ÖZET

DEMİR I.G. (2026) G9a Histon Metil Transferaz İnhibisyonunun DNA Metilasyonu Üzerine Etkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Epigenetik; DNA dizisinde mutasyon olmaksızın, DNA'nın kimyasal veya translasyon sonrası protein modifikasyonlarıyla gerçekleşen, geri dönüşümlü gen ifadesi değişiklikleridir. Başlıca mekanizmaları DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromatin yeniden modellenmesi ve kodlamayan RNA'lardır. Malign transformasyonda kritik rol oynayan bu mekanizmalardan DNA metilasyonu, DNMT ailesi tarafından katalizlenir; DNA onarımı, rekombinasyonu ve gen aktivitesinin düzenlenmesinde işlev görür. Histon modifikasyonları ise ökromatin ve heterokromatin dengesini sağlayarak gen ekspresyonunu aktive edebilir veya baskılayabilir. G9a histon metiltransferaz tarafından katalizlenen Histon 3 lizin 9 dimetilasyonu (H3K9me2), baskılayıcı bir modifikasyondur ve bu enzimin inhibisyonunun hücresel DNA mekanizmasını etkilediği bilinmektedir.

Bu tez projesinde, farklı moleküler alt tipleri temsil eden meme kanseri hücre hatlarında (MCF-7 ve MDA-MB-231) kimyasal G9a inhibisyonunun global DNA metilasyonuna ve hücrelerden dış ortama salınan serbest DNA (cfDNA) fragmantasyon profiline etkileri ile bu inhibisyonun sitotoksik bir ajan olan sisplatin ile kombinasyonunun kemosensitivite üzerindeki rolü araştırılmıştır.

Analizler sonucunda, G9a inhibisyonunun özellikle MCF-7 hücrelerinde global DNA metilasyon seviyelerinde belirgin değişikliklere yol açtığı saptanmıştır. cfDNA düzeyinde yapılan fragmantasyon analizi sonuçları ise hücresel düzeydeki bu epigenetik değişimlerle ilişkili dinamikler ortaya koymuştur. Özellikle sisplatin ile kombine edilen G9a inhibisyonunun, beklenenin aksine global DNA metilasyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu ve kemosensitivite artışı sağlamadığı gözlemlenmiştir. Bu durumun, hücrelerin tedaviye karşı geliştirdiği akut/adaptif bir direnç mekanizmasının aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, cfDNA fragmantasyon özelliklerinin tedavi takibinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini gösterirken, G9a ve

sisplatin kombinasyonunun farklı moleküler alt tiplerdeki meme kanseri hücrelerinde farklı epigenetik yanıtları tetiklediğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, epigenetik, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, G9a, sisplatin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TYL-2024-41221