

## ÖZET

Pankreas kanseri pankreasta bulunan hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmaya başlamasıyla oluşan, kanser ölümleri içerisinde dördüncü sırada olan agresif bir kanser türüdür. Gempitabin (dFdC veya Gem), dioksisitidin analogu, pankreas kanseri standart terapisi olarak kabul edilmiştir. Gempitabin pankreas kanseri tedavisinin her evresinde tercih edilmesine rağmen, kemodirenç meydana gelmesi ile ilgili kullanımı limitli bir ajandır. Antikanser tedavi stratejilerinde gözlemlenen en önemli problemlerden biri kanser hücrelerinde ilaçlara karşı geliştirilen direnç mekanizmasıdır. İlaçlara karşı direnç mekanizmasının geliştirilmesinde pek çok etken bulunmaktadır. Bu etkenlerden biri, ilk olarak bitkilerde büyüme üzerindeki etkisi, son yıllarda ise kanser hücreleri üzerinde etkisi araştırılan Brassinosteroidler üyesi olan Epibrassinolid (EBR)'dir. EBR doğal bir polihidroksi steroiddir. EBR'nin kanser hücrelerinde çoğalmayı önleyici etkisine ve hücre döngüsüne etki ederek apoptoz mekanizmasını başlattığı öne sürülmüştür.

Bu araştırma kapsamında Gem ve (ya) EBR'nin pankreas kanseri hücre hattı olan AsPC-1 üzerindeki antikanser ve antiproliferatif etkileri incelemeye alınmıştır. AsPC-1 hücrelerinde mitokondri ve kaspazlara bağımlı apoptozun tetiklendiği, ayrıca dFdC ve EBR' nin kombine uygulanması hücre canlılığına sadece gempitabin uygulamasına kıyasla daha etkin ket vurduğu belirlenmiştir. Ayrıca, dFdC ve EBR'nin beraber uygulamasının sadece dFdC uygulamasına göre hücre proliferasyonu, koloni oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Daha sonraki aşamalarda dFdC ve (ya) EBR'in tetiklediği apoptozun ER stress ile ilişkisi moleküler düzeyde incelenmiş ve birçok proteinin anlamlı bir şekilde değiştiği gösterilmiştir. Tez çalışması kapsamında elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, dFdC ve (ya) EBR' nin AsPC-1 pankreas kanseri hücre hattındaki apoptoz ve endoplazmik retikulumla ilişkili proteinler üzerinde sağkalımda tetikleyici etkisi olduğu sonucu elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas kanseri, Gempitabin, EBR, Apoptoz, ER stres.

## **ABSTRACT**

Pancreatic cancer is an aggressive form of cancer, which is formed by the uncontrolled proliferation of cells in the pancreas and ranks fourth in cancer deaths. Gemcitabine (dFdC or Gem), the analogue of dioxycitidine, has been recognized as the standard therapy for pancreatic cancer. Although gemcitabine is preferred at every stage of pancreatic cancer treatment, its use in chemo-resistance is a limited agent. One of the most important problems observed in anticancer treatment strategies is the resistance mechanism developed against drugs in cancer cells. There are many factors in the development of the drug resistance mechanism. One of these factors is Epibrassinolide (EBR), which is a member of Brassinosteroids, whose effects on growth in plants, and on cancer cells in recent years, has been investigated. EBR is a natural polyhydroxy steroid. It has been suggested that EBR initiates the mechanism of apoptosis by affecting the anti-proliferative effect and cell cycle in cancer cells.

In this study, the anticancer and antiproliferative effects of Gem and (or) EBR on AsPC-1, the pancreatic cancer cell line, were investigated. It was determined that mitochondria and caspase-dependent apoptosis were triggered in AsPC-1 cells, and the combined administration of dFdC and EBR affected cell viability more effectively than just gemcitabine. Also, co-administration of dFdC and EBR has been shown to inhibit cell proliferation, colony formation only relative to dFdC administration. In the later stages, the relationship of apoptosis induced by dFdC and (or) EBR with ER stress was investigated at the molecular level and it was shown that many proteins changed significantly. In line with the results we obtained within the scope of the thesis study, it was obtained that dFdC and (or) EBR had a trigger effect on survival on apoptosis and endoplasmic reticulum related proteins in AsPC-1 pancreatic cancer cell line.

**Keywords:** Pancreatic cancer, Gem, EBR, Apoptosis, ER stress.