

ÖZET

Epibrassinolid (EBR), bitki büyüme düzenleyicileri olan brassinosteroidlerinin biyolojik olarak aktif bir üyesi olup, son yıllarda tümör oluşturmeyen hücrelere etki etmeksizin, farklı kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyen bir madde olarak belirlenmiştir.

Bir serin/treonin protein kinaz olan glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β) ilk olarak glikojen metabolizmasının ve insulin sinyal mekanizmasının önemli bir elemanı olarak tanımlanmış olsa da son yıllarda hücre bölünmesi, farklılaşması, adhezyon gibi birçok hücreyel olayı düzenleyen bir molekül olarak gösterilmektedir. GSK3 β sinyal mekanizmasında meydana gelen değişimlerin Alzheimer, inflamasyon, tip II diyabet ve kanser gibi birçok toplum sağlığını etkileyen hastalıklarla olan yakın ilişkisi, molekülün üzerindeki ilgiyi arttırmaktadır. GSK3 β inhibitörlerinin patolojik bulguları azaltma yönündeki etkileri tanımlanmış olmakla beraber halen etkin bir inhibitör geliştirilememiştir. Örnek olarak, Alzheimer hastalığının patolojik bulgusu olan amiloid β (A β) birikimleri veya nörofibril stabilizasyonunun, GSK3 β inhibitörü lityum klorür ile gerilediği bildirilmiştir. Fakat tam anlamıyla iyileşme süreci tetiklenmemiş olup, GSK3 β inhibitörleri ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Nörodegenerasyonun yanısıra GSK3'ün tumor oluşumunda da önemli bir etken olduğu, hücre sağkalımını bir apoptoz indükleyici protein olan pro-apoptotik Bcl-2 ailesi üyesi Bax proteinin fosforile ederek devre dışı bıraktığı ve bu şekilde hücre sağkalımını tetiklediği bulgular arasındadır. Lösemi, glioma, pankreas ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin gelişimde anahtar bir rol üstlendiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada, EBR uygulaması bir nöroblastoma ve aynı zamanda Alzheimer Hastalığı (AH) modeli olan SK-N-AS hücre hattında hücre canlılığında kayba, mitokondri ile ilişkili, kaspaz-bağımlı apoptozun tetiklenmesine neden olmuştur. EBR AH biyobelirteçlerinde anlatım değişikliğine yol açmazken, pGSK3 β Ser9 fosforilasyonunu arttırarak, β -katenin nuklear göçne ket vurmıştır. Sonuç olarak EBR bu hücreler üzerinde apoptotik etki göstermiştir.

SUMMARY

Epibrassinolide (EBR) a biologically active member of the brassinosteroids, plant growth regulator family, has been recently indicated as an apoptotic inducer in various cancer cells without affecting non-tumor cell growth. The effect of EBR on neural cell lines has not been investigated. Our recent findings indicated that EBR has the potential to inhibit GSK3 β signaling by Ser9 phosphorylation.

Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) was first identified molecule which acts as a critical mediator of glycogen metabolism and insulin signaling mechanism. It was recently shown to regulate cell division, differentiation and adhesion. The close relation between the dysfunction of GSK3 β in diverse diseases such as Alzheimer's disease, inflammation, type II diabetes and cancer, raised the interest on this molecule. GSK3 β inhibitors were defined with reducing effects in the pathological symptoms of the mentioned diseases; an effective inhibitor was not developed yet. For instance, the reduction in the buildup of amyloid- β (A β) deposits and the formation of neurofibrillary tangles was reported following lithium treatment. However, a full regression was not achieved and is being investigated. Beside neurodegeneration, GSK3 β has been shown as an important factor in tumor progression by phosphorylating and inactivating an apoptotic inducer, the pro-apoptotic member of the Bcl-2 family member, Bax. This mechanism has been shown to play role in diverse cancer types including leukemia, glioma, pancreas and breast cancer.

In this study, we aimed to determine the potential effect of EBR in SK-N-AS cell line, which is a good model for neuroblastoma as well as Alzheimer Disease (AD). EBR treatment induced cell viability loss, mitochondria-mediated and caspase-dependent apoptosis in SK-N-AS cells. EBR did not affected on AD biomarkers bur induced pGSK3 β phosphorylation by Ser9 and inhibited the translocation of its downstream target β -catenin. Consequently EBR exerted apoptotic effect in these cells.