

Üçlü negatif meme kanseri için yeni bir tedavi yaklaşımı

Özlem EROL^{*1}
Gülbin EFŞİN²

Geliş tarihi / Received: 17.11.2025

Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 28.01.2026

Kabul tarihi / Accepted: 06.04.2026

DOI: 10.17932/IAU.ABMYOD.2006.005/abmyod_v21i73002

Özet

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC), hormon reseptörlerinin (ER, PR) yokluğu ve HER2 ekspresyonunun bulunmamasıyla karakterize, oldukça agresif ve heterojen bir meme kanseri alt tipidir. Bu çalışmada, Hippo sinyal yolunu hedef alan bir YAP1 inhibitörü CA3 ve mikrotübül oluşumunu teşvik eden ve depolimerizasyonu engelleyen taksan türevi bir kemoterapötik ajan olan Dosetaksel'in (DOC) kombine antikanser etkisi, TNBC model hücre hattı MDA-MB231 üzerinde araştırılmıştır.

CA3 ve DOC'nin hücre canlılığı üzerindeki kısa süreli etkileri MTT testiyle, uzun süreli etkileri ise koloni formasyonu testiyle belirlenmiştir. IC_{50} değerlerine dayanarak farklı konsantrasyonlarda kombinasyon tedavileri uygulanmıştır. Elde edilen veriler; Combenefit yazılımı kullanılarak Loewe aditiflik modeline göre analiz edilmiştir.

CA3 ve DOC'nin MDA-MB231 hücrelerinde IC_{50} değerleri sırasıyla $2.2 \mu M$ ve $17 nM$ olarak hesaplanmıştır. MTT ve koloni formasyon analizlerinde, bazı kombinasyonlarda kuvvetli sinerjik etki gözlemlenmiştir. CA3'ün, YAP1 inhibisyonu aracılığıyla transkripsiyonel kontrolü inhibe ettiği bilinmektedir. DOC ise mikrotübül dinamiklerini bozarak ve mitozu durdurarak apoptozu indükler. Bu mekanik farklılık, özellikle öldürücü olmayan dozlarda gözlemlenen sinerjik etkileşimleri açıklayabilir.

^{1*} Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0001-8821-5740

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, glbnefsın161@gmail.com, ORCID: 0009-0002-2217-7125

Sonuç olarak, CA3 ve DOC kombinasyonunun belirli konsantrasyonlarda MDA-MB231 hücre hattında sinerjistik antikanser etkiler oluşturduğu belirlenmiş olup bu kombinasyon, TNBC tedavisinde kemoterapötik etkinliği artırabilecek yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Bununla birlikte, burada elde edilen ümit verici in vitro sonuçların in vivo modeller ve klinik çalışmalarla daha ileri doğrulamalara ihtiyacı vardır.

Anahtar Kelimeler: CA3, Dosetaksel, TNBC, antikanser etki, YAP1, sinerjistik etki

A new treatment approach for triple-negative breast cancer

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive and heterogeneous breast cancer subtype characterized by the absence of hormone receptors (ER, PR) and HER2 expression. In this study, the combined anticancer effects of CA3, a YAP1 inhibitor targeting the Hippo signaling pathway, and docetaxel (DOC), a taxane-derived chemotherapeutic agent that promotes microtubule formation and inhibits depolymerization, were investigated in the TNBC model cell line MDA-MB231.

The short-term effects of CA3 and DOC on cell viability were determined by the MTT test, and the long-term effects were determined by the colony formation test. Based on the IC_{50} values, combination treatments were applied at different concentrations. The obtained data were analyzed using the Loewe additivity model using Combenefit software.

The IC_{50} values of CA3 and DOC in MDA-MB231 cells were calculated as 2.2 μ M and 17 nM, respectively. In MTT and colony formation assays, strong synergistic effects were observed in some combinations. CA3 is known to inhibit transcriptional control via YAP1 inhibition. DOC, on the other hand, induces apoptosis by disrupting microtubule dynamics and arresting mitosis. This mechanistic difference may explain the synergistic interactions observed, particularly at sublethal doses.

In conclusion, the combination of CA3 and DOC was determined to produce synergistic anticancer effects in the MDA-MB231 cell line at certain concentrations, offering a new approach that could enhance

chemotherapeutic efficacy in the treatment of TNBC. However, the promising in vitro results obtained here require further validation with in vivo models and clinical studies.

