**Sisplatin ile Muamele Edilen Kültür Hücrelerinde Histon Metilasyon (H3K9me2) Analizi**

**Öğrenci:** Betül AKSU – 2701230077

**Danışman:** Doç. Dr. Ebru Esin YÖRÜKER

## ÖZET

Kolorektal kanserde aşırı eksprese olan histon metiltransferaz G9a, kemoterapiye direnç mekanizmaları ve genomik kararlılığı etkilemektedir. Çalışmada, kemoterapiye dirençli HCT-15 ve duyarlı SW480 kolorektal kanser hücre hatları kullanılmıştır. Hücreler üzerinde, G9a inhibitörü UNC0642 ve kemoterapötik ajan sisplatinin tekli ve kombinasyon uygulamaları yapılarak moleküler etkileri incelenmiştir. Uygulanan tedavilerin sitotoksik etkileri MTT analiziyle, G9a ekspresyon değişimleri RT-qPCR yöntemiyle, H3K9me2 modifikasyon düzeyleri ELISA yöntemiyle, DNA bütünlüğü ve hasar değerlendirmesi ise qPCR analiziyle incelenmiştir. Elde edilen veriler, moleküler özellikleri farklı iki hücre hattının tedavilere karşı farklı karakteristik yanıtlar verdiğini göstermiştir. Kombinasyon tedavisinin duyarlı SW480 hücre hattında, DNA bütünlüğünü bozduğu ve güçlü apoptotik yanıta neden olduğu gözlenmiştir. Dirençli HCT-15 hücre hattında ise, global metilasyon ve DNA bütünlüğü korunmuştur ve tedaviye direnç gösterilmiştir. Sonuç olarak, kolorektal kanserde G9a enziminin güçlü bir epigenetik hedef olduğu doğrulanmıştır. Bununla birlikte, hedefli tedavi başarısının hücreye özgü moleküler özelliklere ve direnç profillerine bağlı olduğu ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Epigenetik, Histon metilasyonu, Sisplatin, Histon metiltransferaz

## ABSTRACT

The histone methyltransferase G9a, which is overexpressed in colorectal cancer, modulates chemotherapy resistance mechanisms and genomic stability. In this study, chemotherapy resistant HCT-15 and chemotherapy sensitive SW480 colorectal cancer cell lines were employed. The molecular effects of the G9a inhibitör UNC0642 and the chemotherapeutic agent cisplatin were evaluated through single and combination treatments on these cells. The cytotoxic effects of the administered treatments were assessed by MTT assay, changes in G9a expression were analyzed by RT-qPCR, H3K9me2 modification levels were determined by ELISA, and DNA integrity and damage were analyzed by qPCR analysis. The obtained data revealed that the two cell lines, which differ in their molecular characteristics, exhibited different characteristic responses to the treatments. In the sensitive SW480 cell line, the combination therapy was observed to disrupt DNA integrity and induce a potent apoptotic response. Conversely, in the resistant HCT-15 cell line, global methylation and DNA integrity were preserved, and resistance to the treatment was maintained. In conclusion, the G9a enzyme was validated to be a promising epigenetic target in colorectal cancer. Furthermore, it was revealed that the efficacy of targeted therapy is dependent on cell specific molecular features and resistance profiles.

Key Words: Colorectal cancer, Epigenetic, Histone methylation, Cisplatin, Histone methyltransferase