

ÖZET

Kanser, hücre büyümesi ve farklılaşması ile ilgili mekanizmaların kontrol edilmesi gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların birikmesi sonucunda meydana gelmektedir. Tümör hücreleri sınırsız çoğalabilme ve apoptozdan kaçma gibi birçok özellik kazanırlar. Brassinosteroidler (BR) düşük moleküler ağırlığa sahip steroid kökenli içeriklerdir. BR bitki büyümesini ve gelişimini düzenler ve hayvan steroid hormonlarının yapısına benzerlik gösterirler. Çeşitli ilaçlarla hücre bölünmesinin durdurulması, apoptozun uyarılması gibi önemli yaklaşımlar kanserin tedavisinde potansiyel ilaç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Epibrassinolid (EBR), BR ailesinin bir üyesidir. Çeşitli hücre hatlarında EBR ile yapılan çalışmalarda, EBR' nin mitokondriyal membran potansiyelini arttırdığı, hücre içi antikor seviyesini azalttığı, hücre döngü mekanizması ile etkileşimde bulunarak büyümeyi engellediği ve hücre ölümü olan apoptozu uyardığı gösterilmiştir. Bu çalışmada SW480 (ER- β pozitif, Arg²⁷³His' te p53 mutant) ve DLD-1 (ER- β negatif, Ser²⁴¹Phe' te p53 mutant) kolon kanseri hücre hatlarında EBR' nin antikanser ve antiproliferatif etkileri incelenmeye çalışılmıştır. Bu nedenle öncelikle hücrelerde EBR' nin programlı hücre ölümü olan apoptoz üzerinde etkileri incelenmiştir. Daha sonraki aşamalarda EBR' nin tetiklediği apoptozun MAPK ve PI3K/AKT hücre sağkalım yolları ile ilişkisi moleküler düzeyde incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, SW480 ve DLD-1 hücre hatlarında EBR' nin hücre sağkalımı üzerinde farklı şekilde cevap oluşturduğunu göstermektedir. EBR' nin SW480 hücrelerinde PI3K ve AKT ifadesini engelleyerek PI3K/AKT hücre sağkalım sinyal yolağını inhibe ettiği, SAPK/JNK ve p38 aktivasyonu sağlayıp ERK1/2 ifadesini engelleyerek MAPK hücre sağkalım yolağını inhibe ederek hücre çoğalmasını baskıladığı ve kaspaz bağımlı apoptozu uyardığı belirlenmiştir. Fakat DLD-1 hücrelerinin MAPK ve PI3K/AKT hücre sağkalım sinyal yollarının aktive olduğu ve buna bağlı olarak hücre çoğalmasını inhibe edemediği ve EBR' ye karşı direnç gösterdiği belirlenmiştir.

SUMMARY

Cancer occurs due to the accumulation of mutations that affect the biological events such as cell growth and differentiation. Tumor cells gain unlimited ability to proliferate as well as escape from apoptosis. Brassinosteroids (BR) have low molecular weight and they are steroid based molecules. BR leads to regulate the plant growth and development and they have similarity to animal steroid hormones. Some approaches suggest to use some drugs that can prevent the cell division and induce apoptosis. These strategies can be promising in order to cope with cancer. Epibrassinolid (EBR) is a member of BR family. It has been shown that EBR increased the mitochondrial membrane potential, decreased the intracellular antibody levels, prevented the cell growth and induce apoptosis via interacting with cell cycle mechanism. In this study, the anticancer effects of EBR were examined in SW480 (ER- β positive, Arg²⁷³His p53 mutant) and DLD-1 (ER- β negative, Ser²⁴¹Phe p53 mutant) colon cancer cell lines. Therefore, particularly, the impacts of EBR on apoptosis mechanism (known as programmed cell death) have been studied. Later on, the relationship between the apoptosis and the MAPK and PI3K/AKT survival pathways was examined. According to the results, EBR had different effects on cell survival in SW480 and DLD-1 cell lines. EBR inhibited the cell proliferation of SW480 cells via preventing PI3K and AKT expressions and PI3K/AKT cell survival signaling pathway. Furthermore, cell proliferation was inhibited by EBR by preventing MAPK cell survival pathway, ERK1/2 expression as well as activating the SAPK/JNK and p38 pathways. Besides, EBR induced the caspase dependent apoptosis in SW480 cells. On the other hand, EBR could not inhibit the cell proliferation DLD-1 cells due to the activation of MAPK and PI3K/AKT cell survival pathways. It has been indicated in this research that DLD-1 cells showed resistance to EBR.