Keywords: CA3, Docetaxel, TNBC, anticancer effect, YAP1, synergistic effect

Giriş

Üçlü negatif meme kanseri (TNBC), hormon reseptörleri (ER, PR) ve HER2'nin yokluğu ile tanımlanan, meme kanserinin en agresif alt tiplerinden biridir. TNBC, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10–30'unu oluşturmakta ve genç yaşta ortaya çıkma eğilimi göstermektedir (Murria ve ark., 2015; Vagia ve ark., 2020). Klinik sonuçlar genellikle zayıf olup, metastatik TNBC hastalarında ortalama sağkalım süresi 18 ay civarındadır. Mevcut kemoterapötik ajanlar TNBC'de önemli rol oynasa da direnç gelişimi ve yan etkiler tedavide sınırlayıcı olmaktadır. Bu nedenle, yeni kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesi önemlidir (Shagisultanova ve ark., 2022).

Hippo sinyal yolu, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve apoptozun düzenlenmesinde kilit rol oynar (Sung ve ark., 2021). Bu yolun başlıca efektörlerinden biri olan “Yes-Associated Protein 1” (YAP1), TNBC'de aşırı eksprese edilmekte ve hücre proliferasyonu ile metastazı artırmaktadır (Li ve ark., 2022; Yanar ve ark., 2025). YAP1 inhibitörlerinden biri olan CA3, çeşitli kanser modellerinde YAP1/TEAD bağımlı transkripsiyonu baskılayarak antikanser etki göstermiştir (Song ve ark., 2018; Kandasamy ve ark., 2020). MDA-MB231 hücrelerinde CA3 uygulamasının YAP1 protein düzeyini önemli düzeyde düşürdüğü, apoptotik hücre ölümünü tetiklediği, hücrelerin G1'de tutuklandığı ve DNA onarımı ile RNA metabolizmasında yer alan proteinlerde artışa neden olduğu belirlenmiştir (Yanar ve ark., 2025).

Dosetaksel (DOC) mitotik iğ oluşumunu engelleyerek hücre döngüsünü G2/M fazında durdurur ve apoptozu tetikler (Ray ve ark., 2011; Lai ve ark., 2022). DOC, adjuvan, neoadjuvan ve metastatik ortamlarda meme kanserinin tedavisi için etkili bir kemoterapötik ajandır. Yaygın kullanımı, birçok gelişmiş ülkede görülen meme kanserine özgü sağ kalımda iyileşmelere katkıda bulunmuştur. İlaç çok çeşitli toksisitelere neden olur ve bunların çoğu destekleyici bakım ve kemoterapötik ajanın

kesilmesiyle yönetilebilir (Ho ve Mackey, 2014). Bu nedenle, DOC'nin yan etkilerini azaltmak ve antikarsinogenik aktivitesini artırmak için çeşitli kombinasyonlar araştırılmaktadır.

Bu çalışma, CA3 ile DOC'nin farklı etki mekanizmaları aracılığıyla TNBC hücre hattı MDA-MB231'de kombine uygulamasının potansiyel antikanser ve sinerjik etkileşim potansiyelini ortaya koymayı amaçlamıştır.

Materyal ve yöntem

Hücre canlılığının analizi

MDA-MB231 hücrelerinin, %10 fetal sıgır serum ile takviye edilmiş DMEM ortamında 37°C, %5 CO₂ ve %80–85 nemde rutin kültürü yapılmıştır. CA3 ve DOC'nin bireysel ve kombine etkilerini belirlemek amacıyla MTT testi uygulanmıştır (Mosmann, 1983). Hücreler, 96 kuyucuklu plaklarda kuyu başına 3×10^3 hücre yoğunluğunda 50 µL ortam ile ekilmiştir. İnkübasyondan 24 saat sonra test edilecek bileşiklerin (CA3, DOC) farklı konsantrasyonları 50 µL ortam ile kuyulara eklenmiştir. Hücreler 48 saat da inkübe edilip süre sonunda, her kuyuya 10 µL 5 mg/mL MTT çözeltisi eklenmiş ve hücreler 3–4 saat daha inkübe edilmiştir. Daha sonra ortam uzaklaştırılmış ve oluşan formazan kristalleri 100 µL DMSO ile çözülmüştür. Absorbans, 570 nm'de Thermo Multiskan FC ile ölçülmüştür. Hücre canlılığı (HC) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$HC (\%) = (\text{Tedavi uygulanan kuyu absorbansı} / \text{Kontrol kuyusu absorbansı}) \times 100$$

