

## ÖZET

Curcumin, *Curcumuma longa* bitkisinin kökünden özütlenen ve anti-inflammatuar, anti-proliferatif, anti-oksidan ve anti-kanserojenik etkisi prostat, melanoma, kolon, servikal ve meme kanseri üzerinde gösterilen bir ilaçtır. Postnatal dönemde hipofiz bezinden salınan, lipit, karbonhidrat ve protein metabolizmasını etkileyerek büyümeyi sağlayan büyüme hormonu (GH), meme kanseri tümör biyopsi örneklerinde normal meme epitel hücrelerine kıyasla arttığı belirlenmiştir. Malign durumların sıklıkla görüldüğü akromegali hastalarında endokrin bozuklukların meme kanseri gelişimini tetiklediği ve GH'nin meme bezi gelişiminde prolaktin gibi indükleyici bir etkisi olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca otokrin meme kanseri hücre hatlarında hücre invazyon, metastaz ve kanserojenik artış gösterilmiştir. Bu tez ile amacımız, otokrin GH anlatımı olan MDA-MB-453 meme kanseri hücrelerinde curcuminin NF- $\kappa$ B sinyal yolağı ile birlikte apoptotik hücre ölümü üzerine etkisinin ve poliamin (PA) moleküler mekanizmasının irdelenmesidir. Otokrin GH anlatımı olan MDA-MB-453 meme kanseri hücrelerinde invazyon, metastaz, koloni oluşumu doğal tip hücrelere kıyasla artış göstermiştir. Doza ve zamana bağlı curcumin uygulamasının MDA-MB-453 GH+ ve doğal tip meme kanseri hücrelerinde hücre canlılığına ve hücre büyümesi ile koloni oluşumuna ket vurduğu belirlenmiştir. Curcuminin her iki hücre hattında JAK/STAT, NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT/MAPK sinyal yolağına ket vurarak ve Bcl2 ailesi üyelerini modüle ederek iç apoptotik hücre ölümüne yol açtığı tespit edilmiştir. Bunlara ilaveten, curcuminin PA katabolik enzimleri olan SSAT (spermidin/spermin asetil transferaz) ve PAO (poliamin oksidaz)'yu indükleyerek hücre içi PA seviyesini azalttığı ve ROS oluşumunu indüklediği ve NAC (N-asetilsistein) ile bu etkinin geri çekildiği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme Kanseri, Büyüme Hormonu, Curcumin, NF- $\kappa$ B, Poliamin, Reaktif Oksijen Türleri

## SUMMARY

Curcumin, that extracted from *Curcuma longa* root and shown anti-inflammation, anti-proliferative, anti-oxidant and anti-carcinogenic effect on prostate, melanoma, colon, cervical and breast cancer is medicine. Growth hormone (GH) that releasing from pituitary gland and providing growth with effecting lipid, carbohydrate and protein metabolism in postnatal term has been determined increase GH level in breast cancer compared to normal breast epithel cells in biopsy sample. It has been identified that triggered breast cancer progress of endocrine irregularity often seen the malign situation on acromegaly patients, and existed the effect of inducing like prolactine in breast gland progression. Also it has been shown increase cell invasion, metastasis and carcinogenic on autocrine breast cancer cell line. Our aim with this thesis examines over the effect of curcumin NF- $\kappa$ B signalling pathway with apoptotic cell death and polyamine (PA) molecular mechanism existing autocrine GH expression in MDA-MB-453 breast cancer cells. Invasion, metastasis and colony formation have shown increase existing autocrine GH expression in MDA-MB-453 breast cancer cells compared to wild type cells. It has been determined by dose and time dependent curcumin applied handicapping cell survival and cell growth with colony formation in MDA-MB-453 GH<sup>+</sup> and wild type breast cancer cells. It has been identified of curcumin raise to intrinsic apoptotic cell death handicapping JAK/STAT, NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT/MAPK signalling pathway and modulating Bcl2 family members both cell lines. In addition, it has been shown of curcumin decrease intracellular PA level inducing PA catabolic enzyme involve SSAT (spermidine/spermine acetyl transferase) and PAO (polyamine oxidase), and induce ROS formation, and regress this effect with NAC (N-acetylcysteine).

**Key words:** Breast Cancer, Growth Hormone, Curcumin, NF- $\kappa$ B, Polyamine, Reactive Oxygen Species