

## ÖZET

Kolon kanseri, kanserden ölümlerde akciğer kanserinden sonra yer alan yaygın bir kanser türüdür. Kolon kanserinin dünyada artan görülme sıklığına bağlı olarak yeni tedavi stratejilerine ve moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına gerek duyulmaktadır. Epibrassinolid (EBR), bitki büyüme düzenleyicilerinden brassinosteroidlerin (BR) bir üyesi olup polihidroksisteroid yapıdadır. EBR'nin omurgalılarda bulunan steroid hormonlara da yapısal olarak benzerlik gösterdiği bilinmektedir. EBR'nin apoptotik hücre ölümünü tetiklediği farklı kanser hücre hatlarında laboratuvarımız tarafından çeşitli çalışmalarda belirlenmiştir. Ayrıca, çalışmalarımız EBR'nin normal epitel hücrelerine etki etmediğini göstererek, klinikte kullanılabilirliği açısından önemli bilgiler elde edilmiştir. EBR'nin neden olduğu apoptozun moleküler temelleri SILAC (stable-isotope labelled aminoacid in cell culture) yöntemi ile belirlenmiştir. Hücre sağkalımı, apoptoz ve endoplazmik retikulum (ER) stresi ile ilgili pek çok proteinin anlamlı bir şekilde değiştiği laboratuvarımızda gerçekleştirilen deneyler ile gösterilmiştir.

Bu noktadan hareketle tez kapsamında EBR'nin potansiyel anti-tümöral etki mekanizması kolon kanseri hücrelerinde *in vitro* ve *in vivo* denemeler ile aydınlatılmak istenmiştir. Bu amaçla SW480 ve DLD-1 hücre hatları kullanılmış, SW480 hücreleri ise SCID (severe combined immunodeficiency) farelere subkutan olarak matrijel içerisinde verilerek kolon kanseri modeli oluşturulmuştur. *In vitro* deneylerde EBR'nin sferoid büyümesini engelleyici etkisi tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, tümör oluşumunu takiben günlük EBR uygulamaları ile tümör çapı ve hacminin doz uygulamasına bağlı olarak tümör büyümesine ket vurucu etkisi tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra bu etkinin tümörü oluşturan hücrelerde apoptotik hücre ölümünün tetiklenmesinden daha ziyade hücre döngüsüne ket vurarak tetiklediği gösterilmiştir. Bu çalışma ile EBR'nin kolon kanserine karşı *in vivo* modelde olası anti-tümöral ve sistemik etkisi literatürde ilk defa modellenmiştir.

## **ABSTRACT**

Colon cancer is the second leading cause of cancer related deaths after lung cancer. Due to the increasing incidence of colon cancer in the world, new treatment strategies and molecular mechanisms need to be clarified. Epibrassinolide (EBR) is a member of brassinosteroids (BR) from plant growth regulators and has a polyhydroxysteroid structure. EBR is also known to be structurally similar to steroid hormones found in vertebrates. Various studies have been conducted by our laboratory in different cancer cell lines in which EBR induces apoptotic cell death. In addition, our studies showed that EBR does not affect normal epithelial cells and important information was obtained in terms of its usefulness in the clinic. The molecular basis of the EBR-induced apoptosis was determined by SILAC (stable-isotope-labeled amino acid in cell culture) method. According to study results, EBR altered cell death and survival decision mechanism through effecting endoplasmic reticulum (ER stress).

From this point of view, the scope of the thesis was to elucidate the potential anti-tumor action of EBR with *in vitro* and *in vivo* experiments using colon cancer cells. For this purpose, SW480 and DLD-1 cell lines were used, and SW480 cells were administered subcutaneously in SCID (severe combined immunodeficiency) mice and colon cancer model was generated. *In vitro* experiments have shown that EBR inhibits spheroid growth. In addition, daily EBR administration following tumor formation induced tumor growth and tumor volume decrease in a dose-dependent manner. In addition, this effect of EBR was due to cell cycle inhibition rather than apoptotic cell death induction in tumor-forming cells. This study, therefore, was the first of the literature showing the possible anti-tumoral and systemic effects of EBR in *in vivo* colon cancer model.