Koloni formasyon analizi

Bu analiz, CA3 ve DOC'nin, tek başına ve kombine olarak, MDA-MB231 hücreleri üzerindeki uzun süreli etkisini ve hücrelerin klonojenik potansiyeli üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır (Rafehi ve ark., 2011; Crowley ve ark., 2016). Hücreler 6 kuyulu plaklarda 10^3 hücre yoğunluğunda 2 mL %5 fetal sıgır serum ile takviye edilmiş DMEM ortamı ile ekilmiş ve 24 saat boyunca standart kültür koşullarında tutulmuştur (37°C, %5 CO₂). Hücreler üzerindeki besiyeri 24 saat sonra çeşitli konsantrasyonlarda CA3, DOC veya kombinasyonları içeren besiyeri ile değiştirilmiş ve 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. İlaç uygulamasından sonra ortam taze besiyeri ile değiştirilmiş ve kontrol kuyularında görünür koloniler (≥ 50 hücre) oluşana kadar beklenmiştir (7–8 gün).

İnkübasyon sonunda besiyeri atılmış ve koloniler 1 mL %6 glutaraldehit-%5 kristal viyole içeren fiksasyon/boya çözeltisi ile 1 saat oda sıcaklığında sabitlenip boyanmıştır. Plaklar dikkatlice musluk suyu ile fazla boya giderilene dek yıkanmış ve kurumaya bırakılmıştır. Koloniler invert mikroskop kullanılarak ≥ 50 hücre içeren kümeler koloni olarak kabul edilerek sayılmıştır. Hücre sağkalım fraksiyonu (SF) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

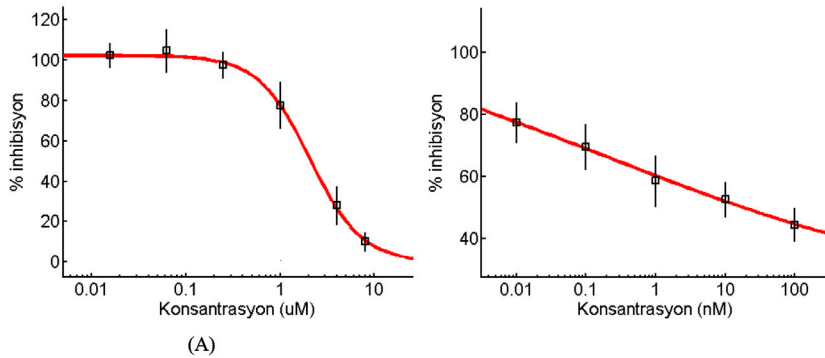
$$SF (\%) = (\text{Tedavi grubundaki koloni sayısı} / \text{Kontrol grubundaki koloni sayısı}) \times 100$$

İstatistiksel analizler

Tüm deneyler üç kez tekrarlanmıştır. Veriler tek yönlü ANOVA ile grup içi uyumu değerlendirmek ve Dunnett çoklu karşılaştırma testi ile grup içi farklılıkları belirlemek için analiz edilmiştir ($p < 0.05$). IC_{50} değerleri Dr. Fit yazılımı ile belirlenmiş ve kombinasyon etkileri CombeneFit yazılımı ile Loewe additiflik modeline göre sinerjik, additif veya antagonistik olarak sınıflandırılmıştır (Di Veroli ve ark., 2015; Di Veroli ve ark., 2016).

Bulgular

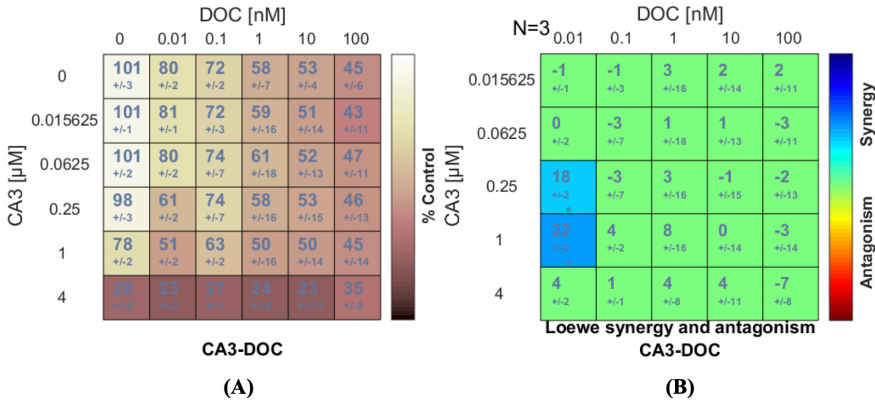
CA3 ve DOC'un MDA-MB231 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT testi ile belirlenmiştir. Her iki ajan da 48 saatlik uygulamanın ardından hücre canlılığı üzerinde konsantrasyon bağımlı inhibisyon göstermiştir. CA3 için doz-cevap eğrisi klasik sigmoidal model ile uyumlu olup, hesaplanan IC_{50} değeri $2.2 \mu M$ olarak bulunmuştur (Şekil 1.A). Benzer şekilde, DOC da sigmoidal model ile uyumlu bir doz-cevap ilişkisi göstermiş ve IC_{50} değeri $17 nM$ olarak hesaplanmıştır (Şekil 1.B).



