

ÖZET

Dünyada ve ülkemizdeki kanser vakaları arasında en sık görülen meme kanseri cerrahi, radyoterapi, hormon tedavisi ve kemoterapi gibi yöntemler ile tedavi edilmektedir. Ancak meme kanseri tedavisinde en büyük engel ilaca direnç mekanizmasının ortaya çıkması nedeni ile yeni kombine tedavi yöntemlerinin ve ilaç etki mekanizmalarının çözülmesi önem arz etmektedir. Paklitaksel birçok kanser türünde ve metastatik meme kanserinde tek başına kullanılan ve taksol türevi olan kemoterapötik bir ajandır. Hücre bölünmesi, farklılaşma ve malin proliferasyon ile ilişkili olduğu bilinen Poliaminler (PA) amin türevli polikasyonlardır. Poliamin analogu olan DENSPm'in hücre içi poliaminlerin miktarını düşürerek hücre bölünmesini durdurduğu ve apoptotik ölümü indüklediği kolon, melanoma, prostat ve meme kanserinde gösterilmiştir. Bu tez ile meme kanseri model hücre hattı olan MCF-7 wt ve MCF-7 Bcl-2+ meme kanseri hücrelerinde, DENSPm ve Paklitaksel kombine terapinin otofajik-apoptotik ölüm mekanizmaları üzerine etkisinde poliamin metabolizmasının rolünün irdelenmesi hedeflenmiştir.

Paklitaksel ve DENSPm'in kombine terapisinin zamana bağlı uygulamasının hücre canlılığını azaltarak, kaspazları aktive ettiği, PARP kesilimini indükleyerek apoptotik ölüme neden olduğu ve bu etkinin zamana bağlı artış gösterdiği MCF-7 meme kanseri hücrelerinde tespit edilmiştir. Ancak Bcl-2 yüksek miktarda anlatımı görülen MCF-7 meme kanseri hücrelerinde ise ilaca bağlı apoptotik etkinin 48. saatte gerçekleştiği tespit edilmiştir. İlaçlara karşı direncin otofajik vakuol oluşumuna bağlı otofajik süreci uyarabilme durumu tespit edilmiştir. Ayrıca poliamin katabolik yolağının DENSPm'e bağlı aktive olması sonucu hücre içi poliamin miktarının düşmesi yolu ile hücre ölümünü indüklediği MCF-7 hücrelerinde belirlenmiştir. Ek olarak, poliamin katabolik enzimi SSAT'nin plazmit aracılığı ile anlatımı arttırılarak ilaçlara karşı oluşan direnç mekanizması kırılabildiği belirlenmiştir.

SUMMARY

Breast cancer, the most common cancer type all around the world and also in our country, is treated by surgery, radiotherapy, hormonal and chemotherapy. New combined drug treatments and their molecular machinery are become an important to overcome the drug resistance which was known to be major handicap during breast cancer treatments. Paclitaxel, a taxol derived chemotherapeutic agent, is used in various cancer types and metastatic breast cancer cases. Polyamines (PAs), are amine-derived polycations, are known to take role in cell division, differentiation and malignant proliferation. DENSp_m, a PAs analogue, was determined to arrest cell cycle and induced apoptotic cell death via PA depletion in various cancer cells such as colon, melanoma, prostate and breast cancer cells. In this thesis, our aim is to investigate the role of polyamine metabolism in DENSp_m and Paclitaxel induced apoptotic-autophagy cell death mechanism in MCF-7 wt and Bcl-2⁺ breast cancer cells.

We determined that DENSp_m and paclitaxel combined treatment decreases cell viability, induced apoptotic cell death by caspase activation and PARP cleavage in time-dependent manner in MCF-7 breast cancer cells. However, drug induced apoptotic cell death was observed following 48 hour drug treatment in MCF-7 Bcl2 overexpressed breast cancer cells. Moreover, we established that resistant profile against drugs might induced by autophagy regulation in breast cancer cells. DENSp_m induced apoptotic cell death in MCF-7 cells by depletion of PA levels due to PA catabolic enzymes activation was also determined. In addition, PA catabolic enzyme; SSAT overexpression by plasmid transfection was demonstrated to overcome the drug induced resistant profile in breast cancer cells.