

TÜRKÇE ÖZET

Enstitü : Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı : Moleküler Biyoloji ve Genetik
Program : Moleküler Biyoloji ve Genetik
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Burcu AYHAN ŞAHİN
Tez Türü ve Tarih : Yüksek Lisans – Eylül 2025

KISA ÖZET

MEME KANSERİ HÜCRELERİNDE EMODİNİN NLK-İLİŞKİLİ SİNYAL YOLAKLARINA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Hanadi LABABIDI

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın görülen malignitelerden biridir. Bazı alt tiplerde tedaviye direnç gelişmesi, yeni tedavi edici ajanların araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Doğal olarak bulunan ve antikanser özellikleri literatürde tanımlanmış bir bileşik olan Emodin'in, özellikle östrojen reseptörü (ER) ve MAPK sinyal yolları ile etkileşimi açısından, meme kanseri üzerindeki moleküler etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, Emodin'in östrojen reseptörü pozitif (MCF7) ve üçlü negatif (MDA-MB-231) meme kanseri hücre hatlarında hücre proliferasyonu, canlılığı ve hücre ölümüne etkileri araştırılmıştır. Hücre canlılığı ve proliferasyonu; MTT analizi, sağkalım testi, koloni oluşum testi ve asılı damla yöntemi ile değerlendirilmiş ve her iki hücre hattında da doza bağlı olarak anlamlı bir canlılık inhibisyonu saptanmıştır. Bu etkinin, MCF7 hücrelerinde daha belirgin olduğu görülmüştür. Hücre ölümünün indüksiyonu, PI ve DiOC₆ boyaları kullanılarak yapılan floresan analizlerle doğrulanmış, tedavi sonrası ölü hücre oranında artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, propidyum iyodür (PI) ile yapılan hücre döngüsü analizi, hücrelerin belirli döngü fazlarında duraksadığını ortaya koymuş ve antiproliferatif etkiyi desteklemiştir. Emodin'in bu etkilerinin altında yatan moleküler mekanizmaları incelemek amacıyla, temel sinyal proteinlerinin ekspresyon ve fosforilasyon düzeyleri immunoblotlama yöntemi ile analiz edilmiştir. Tedavi sonucunda östrojen reseptör alfa (ER α) düzeyinde azalma ve MAPK yollarına ait ERK (pERK), JNK (pJNK) ve P38 (pp38) proteinlerinin fosforilasyon durumlarında değişiklikler gözlemlenmiştir. Ayrıca, birçok sinyal yolakta görev alan serin/treonin kinazlardan biri olan Nemo-like kinazın (NLK) ekspresyonunun, miR-208a aracılığıyla düzenlendiği ve bu durumun Emodin'in antikanser etkileriyle

ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, Emodin'in antitümör etkisini ER sinyal yolunu hedefleyerek ve MAPK sinyal yolaklarını modüle ederek gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, miR-208a/NLK aksının bu mekanizmada rol oynayabileceği düşünölmektedir. Bu çalışma, Emodin'in moleküler etkilerine dair önemli veriler sunmakta ve meme kanseri alt tipleri için kombine tedavi yaklaşımlarında potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.



Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Emodin, Östrojen reseptörü (ER α), MAPK, miR-208a, Nemo-benzeri kinaz (NLK)

Bilim Dalı Sayısal Kodu: 20610

YABANCI DİL ÖZET

Institute : Institute of Graduate Studies
Department : Molecular Biology and Genetics
Program : Molecular Biology and Genetics
Supervisor : Assist. Prof. Burcu AYHAN ŞAHİN
Degree Awarded and Date : Master's Degree – September 2025

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF EMODIN ON NLK-RELATED SIGNALING PATHWAYS IN BREAST CANCER CELLS

Hanadi LABABIDI

Globally, breast cancer ranks among the most prevalent and significant malignancies affecting women. The emergence of treatment resistance in certain subtypes underscores the urgent need to explore novel therapeutic agents. Emodin, a naturally derived compound known for its anticancer potential, remains insufficiently explored regarding its molecular mechanisms in breast cancer, particularly its involvement in estrogen receptor (ER) regulation and MAPK signaling pathways. This study evaluated the impact of Emodin on cell proliferation, viability, and cell death in estrogen receptor-positive (MCF-7) and triple-negative (MDA-MB-231) breast cancer cell lines. Cell viability and proliferation were analyzed using MTT assays, survival analysis, colony formation, and hanging drop methods. The results demonstrated a significant, dose-dependent inhibition of cell growth in both cell lines, with a more pronounced effect observed in MCF-7 cells. The induction of cell death was confirmed through fluorescence-based analysis using PI and DiOC₆ staining, which demonstrated an increased proportion of non-viable cells following treatment. Additionally, cell cycle analysis using propidium iodide (PI) provided evidence of phase-specific arrest, further supporting Emodin's antiproliferative activity. To investigate the molecular mechanisms underlying these effects, immunoblotting was performed to analyze the expression and phosphorylation status of key signaling proteins. Emodin treatment resulted in the downregulation of estrogen

receptor alpha ($ER\alpha$) and modulation of MAPK pathway components, including changes in phosphorylated ERK (pERK), JNK (pJNK), and P38 (pp38). Furthermore, Nemo-like kinase (NLK), a serine/threonine kinase involved in multiple signaling pathways, was shown to be regulated by miR-208a, which correlates with enhanced anticancer effects. These findings indicate that Emodin exerts its antitumor activity in breast cancer by targeting estrogen receptor (ER) signaling and modulating the MAPK pathway, with the miR-208a/NLK axis potentially playing a key role. Overall, this study provides valuable insights into the molecular mechanisms of Emodin and supports its potential application in combination therapies for different breast cancer subtypes.



Keywords: Breast cancer, Emodin, Estrogen receptor ($ER\alpha$), MAPK, miR-208a, Nemo-like kinase (NLK)

Science Code: 20610