Şekil 1. MDA-MB231 hücre canlılığı üzerinde CA3 (A) ve DOC (B) uygulamasının kısa süreli etkisi.

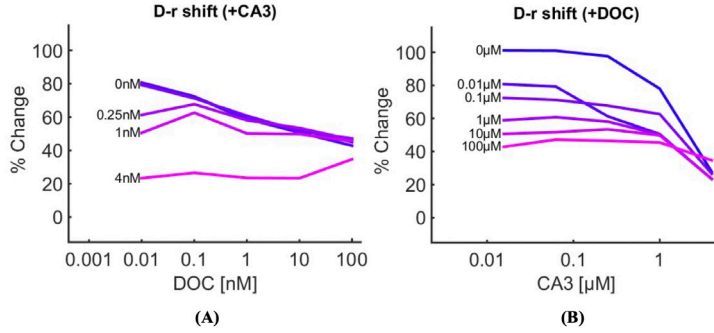
Kombinasyon uygulamalarında, sitotoksik etkiler konsantrasyon çiftlerine bağlı olarak değişmiştir. Veriler, Combeneft yazılımı kullanılarak Loewe additiflik etki modeline göre analiz edilmiştir; pozitif değerler sinerjizmi (mavi tonlar), negatif değerler antagonizmayı (kırmızı/turuncu tonlar) ve sıfıra yakın değerler additif etkileri (yeşil tonlar) göstermektedir.

Şekil 2’de görüldüğü gibi, 0.25 μM ve 1 μM CA3’ün düşük, subletal DOC konsantrasyonları (0.01 nM) ile kombinasyonu özellikle güçlü sinerjik etki göstermiştir. Bu kombinasyonlar, her iki ajanın tek başına uygulamasına kıyasla hücre canlılığında belirgin azalmaya yol açmıştır; diğer kombinasyonlar ise genellikle additif etki göstermiş olup önemli bir antagonistik etki belirlenmemiştir.



Şekil 2. Kısa süreli CA3-DOC kombine uygulamasının, doz-yanıt üzerindeki etkisi (A) ve Loewe modeli sinerji analiz matrisi (B). (*: $p < 0.05$)

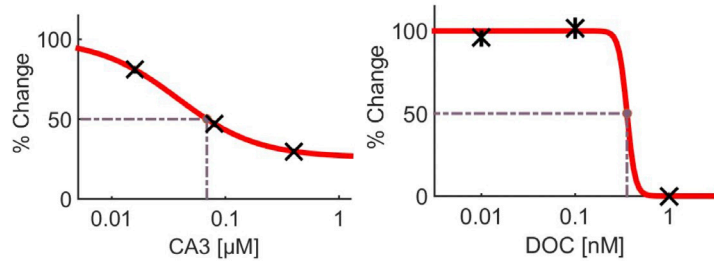
Doz-cevap kayması analizi, CA3’ün düşük DOC konsantrasyonlarında DOC’ye bağlı sitotoksiteyi artırdığını, yüksek DOC dozlarında ise etkinin plato yaptığı veya hafif azaldığını göstermiştir (Şekil 3.A). Benzer şekilde, DOC de düşük CA3 konsantrasyonlarında CA3’ün sitotoksik etkisini artırmış, ancak en yüksek konsantrasyon çiftinde antagonistik etkileşimler gözlemlenmiştir (100 nM DOC + yüksek doz CA3), bu sonuçlar sinerji matrisi verileri ile uyumludur (Şekil 3B).



Şekil 3. MDA-MB231 hücrelerinin MTT analizine dair doz-yanıt kayması eğrileri. CA3'ün DOC doz-yanıtı üzerindeki etkisi (A), DOC'nin CA3 doz-yanıtı üzerindeki etkisi (B).

