

ÖZET

Meme kanseri, kadınlarda kanser kaynaklı ölümler arasında ikinci en sık görülen kanser tipidir. Pek çok büyüme faktörü (VEGF, HER2/neu, PDGF) ve hormonun (PRL, BH) meme kanseri gelişiminde önemi gösterilmiştir. Son dönemde postnatal büyüme üzerinde etkisi bilinen BH'nun ve reseptörünün (BHR) anlatımının meme kanseri biyopsi örneklerinde normal meme epitel hücrelerine kıyasla yüksek olduğu gösterilmiştir. Otokrin BH anlatımı arttırılmış meme kanseri *in vivo* ve *in vitro* hücre modellerinde hücre proliferasyonu, invazyon-metastazı indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca otokrin BH anlatımı arttırılmış meme kanseri hücrelerinde tamoxifen, doxorubisin, curcumin gibi ilaçlara direnç mekanizmasına yol açtığı ifade edilmiştir. Triptolid, *Tripterygium wilfordii* bitkisinden izole edilen anti-karsinojenik etkisi meme, kolon, pankreas ve akciğer kanserlerinde gösterilen ilaçtır. Metformin, *Galega officinalis* bitkisinden izole edilen anti-proliferatif etkisi meme, melanom, kolon, pankreatik ve lösemi kanser tiplerinde gösterilen bitkisel bileşendir. Bu tez ile amacımız metformin ve triptolid beraber etkisinin otokrin BH anlatımı arttırılmış MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde endoplazmik retikulum stresine bağlı apoptotik etkisinin gösterilmesidir. Doza bağlı triptolid uygulamasının otokrin BH sinyali arttırılmış MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde doğal tip hücrelere kıyasla direnç gösterdiği ancak metformin ile beraber triptolid uygulamasının hücre canlılığına sadece triptolid uygulamasına kıyasla daha etkin ket vurduğu belirlenmiştir. Ayrıca metformin ve triptolid beraber uygulamasının sadece triptolid uygulamasına kıyasla hücre proliferasyonu, koloni oluşumunu, yara kapanmasını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca triptolid uygulamasının BiP, PERK ve PDI gibi ER stres anahtar moleküllerin anlatımını indüklediği hem doğal tip hem de BH+ MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde gösterilmiştir. Ayrıca metformin ve triptolid ikili ilaç uygulamasının G1 fazında hücrelere ket vurduğu MDA-MB-231 BH+ meme kanseri hücrelerinde gösterilmiştir. Sonuç olarak triptolid ve metformin beraber uygulamasının otokrin BH anlatımına bağlı ilaç direnç mekanizmasını kırarak MDA-MB-231 gibi agresif hücre hatlarında da hücre ölümünü tetiklediği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Triptolid, Metformin, ER stresi, Meme kanseri, Büyüme Hormonu.

SUMMARY

Breast cancer is the second common cancer deaths-related type in women. Several growth factors (VEGF, HER2 / neu, PDGF) and hormone (PRL, GH) are important in the development of breast cancer. Recently, expression of GH and its receptor (GHR), known to have an impact on postnatal growth, and it's higher in breast cancer biopsy samples compared to normal breast epithelial cells. Expression of autocrine GH has been shown to induce cell proliferation, invasion-metastasis *in vivo* and *in vitro* cell models of breast cancer. In addition, the expression of autocrine GH causes resistance to drugs such as tamoxifen, doxorubicin, curcumin in breast cancer cells. Triptolide is an anti-carcinogenic drug isolated from the *Tripterygium wilfordii* plant, has great potential against Breast, colon, pancreas and lung cancer. Metformin is a *Galega officinalis* plant component isolated from plant whose anti-proliferative effects in breast, melanoma, colon, pancreatic and leukemia cancer types. In this thesis, our aim is show the effect of metformin and triptolide on apoptotic effect via endoplasmic reticulum stress in MDA-MB-231 breast cancer cells with increased autocrine GH expression. Dose-induced, MDA-MB-231 GH breast cancer was shown resistant to triptolide comperd to the wild type cells. But triptolide with metformin can inhibited cell viability more effectively than triptolide alone. In addition, wild-type and GH + MDA-MB-231 breast cancer cells the triptolide induces expression of ER stress key molecules such as BiP, PERK and PDI. In MDA-MB-231 GH+ breast cancer cells triptolid and metformin as a co-treatment inhibits cells in the G1 phase. In conclusion, it has been shown that triptolide and metformin co-administration triggers cell death in aggressive cell lines such as autocrine MDA-MB-231 and breaking the drug resistance.

Key words: Triptolide, Metformin, ER stres, Breast cancer, Growth Hormone.