

## ÖZET

Meme kanseri kadınlarda kanser kaynaklı ölümler arasında ikinci sırada olan kanser tipidir. Meme kanseri patogenezinin irdelenmesine bağlı olarak geliştirilen çoğu ilaç terapötik olma potansiyeli açısından önem arz etmektedir. Curcumin, anti-inflammatuar, anti-proliferatif, anti-oksidan ve anti-kanserojenik etkisi prostat, melanoma, kolon, servikal ve meme kanseri üzerinde gösterilmiştir. Postnatal dönemde hipofiz bezinden salınan, lipit, karbonhidrat ve protein metabolizmasını etkileyerek büyüme üzerinde etkisi olan büyüme hormonu (GH) meme kanseri tümör biyopsi örneklerinde normal meme epitel hücresine kıyasla arttığı, akromegali gibi malign durumların sıklıkla görüldüğü hipoadenoma görülen endokrin bozukluklarda meme kanseri gelişimi göstermesi ve meme bezi gelişiminde prolaktin gibi indükleyici etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca otokrin meme kanseri hücre hatlarında hücre invazyon, metastaz ve kanserojenik artış gösterilmiştir. Bu tez ile amacımız, Otokrin GH anlatımı olan MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerinde curcuminin apoptotik ölüm üzerine etkisinin NF- $\kappa$ B sinyal yolu ve Poliamin (PA) metabolizması incelenerek moleküler mekanizmasının irdelenmesidir. Otokrin GH anlatımı hem MCF-7 hem de MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde invazyon, metastaz, koloni oluşumunu doğal tip hücrelere kıyasla arttırdığı gösterilmiştir. Doza ve zamana bağlı curcumin uygulamasının hem MCF-7 hem de MDA-MB-231 GH+ ve doğal tip meme kanseri hücrelerinde hücre canlılığına ve hücre büyümesi ile koloni oluşumuna ket vurduğu belirlenmiştir. Curcuminin her iki hücre hattında hücre ölümünü JAK/STAT, NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt/MAPK sinyal yoluna ket vurarak intrinsik apoptotik ölüme yol açtığı tespit edilmiştir. Bunlara ilaveten, curcumin PA katabolik enzimleri olan SSAT ve PAO indükleyerek hücre içi PA seviyesini düşürdüğü ve ROS oluşumunu indüklediği ve NAC ile bu etkinin geri çekildiği gösterilmiştir.

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

## SUMMARY

Breast cancer is the second most common cancer among women leading breast cancer related cancer deaths. Among various chemical agents that have potential drug to use breast cancer treatment via investigating breast cancer pathogenesis. Anti-inflammatory, anti-proliferative, anti-oxidant and anti-carcinogenic effects of curcumin on melanoma, colon, cervical and breast cancer have been determined in various reports. Growth hormone, expresses from pituitary gland, induces growth development via acting on protein, carbohydrate, lipid metabolisms. Moreover, significant increased expression of GH levels have been determined in breast tumor biopsy samples compared to normal breast epithelial cells. In addition, the role of GH on breast cancer cases in frequently seen malignant profile, acromegaly people and the combined effect of GH with prolactin on breast development have been determined. Autocrine GH expression induced cell invasion, metastasis and carcinogenesis in breast cancer cells and mice xenografts. The aim of this thesis is to demonstrate molecular mechanism of curcumin induced-apoptotic cell death in autocrine GH expressing MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells by regarding the NF- $\kappa$ B signaling and Polyamine (PA) metabolism. According to various methods used in order to evaluate this hypothesis in this thesis, autocrine GH expression induced cell invasion, metastasis and colony formation in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells compared to wild type cells. Dose and time dependent curcumin exposure prevented GH induced cell proliferation and growth inhibition in each cell lines. Curcumin induced apoptotic cell death in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells via preventing JAK/STAT, PI3K/Akt/MAPK, NF- $\kappa$ B signals was determined. In addition, curcumin induced reactive oxygen species (ROS) generation via inducing PA catabolic enzymes PAO and SSAT expressions, but this effect was prevented by using N-acetyl cysteine was demonstrated in MCF-7 and MDA-MB-231 wild type and GH+ breast cancer cells.

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