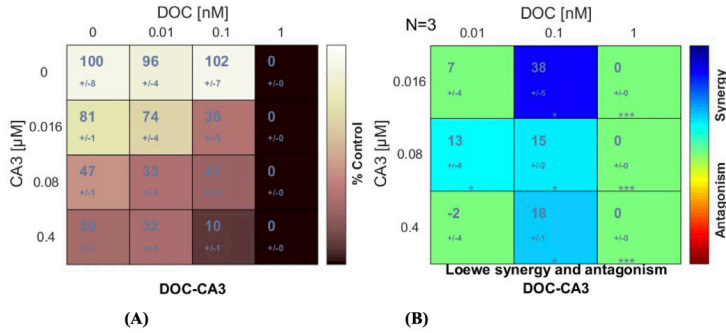
Genel olarak, bu bulgular CA3 ve DOC'nin tamamlayıcı sitotoksik etkilere sahip olduğunu ve optimal sinerjinin düşük DOC ve orta düzey CA3 dozlarında gerçekleştiğini göstermektedir. Yüksek konsantrasyonlar ise işbirlikçi etkiyi azaltabilmektedir.

CA3 ve DOC'nin uzun süreli ve klonojenik potansiyel üzerindeki inhibitör etkileri koloni oluşum testi ile değerlendirilmiştir. Her iki bileşik de koloni sayısını ve boyutunu konsantrasyon bağımlı olarak azaltmıştır. Doz-cevap eğrisi analizi sonucunda, CA3 için IC_{50} değerini $0.07 \mu M$ ve DOC için $0.357 nM$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4). Bu IC_{50} değerleri, kısa süreli MTT testlerinden elde edilen değerlere göre sırasıyla yaklaşık 31 ve 48 kat daha düşüktür, bu da ilacın uzun süreli etkisinin kalıcı olduğunu göstermektedir.



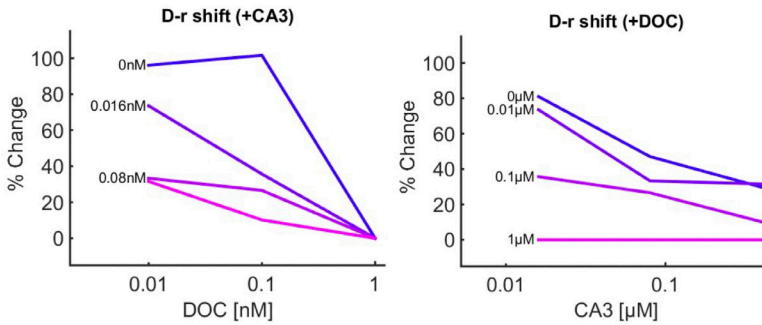
Şekil 4. CA3 ve DOC uygulamasının uzun süreli etkisine dair IC_{50} değerleri.

Kombinasyon tedavileri, koloni oluşumu üzerindeki inhibisyonu daha da artırmıştır. Combeneft yazılımı ile Loewe modeli kullanılarak yapılan analizlerde, belirli doz çiftlerinde belirgin sinerjik etkileşimler gözlemlenmiştir; en belirgin olarak 0.016 μM CA3 + 0.1 nM DOC ve IC_{50} 'ye yakın CA3 konsantrasyonları ($\approx 0.07 \mu\text{M}$) ile düşük, toksik olmayan DOC dozları (0.01 nM) kombinasyonlarında görülmüştür (Şekil 5).



Şekil 5. Koloni formasyon analizine dair veriler. CA3-DOC kombine uygulamasının, doz-yanıt üzerindeki etkisi (A) ve Loewe modeli sinerji analiz matrisi (B). (*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.0001$)

Doz-cevap kayması eğrileri, CA3'ün 0.1 nM DOC üzerindeki inhibitör etkisini anlamlı biçimde artırdığını, DOC'nin da düşük mikromolar CA3 konsantrasyonlarında koloni oluşumunu baskılama etkisini güçlendirdiğini göstermiştir (Şekil 6).



Şekil 6. MDA-MB231 hücrelerinin koloni formasyon analizine dair doz-yanıt kayması eğrileri. CA3'ün DOC doz-yanıtı üzerindeki etkisi (A), DOC'nin CA3 doz-yanıtı üzerindeki etkisi (B).

Kombine uygulama gruplarının ortalama hayatta kalma fraksiyonunun kontrol ve tek başına DOC uygulamasına göre anlamlı olarak düştüğü ($P<0.05$) ve kombinasyon tedavisinin yalnızca hücre sayısını azaltmakla kalmayıp, kolonileşme yeteneğini de bozduğu, dolayısıyla uzun süreli antiproliferatif ve sitostatik etki sağladığı doğrulanmıştır.

