

ÖZET

Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir. Kanser kaynaklı ölümler arasında meme kanseri akciğer kanserinden sonra kadınlarda ikinci sırada gelmektedir. Meme kanseri gelişiminde HER2/neu (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) gibi büyüme faktörleri, östrojen ve prolaktin (PRL) gibi hormonların etkisi bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre postnatal dönemde hipofiz bezinden salınan BH'nin meme tümör biyopsi örneklerinde normal meme epitel hücresine kıyasla artmış olduğu belirlenmiştir. Akromegali hastalığı gibi malign durumların sıklıkla görüldüğü endokrin bozuklukların meme kanseri gelişimini tetiklediği ve BH meme bezi gelişiminde prolaktin gibi indükleyici etkisi olduğu tespit edilmiştir. Otokrin BH anlatımı kazandırılan meme kanseri hücre hatlarında hücre invazyon, metastaz ve kanserojenik artış belirlenmiştir. Curcumin, "Curcuma longa" bitkisinin kökünden üretilen doğal bir bileşik olup, prostat, kolon, servikal, melanoma, pankreas ve meme kanserleri üzerinde anti-oksidan, anti-inflammatuar, anti-proliferatif ve anti-kanserojenik etkisi olduğu görülmüştür. *In vitro* ve *in vivo* kanser modellerinde curcuminin kanser hacmini azalttığı, metastazı engellediği gösterilmiş olsada klinik çalışmalar curcuminin stabilite kaynaklı etkisini azaldığını ifade etmektedir. Ancak NF- κ B inhibitörü gibi görev yapan curcuminin klinik çalışmalarda bazı kemoterapötik ilaçların (5-FU, docetaksel, gemsitamib) kanserojenik etkisini arttırdığı pankreas, kolon ve meme kanseri vakalarında gösterilmiştir. BH sinyalinde anahtar moleküllerden sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT-3)'ün inhibitörü olarak görev yapan atiprimod, anti-inflammatuar, anti-anjiyogenenik ve anti-kanserojenik ajan olarak meme kanseri, melanoma ve hepatosellüler karsinomada etkisi gösterilmiştir. Bu tez ile amacımız, otokrin BH anlatımı kazandırılan MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 ve T47D meme kanseri hücre hatları üzerinde atiprimod'un curcumin uygulamasına bağlı apoptotik hücre ölümü üzerine etkisinin irdelenmesidir. Atiprimod, MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 ve T47D hem doğal tip hem de BH anlatımı kazandırılan meme kanseri hücrelerinde curcumin uygulaması kaynaklı hücre canlılığına ket vurma potansiyelini arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca atiprimodun, curcumin kaynaklı hücre ölümü, mitokondri membran potansiyeline ket vurma potansiyelini ve apoptotik ölümü tüm meme kanseri modellerinde BH anlatımına bağlı kalmadan arttırdığı PI,

DAPI, DiOC6 floresan boyamaları, PI ve Annexin V/PI hücre akış sitometresi ile gösterilmiştir. Böylece atiprimod uygulamasının otokrin BH bağılı curcumine karşı ilaç direncini MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 ve T47 meme kanseri hücrelerinde apoptotik hücre ölüm mekanizmasını aktive ederek gerçekleştirildiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Büyüme Hormonu, Curcumin, Sitokin, Atiprimod, Apoptoz

SUMMARY

The most common cancer type in women worldwide is breast cancer. Among cancer-related deaths, breast cancer is the second most common cancer after lung cancer in women. Growth factors such as HER2/neu in the development of breast cancer, the effects of hormones such as estrogen and prolactin (PRL) are known. According to recent studies, growth hormone (GH) released from the pituitary gland in the postnatal period was found to be increased in breast tumor biopsy specimens compared to normal breast epithelial cells. Malignant conditions, such as acromegaly, are frequently observed in endocrine disorders, leading to breast cancer development. Like prolactin, GH is found to be an inducer in mammary gland development. Forced GH expression in breast cancer cell lines induced cell invasion, metastasis and carcinogenesis. Curcumin is a natural compound produced from the root of "*Curcuma longa*" and has anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-carcinogenic effects on prostate, colon, cervical, melanoma, pancreas and breast cancers. Although curcumin has been shown to reduce cancer volume, inhibit metastasis *in vitro* and *in vivo* cancer models, clinical studies suggest that the anti-carcinogenic effect of curcumin is declined because of its stability problem in serum samples. However, in clinical trials curcumin, which acts as an NF- κ B inhibitor, has been shown in the pancreatic, colon, and breast cancer cases to increase the carcinogenic effect of some chemotherapeutic drugs (5-FU, docetaxel, gemcitabine). Atiprimod, which acts as an inhibitor of STAT-3 from key molecules in the GH signal, has been shown to be effective in breast cancer, melanoma and hepatocellular carcinoma as anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-carcinogenic agents. The purpose of this thesis is to investigate the effect of atiprimod on curcumin-induced apoptotic cell death on autocrine GH expressing MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 and T47D breast cancer cell lines. Atiprimod significantly increased cell viability induced by curcumin MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 and T47D wild type and GH+ breast cancer cells. It has also been shown that atiprimod has the potential to inhibit curcumin-induced cell death, mitochondrial membrane potential loss, and apoptotic death regardless of GH expression in all breast cancer models according to PI, DAPI, DiOC6 staining, PI cell cycle and Annexin V/PI apoptotic cell death analysis. Thus, it has been determined that atiprimod exposure increased the curcumin

induced apoptotic cell death in MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 and T47D GH+ breast cancer cells.

Key Words: Breast Cancer, Growth Hormone, Curcumin, Cytokine, Atiprimod, Apoptosis