

ÖZET

Meme kanseri kadınlarda kanser kaynaklı ölümler arasında ikinci sırada yer alan ve büyüme faktörleri, hormonal düzenleme ile gelişimi seyreden bir kanserdir. Yakın zamanda, büyüme hormonunun (BH) meme kanseri hücrelerinde anlatımının artırılmasının hücre büyüme, invazyon-metastaz ve ilaç direncine neden olduğu tespit edilmiştir. BH kaynaklı ilaç direncinde bitkisel kökenli curcuminin etkisi zamana ve doza bağlı olarak gösterilmiştir. Ancak curcuminin terapötik potansiyelinin artırılması ve apoptotik etkinliğinin moleküler mekanizmasında ER stres ve otofajinin rolü bilinmemektedir. Bu tez ile amacımız MDA-MB-231 ve T47D doğal tip ve BH+ meme kanseri hücreleri üzerine zamana bağlı curcuminin etkisinin yanında otolizozom inhibitörü olan bafilomisinle kombine tedavisinde apoptotik etkinliğinin ER ve otofaji yolları göz önünde bulundurularak irdelenmiştir. Zamana bağlı curcumin uygulamasının otokrin BH sinyali aracılı direnç mekanizmasının otofajik ve ER stres anahtar molekülleri üzerinden gerçekleştirdiği MDA-MB-231 ve T47D meme kanseri hücrelerinde gösterilmiştir. Curcumin direncinin kırılmasına bağlı terapötik etkinliğin irdelenmesi için bafilomisin ile curcuminin beraber uygulamasının ER stres anahtar moleküllerinin anlatımını baskılayarak ve otofaji sürecinde geç aşama olan otolizozomu engelleyerek apoptotik hücre ölümünü indüklediği MDA-MB-231 ve T47D meme kanseri hücrelerinde belirlenmiştir.

Böylece bu tez ile ilk defa otokrin BH sinyali kaynaklı curcumin ilaç direnç mekanizmasının moleküler mekanizmasında ER stres ve otofajinin rolünün aydınlatılması yanında curcuminle beraber bafilomisin uygulamasının curcumine bağlı apoptotik hücre ölümünü indüklediği MDA-MB-231 ve T47D hücrelerinde tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Curcumin, Bafilomisin, Otofaji, Meme Kanseri, Büyüme Hormonu

SUMMARY

Breast cancer is the second most common cancer among cancer-related deaths in women and growth factors and hormonal regulation are involved in breast cancer progression. Recently, it has been found that increasing the expression of growth hormone (GH) in breast cancer cells triggers cell growth, invasion-metastasis and drug resistance. Dose- and time-dependent effect of curcumin (plant-derived compounds) on autocrine GH signaling breast cancer has been reported. However, the molecular machinery of curcumin induced apoptotic cell death regarding the role of ER stress and autophagy pathway has not been demonstrated yet. In this thesis, our aim is to investigate the time dependent effect of curcumin on MDA-MB-231 and T47D wild type and GH+ breast cancer cells and also evaluate the potential additional effect of bafilomycin (autolysosome inhibitor) on autocrine GH mediated curcumin resistance through ER stress and autophagy pathways. The inhibitive effect of time-dependent curcumin exposure on the MDA-MB-231 and T47D breast cancer cells was demonstrated and this might be related with curcumin triggered by key molecules of autophagic and ER stress signaling pathway. Moreover, combination of bafilomycin and curcumin treatment overcome autocrine GH mediated curcumin resistance was determined in MDA-MB-231 and T47D breast cancer cells via inhibiting the expression profile of ER stress key molecules. In addition, we also demonstrate that bafilomycin co-treatment accelerated curcumin-mediated apoptotic cell death through inhibiting breast cancer cells at late stage autolysosome formation.

Thus, in this thesis, the role of ER stress and autophagy has been determined in autocrine GH mediated curcumin resistance in MDA-MB-231 and T47D cells and also additional apoptotic effect of bafilomycin in therapeutic potential of curcumin *in vitro* breast cancer drug resistance breast cancer model.

Key words: Curcumin, Bafilomycin, Autophagy, Breast Cancer, Growth Hormone