Kısa ve uzun süreli testler, CA3 ve DOC'nin belirli konsantrasyon aralıklarında tutarlı bir şekilde sinerjik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Diğer kombinasyonlarda ise genellikle additif az sayıda nötral etki gözlenmiştir. Özellikle düşük DOC ve orta CA3 dozlarında sinerjizm belirgindir; bu durum, CA3'ün TNBC hücrelerini DOC'a karşı hassaslaştırdığını ve hücre hayatta kalma ile proliferasyonla ilişkili moleküler yolları modüle edebileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, YAP1 sinyal yolunun (CA3 aracılığıyla) ve mikrotübül stabilizasyonunun (DOC aracılığıyla) eş zamanlı hedeflenmesinin tamamlayıcı hücre ölüm mekanizmaları sağlayabileceğini ve TNBC için umut verici bir kombinasyon tedavisi stratejisi sunabileceğini desteklemektedir.

Tartışma

TNBC, meme kanserinin en agresif ve tedavisi en zor alt tiplerinden biri olmaya devam etmektedir. Moleküler onkolojideki gelişmelere rağmen, TNBC'de hala etkili hedefe yönelik tedaviler bulunmamaktadır ve konvansiyonel kemoterapi tedavinin temelini oluşturmaya devam etmektedir. Yüksek nüks oranları ve sıklıkla ortaya çıkan ilaç direnci, toksisiteyi azaltırken etkinliği artıran yeni kombinasyon stratejilerine acil ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (Vagia ve ark., 2020; Shagisultanova ve ark., 2022).

Bu çalışmada, seçici bir YAP1 inhibitörü olan CA3 ve köklü bir mikrotübül stabilize edici kemoterapötik ajan olan DOC kombinasyonu, TNBC model hücre hattı MDA-MB231'de belirgin sinerjistik sitotoksik etkiler göstermiştir. Hem kısa süreli (MTT testi) hem de uzun süreli (koloni oluşumu testi) analizler, CA3 ve DOC'nin birlikte uygulanmasının, tek ajanlı tedavilere kıyasla antiproliferatif aktiviteyi önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuştur.

Mekanik olarak, bu sinerji iki ajanın birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına atfedilebilir. CA3, YAP1/TEAD aracılı transkripsiyonel

aktivasyonu baskılayarak hayatta kalma ve EMT ile ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltır (Song ve ark., 2018; Kandasamy ve ark., 2020). Bu arada, DOC, mikrotübül stabilizasyonu yoluyla G₂/M fazı durmasını ve apoptozu indükler (Ray ve ark., 2011). Transkripsiyonel regülasyonun (CA3 aracılığıyla) ve mitotik ilerlemenin (DOC aracılığıyla) eş zamanlı inhibisyonu, muhtemelen apoptotik sinyalleme gücünü artırır ve sıklıkla kemoterapiye dirençliliğe yol açan hücrel telafi edici mekanizmaların üstesinden gelir.

Önemli olan, gözlemlenen sinerjizmin, miyelosupresyon ve nöropati gibi ciddi yan etkilerle tipik olarak ilişkilendirilen sitotoksik eşiğin altındaki düşük DOC konsantrasyonlarında meydana gelmesidir (Ho ve Mackey, 2014). Bu durum, CA3'ün TNBC hücrelerini dosetaksele duyarlı hale getirebileceğini, böylece düşük dozlarda terapötik etkinliğin sağlanabileceğini ve potansiyel olarak sistemik toksisitenin en aza indirilebileceğini göstermektedir.

Sonuçlarımız, YAP1 inhibisyonunun mide, karaciğer ve pankreas maligniteleri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde kemoterapötik ajanların antitümör etkilerini artırdığını gösteren önceki çalışmalarla tutarlıdır (Ajani ve ark., 2021; Han ve ark., 2022; Dhir ve ark., 2019). CA3'ün DOC ile kombinasyonu daha önce TNBC'de kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır ve bu çalışma, bu bağlamda sinerjik potansiyellerinin ilk deneysel doğrulamalarından biri haline gelmiştir. Uzun süreli analizler, kısa süreli MTT analizlerine kıyasla belirgin şekilde daha düşük IC₅₀ değerleri ortaya koymuştur. Bu da, uzun süreli ilaç maruziyetinin, muhtemelen klonojenik sağkalım yollarının kümülatif inhibisyonu yoluyla hücrel duyarlılığı artırdığını göstermektedir. Bu sürekli antiproliferatif etki, CA3+DOC kombinasyon tedavisinin, tedavinin kesilmesinden sonra bile kalıcı sitostatik ve apoptotik sonuçlar gösterebileceğini düşündürmektedir.

