

ÖZET

Meme kanseri, kadınlar arasında en yaygın kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olarak tanımlanmaktadır. Büyüme hormonunun (BH) artan ifadesinin, meme kanserinde hücre büyümesine, ilaç direncine ve metastaza neden olduğu bulunmuştur. Triptolid, kanser önleyici aktiviteye sahip *Tripterygium wilfordii*'den izole edilmiş bir diterpenoitir. Verilerimiz aşırı BH+ anlatımı bulunan MDA-MB-231 hücrelerinin doğal tip MDA-MB-231 hücrelerine kıyasla triptolid tedavisine karşı bir direnç mekanizması sergilediğini göstermiştir. Bu direnci aşmak için, triptolid ile anti-tümörjenik etkiye sahip bir anti-diyabetik ajan ve meme kanseri yönetiminde potansiyel bir adjuvan olan metformin eş zamanlı uygulanmıştır. Bulgularımız, BH + hücrelerinin, metformin ile birlikte uygulandığında artan hücre canlılığı kaybı, mitokondriyal membran potansiyel kaybı ve apoptotik hücre ölümü gösterdiğini tespit etmiştir. Ek olarak, kombine tedavi nedeniyle koloni boyutları önemli ölçüde azaldı. Otofaji, stres koşulları altında enerji seviyesini kontrol etmek için makromoleküllerin, zarar görmüş organellerin lizozoma iletildiği bir hücresel süreçtir. Hücreler, otofaji yolaklarını kontrol ederek proliferasyon veya apoptoz arasında bir denge oluşturabilmektedir, bu bir kemodirenç mekanizması olarak önerilmiştir. Verilerimiz, triptolid ve metformin ile işlenmiş MDA-MB-231 ve MDA-MB-231 BH+ hücrelerinde otofaji indüksiyonunda önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir.

ABSTRACT

Breast cancer is identified as the most common cancer among women and the leading cause of cancer-related deaths. Increased expression of growth hormone (GH) has been found to cause cell growth, drug resistance and invasion-metastasis in breast cancer. Triptolide is a diterpenoid isolated from *Tripterygium wilfordii* with anti-cancer activity. Our data showed that GH overexpressing MDA-MB-231 cells exhibited a resistance mechanism against triptolide treatment when compared to wild type MDA-MB-231 cells. To overcome the resistance, we combined triptolide with metformin, an anti-diabetic agent with anti-tumorigenic effect and a potential adjuvant in the management of breast cancer. Our findings indicated that GH+ cells exhibited increased cell viability loss, mitochondrial membrane potential loss and apoptotic cell death with metformin co-treatment. In addition, colony sizes were significantly decreased due to combined treatment. Autophagy is a process of cellular self-degradation during which macromolecules, damaged organelles are delivered to the lysosome in order to control energy level under stressed conditions. Cells can control proliferation or apoptosis by changing the level of autophagy, it has been proposed as a chemoresistance mechanism. Our data showed that there was no significant change in the autophagy induction in MDA-MB-231 wt and GH+ cells treated with triptolide and metformin.