2009, 28 Ekim 2009.

D. KELEŞ BARTIK, KOLOREKTAL KANSERDE MMP-2, MMP-9 VE İNHİBİTÖRLERİ TİMP-1, TİMP-2 VE RECK GEN EKSPRESYONLARININ KLİNİK ÖNEMİ", Poster Sunumu, 21.ULUSAL BİYOKİMYA KONGRESİ, 28 Ekim 2009, 28 Ekim 2009.

D. KELEŞ BARTIK, OKSİDATİF DNA BAZ HASARI: KOLOREKTAL KANSERDE ERKEN TANI BELİRTECİ, Poster Sunumu, 20.ULUSAL BİYOKİMYA KONGRESİ, 29 Ekim 2008, 29 Ekim 2008.

D. KELEŞ BARTIK, SELENOCYSTEINE AND SELENOPROTEİNS: BİOCHEMICAL ASPECT, Poster Sunumu, İNTERNATİONAL SYMPOSIUM ON SELENIUM İN HEALTH AND DİSEASE, 12 Ekim 2008, 12 Ekim 2008.

#### Projeler

BAP, ARAŞTIRMACI, N-Myc Downstream Regulated Gene-2 Ekspresyonunun Tiroid Kanseri Eritelyal Mezenkimal Dönüşüm Üzerine Etkisi, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) (Devam ediyor) .

1001 - ARAŞTIRMA, BURSİYER, Metastatik Mda-mb-231 İnsan Meme Kanseri Hücrelerinde Matriks Metalloproteinaz-9'un Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı Nav1.5 Ve  $\beta$ 1 Regülasyonu Üzerindeki Fonksiyonel Etkilerinin İncelenmesi, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: TÜBİTAK BİLİM KURULU (Yurt İçi) (Devam ediyor) .

TÜBİTAK 1001/3501/1003, ARAŞTIRMACI, Oral Kavite Kanserinde Metformin Ve Dikloroasetat'ın Mitokondriyal Enerji Metabolizması Ve Setüksimab Kemoduyarlılığı Üzerine Sinerjistik Etkisinin Değerlendirilmesi: İlaç Yeniden Konumlandırma, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Devam ediyor) .

BAP, ARAŞTIRMACI, Kolon Kanseri Hücrelerinde RhoGTPaz İle Ekstrasellüler Proteoliz Arasındaki Olası İlişkinin Belirlenmesi, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Haziran 2012, 01 Haziran 2014.

BAP, ARAŞTIRMACI, Sıçanlarda Formaldehit Maruziyetiyle Testislerde Oluşan Morfolojik Değişiklikler Üzerine N-asetilsisteinin Etkisinin İncelenmesi, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Şubat 2012, 01 Şubat 2013.

BAP, ARAŞTIRMACI, SIÇAN İNCE BARSAK RADYOTERAPİ MODELİNDE METALLOPROTEİNAZLARIN ERKEN İNFLAMASYON SÜREÇLERİNE ETKİLERİ, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, 01 Şubat 2010, 02 Ocak 2013.

BAP, ARAŞTIRMACI, Kronik Hareketsizlik Stresine Maruz Bırakılmış Ratlarda Resveratrolün Testis Üzerine Koruyucu Etkilerinin Araştırılması", Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Ocak 2012, 01 Ocak 2013.

BAP, ARAŞTIRMACI, KOLON KANSERİ VE POLİP DOKUSUNDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-7 (MMP-7), SPESİFİK METALLOPROTEİNAZ DOKU İNHİBİTÖRLERİ (TIMPS) VE SİKLOOKSİJENAZ-2 (COX-2) EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, Destek Alınan Kuruluş: DİĞER (Yurt İçi) , 03 Ocak 2011, 02 Temmuz 2012.

BAP, ARAŞTIRMACI, Kolorektal Kanseri Tanısında Fekal Ve Plazma Cox-2, MMP-7, TIMP-1 Kombinasyonunun Tümör Belirteci Olarak Değerlendirilmesi, Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ (Yurt İçi) , 01 Ocak 2011, 01 Temmuz 2012.

DİĞER, ARAŞTIRMACI, MATRİKS METALLOPROTEİNAZ -1, -8 VE -13 AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ AMACIYLA KOLLAJEN ZİMOGRAFI YÖNTEMİNİN STANDARDİZASYONU, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, 01 Ocak 2010, 01 Ocak 2012.

BAP, ARAŞTIRMACI, PRİMER KOLOREKTAL TÜMÖRLERDE VE METASTATİK KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE MİGRASYON VE İNVAZYON İLE İLGİLİ MOLEKÜLLERİN EKSPRESYONEL DEĞİŞİKLİKLERİNİN KLİNİKO-PATOLOJİK BULGULARLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, Destek Alınan Kuruluş: DİĞER (Yurt İçi) , 04 Ağustos 2008, 04 Ağustos 2011.

BAP, ARAŞTIRMACI, İN VİVO OKSİDAN STRESİN TAVŞANLARDA KARDİYAK DOKU BİLEŞENLERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE BU ETKİNİN TAURİN İLE MODİFİKASYONU, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, 02 Nisan 2007, 01 Nisan 2011.

BAP, ARAŞTIRMACI, ARSENİK TOKSİSİTESİNİN TESTİSTE OLUŞTURDUĞU HASARA KARŞI RESVERATROLÜN KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, Destek Alınan Kuruluş: DİĞER (Yurt İçi) , 01 Eylül 2009, 01 Eylül 2010.