Yanar ve arkadaşları (2025) tarafından bildirilen proteomik bulgular, bu çalışmada gözlemlenen sinerjistik sitotoksitenin mekanistik temelini desteklemektedir. MDA-MB231 hücrelerinin YAP1 inhibitörü CA3 ile tedavisi, hücre döngüsü ilerlemesi, mikrotübül dinamikleri, DNA onarımı ve anti-apoptotik yanıtlarla ilişkili proteinlerde önemli bir düşüşe yol açmıştır. Özellikle, YAP/TAZ hedef genlerinin (CTGF, CYR61, AREG), hücre döngüsü düzenleyicilerinin (Siklin D1, CDK4, PCNA) ve anti-apoptotik proteinlerin (BCL2, Survivin) seviyeleri belirgin şekilde

azalmıştır. Ek olarak, DNA onarım proteinleri RAD51 ve BRCA1/2 ile mikrotübülle ilişkili proteinler (TUBB, KIF11, STMN1), CA3 tedavisinin ardından aşağı regüle edilmiştir.

Bu proteomik değişiklikler, CA3'ün hücreleri subletal DOC dozlarına duyarlı hale getirmesiyle tutarlıdır. CA3 aracılı mikrotübül düzenlemesi ve DNA onarımındaki bozulma, DOC tarafından indüklenen daha etkili mitotik stres ve apoptozu kolaylaştırır. Eş zamanlı olarak, CA3 tarafından YAP/TAZ aracılı proliferatif ve anti-apoptotik sinyal iletiminin baskılanması, DOC aracılı hücre ölümünü artırır. Buna karşılık, daha yüksek ilaç dozlarında sinerji kaybı veya antagonistik etkileşimler, hücresel sinyal yollarında bir "doygunculuk" etkisini yansıtmaktadır.

Genel olarak, bu bulgular CA3'ün MDA-MB231 hücrelerinde DOC duyarlılığını artırdığını ve iki etkenin tamamlayıcı moleküler hedefleme yoluyla sinerjik olarak etki ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, YAP1 inhibisyonu ve mikrotübül stabilizasyonunun çift hedeflenmesi, TNBC tedavisi için rasyonel ve potansiyel olarak etkili bir kombinasyon stratejisini temsil etmektedir. Fakat farklı TNBC hücre hatları üzerinde de sinerjik etkinliğin araştırılması iyi olacaktır.

Bu sinerjinin moleküler temelini açıklığa kavuşturmak için, özellikle apoptotik yol analizi ve proteomik profillemeyi içeren daha fazla mekanik çalışmaya ve in vivo etkinliğinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç

Bu çalışma, YAP1 yolu inhibitörü CA3 ile taksan bazlı kemoterapötik ajan Doketaksel'in TNBC hücre hattı MDA-MB231 üzerinde önemli sinerjik antitümör etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Sinerjizm doz bağımlı olup, en belirgin etkiler düşük DOC ve orta düzey CA3 konsantrasyonlarında gözlemlenmiştir; bu durum YAP1 inhibisyonunun, DOC duyarlılığını tamamlayıcı moleküler mekanizmalar aracılığıyla artırabileceğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, Hippo-YAP1 ekseninin hedeflenmesinin mikrotübül stabilizasyonu ile birleştirilmesinin TNBC için umut verici bir terapötik strateji olabileceğini önermektedir. Bu kombinasyon yaklaşımı, antikanser etkinliği artırmakla kalmayıp, daha düşük kemoterapötik dozların kullanımına olanak sağlayarak sistemik toksisiteyi azaltabilir. Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları, CA3 ve DOC eşzamanlı uygulamasının TNBC için yeni ve etkili bir tedavi stratejisi olarak

değerlendirilmesini desteklemektedir. İleriye dönük in vivo ve klinik çalışmalar, bu kombinasyonun potansiyel faydasını doğrulamak için kritik öneme sahiptir.

Çıkar çatışması beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik Beyan

Bu çalışma yalnızca MDA-MB231 hücre hattı üzerinde yürütülen in vitro deneyleri kapsamaktadır. Araştırmada insan veya hayvan denekleri kullanılmadığından etik kurul onayı gerekmemektedir.

Teşekkür

Bu çalışma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: FLÖAP-2024-4844).

Kaynaklar

- [1] Ajani, J.A., D'Amico, T.A., Bentrem, D.J., Chao, J., Cooke, D., Crass, R.A., vd. (2021). Docetaxel plus ramucirumab versus docetaxel alone for second-line treatment of advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22(6), 844–854.
- [2] Crowley, L.C., Marfell, B.J., Scott, A.P., Waterhouse, N.J. (2016). Measuring cell death by trypan blue uptake and automated cell counting. *Cold Spring Harb Protoc*, 2016(11), pdb.prot087379.
- [3] Di Veroli, G.Y., Fornari, C., Goldgof, M., vd. (2015). Dr. Fit: a free open-source Excel-based application for dose-response analysis and calculation of IC50 values. *PLoS One*, 10(10), e0139164.
- [4] Di Veroli, G.Y., Palmer, M.A. Jr. (2016). Combeneft: an interactive tool for the analysis of drug combinations. *Bioinformatics*, 32(11), 1735–1738.
- [5] Dhir, T., Schultz, C.W., Jain, A., Brown, S.Z., Haber, A., Goetz, A., vd. (2019). Abemaciclib is effective against pancreatic cancer cells and synergizes with HuR and YAP1 inhibition. *Mol Cancer Res*, 17(10), 2029–2041.
- [6] Ho, Y.F., Mackey, J.R. (2014). Docetaxel: a systematic review of the adverse event profile and its management. *Oncologist*, 19(5), 551–562.

- [7] Han, S., Lim, J.Y., Cho, K., Lee, H.W., Park, J.Y., Ro, S.W., vd. (2022). Anti-cancer effects of YAP inhibitor (CA3) in combination with sorafenib against hepatocellular carcinoma (HCC) in patient-derived multicellular tumor spheroid models (MCTS). *Cancers (Basel)*, 14(11), 2733.
- [8] Kandasamy, S., Adhikary, G., Rorke, E.A., Friedberg, J.S., Mickle, M.B., Alexander, H.R., vd. (2020). The YAP1 signaling inhibitors, verteporfin and CA3, suppress the mesothelioma cancer stem cell phenotype. *Mol Cancer Res*, 18(3), 343–351.
- [9] Lai, W., Cao, J., Li, X., Chen, C., Huang, J., Fu, S. (2022). Current research progress on docetaxel: from chemical structure to clinical application. *Molecules*, 27(19), 6524.
- [10] Li, L., Luo, J., Fang, J.Y., Zhang, R., Ma, J.B., Zhu, Z.P. (2022). Expression characteristics of the yes-associated protein in breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 101(34). ss. e30176.
- [11] Murria, R., Palanca, S., de Juan, I., Alenda, C., Egoavil, C., Seguí, F.J., vd. (2015). Immunohistochemical, genetic and epigenetic profiles of hereditary and triple negative breast cancers: relevance in personalized medicine. *Am J Cancer Res*, 5(7), 2330–2343.
- [12] Rafahi, S., El-Osta, A., Karagiannis, T.C. (2011). Evaluation of colony formation in cancer cell lines, *Methods Mol Biol*, 750, 81–90.
- [13] Ray, S., Das, D., Singh, N.N., Pal, A., Gupta, P. (2011). Docetaxel in breast cancer: an update, *J Appl Toxicol*, 31(6), 567–578.
- [14] Shagisultanova, A., Zhang, H., Wu, Y., Wei, R. (2022). Strategies to overcome chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer. *Front Oncol*, 12. ss. 856715.
- [15] Song, S., Xie, M., Scott, A.W., Jin, J., Ma, L., Dong, X., vd. (2018). A novel YAP1 inhibitor targets CSC-enriched radiation-resistant cells and exerts strong antitumor activity in esophageal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther*, 17(2), 443–454.
- [16] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., vd. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209–249.

- [17] Yanar, S., Bal Albayrak, M.G., Korak, T., Deveci Ozkan, A., Arabacı Tamer, S., Kasap, M. (2025). Targeting the Hippo pathway in breast cancer: a proteomic analysis of Yes-associated protein inhibition. *Int J Mol Sci*, 26(9), 3943.
- [18] Vagia, E., Mahalingam, H., Safonov, E.M. (2020). Triple-negative breast cancer: a review of novel therapies. *Pharmacol Ther*, 211, 107521.