BAP, ARAŞTIRMACI, KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA KAZEİN ZİMOGRAFI VE İN SİTU KAZEİN ZİMOGRAFI YÖNTEMİ İLE MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-7 AKTİVİTESİNİN VE LOKALİZASYONUNUN BELİRLENMESİ, Yürütülen Kuruluş:

KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, Destek Alınan Kuruluş: DİĞER (Yurt İçi) , 04 Kasım 2007, 04 Kasım 2009.

DİĞER, ARAŞTIRMACI, KOLOREKTAL KANSERDE DNA BAZ HASARININ İNCELENMESİ, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, 01 Ocak 2008, 01 Ocak 2009.

DİĞER, ARAŞTIRMACI, KUTAN LUPUS ERİTEMATOZUS DERİ LEZYONLARINDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, 01 Ocak 2008, 01 Ocak 2009.

DİĞER, ARAŞTIRMACI, MENİSKÜS YIRTIKLARINDA MUKOİD DEJENERASYON EVRESİ İLE EKLEM SIVISINDAKİ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇ DÜZEYLERİ ARASINDA İLİŞKİ VAR MIDIR?, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, 01 Ocak 2007, 01 Ocak 2008.

BAP, ARAŞTIRMACI, SIÇANLARDA KAROTİD ARTER LİGASYONU İLE OLUŞTURULAN İNTİMAL KALINLAŞMANIN PATOGENEZİNDE DISCOİDİN DOMAİN RESEPTÖRÜN OLASI ROLÜ VE ALENDRONATIN ETKİSİ, Yürütülen Kuruluş: KURULUŞ GÜNCELLENMESİ GEREKİYOR, Destek Alınan Kuruluş: DİĞER (Yurt İçi) , 02 Ocak 2006, 01 Ocak 2008.

## Ödüller

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü Doktora İkinciliği, Doktora İkinciliği - Aralık 2016., Ödül Alınan Kurum: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE, 30 Aralık 2016.

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, Poster Ödülü, Keles D, İnanc S, Canda E, Terzi M, Sipahi M, Ellidokuz H, Fuzun M, Oktay G, Rhoc, Rock-ı Ve Mmp-2'nin Kolorektal Kanser Invazyonu Üzerindeki Etkisi. 23.ulusal Biyokimya Kongresi (adana, Türkiye), Kasım 2011., Ödül Alınan Kurum: TÜRK BİYOKİMYA DERNEĞİ İZMİR ŞUBESİ, TÜRKİYE, 02 Kasım 2011.

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitü Yüksek Lisans İkinciliği, Yüksek Lisans İkinciliği, Ödül Alınan Kurum: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE, 27 Kasım 2009.

Üniversite, Kurum veya Kuruluşların Verdiği Ödüller, Ulusal, Poster Ödülü, Keles D, Arslan B, Terzi C, Tekmen I, Dursun E, Altungoz O, Oktay G. Kolorektal Kanserde Matris Metalloproteinaz-7 Ekspresyonu Ve Aktivitesinin Lokalizasyonu - 21.ulusal Biyokimya Kongresi Ekim 2009, İstanbul, Türkiye., Ödül Alınan Kurum: TÜRK BİYOKİMYA DERNEĞİ İZMİR ŞUBESİ, TÜRKİYE, 02 Kasım 2009.

## TÜBİTAK Burs ve Destekleri

### Proje Bilgileri

1155504, Metastatik MDA-MB-231 İnsan Meme Kanseri Hücrelerinde Matris Metalloproteinaz-9'un Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı Nav1.5 ve  $\beta$ 1 Regülasyonu Üzerindeki Fonksiyonel Etkilerinin İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılmaya Tarihleri: 10.03.2017 - 01.10.2018, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.10.2015 - 01.10.2018.

1155504, Metastatik MDA-MB-231 İnsan Meme Kanseri Hücrelerinde Matris Metalloproteinaz-9'un Voltaj Kapılı Sodyum Kanalı Nav1.5 ve  $\beta$ 1 Regülasyonu Üzerindeki Fonksiyonel Etkilerinin İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Araştırmacı/Uzman, Sonuçlandı, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılmaya Tarihleri: 01.02.2016 - 27.01.2017, Proje

Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.10.2015 - 01.10.2018.

1185576, Oral Kavite Kanserinde Metformin ve Dikloroasetat'ın Mitokondriyal Enerji Metabolizması ve Setüksimab Kemoduyarlılığı Üzerine Sinerjistik Etkisinin Değerlendirilmesi: İlaç Yeniden Konumlandırma, 1001 - Araştırma, Burslu, Yürürlükte, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrıma Tarihleri: 01.12.2018 - 31.01.2019, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.12.2018 - 01.12.2020.

1185576, Oral Kavite Kanserinde Metformin ve Dikloroasetat'ın Mitokondriyal Enerji Metabolizması ve Setüksimab Kemoduyarlılığı Üzerine Sinerjistik Etkisinin Değerlendirilmesi: İlaç Yeniden Konumlandırma, 1001 - Araştırma, Araştırmacı/Uzman, Yürürlükte, ARDEB, SBAG - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrıma Tarihleri: 16.04.2019 - 01.12.2020, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.12.2018 - 01.12.2020.

DİDEM KELEŞ BARTIK, Araştırma Burs ve Destekleri Müdürlüğü, 2214-A Yurt Dışı Araştırma Burs Programı (Doktora öğrencileri için), Mezun, 2013 - 2, 20.01.2014 - 20.04.2014.

#### BİDEB Destekleri

#### Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0