

ÖZET

Akciğer kanseri, kanserin sebep olduğu ölüm nedenleri arasında kanser türleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri gittikçe artan görülme sıklığı ve tedavinin sağlanma oranlarındaki dünya çapındaki düşük düzeylerdeki seyri moleküler mekanizmasının aydınlatılmasına ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu kapsamda hücre döngüsünde kritik rol oynayan CDK 4/6 proteinlerinin ve blokajlarını sağlayan inhibitörlerin rolü değerlendirilmek istenmiştir. Düşük dozda dahi efektif rol oynayan abemasiklib antineoplastik aktivitesi CDK4 ve CDK6'nın ATP-bağlama alanının yarışıl bir inhibitörü olarak hareket etmesidir. Ayrıca CDK4'e karşı afinitesi CDK6'ya göre 14 kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Abemasiklib diğer CDK 4/6 inhibitörlerinden olan palbosiklib ve ribosiklib ile kıyaslandığında CDK4-siklin D1 kompleksi için yüksek seçicilik göstermektedir. Abemasiklib fonksiyonel grubu sayesinde, palbosiklib ve ribosiklibe kıyasla CDK4/6 ATP yarıktta daha iyi bir tamamlayıcı etki göstermektedir. Abemasiklibin bu kapsamdaki hücresel düzeydeki rolü aydınlatılmak istenmiştir. Bu sebeple yağ metabolizması, otofajik süreç ve daha önce araştırılmamış olan endoplazmik retikulum stresi üzerindeki etkisine odaklanılmıştır. Aynı zamanda PI3K/akt/mTOR yolağı üzerindeki rolü de araştırılmıştır. Akciğer kanserinde abemasiklibin rolü irdelenmek üzere *in vitro* analizler gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla akciğer kanseri hücre hattı olan A549 ve bronşiyal epitel hücre hattı olan Beas-2B hücreleri kullanılmıştır. Akciğer kanseri hücrelerine abemasiklib uygulaması hücresel düzeyde proliferasyona ket vurmaktadır. Aynı zamanda enerji metabolizmasında kritik rol oynayan AMPK protein ifadesinde ki azalmada abemasiklibin enerji metabolizmasını engelleyici yönde ilerlediğini göstermektedir. Gerçekleştirilen floresans boyalar ile de AMPK yolağı üzerindeki etkisi desteklenmektedir. *In vitro* analizler sonucu akciğer kanseri hücre hatlarında abemasiklib uygulaması endoplazmik retikulum stresine neden olarak apoptotik sürecin desteklendiği ve hücresel düzeyde anti-tümöral aktivite gösterdiği sonucu ortaya çıkarılmıştır.

ABSTRACT

Lung cancer ranks first among cancer types among the causes of death caused by cancer. The increasing incidence of lung cancer and the worldwide low level of treatment delivery show that its molecular mechanism should be elucidated and new treatment strategies should be developed. In this context, the role of CDK 4/6 proteins, which play a critical role in the cell cycle, and inhibitors that provide their blockade were evaluated. The antineoplastic activity of abemaciclib, which plays an effective role even at low doses, is that it acts as a competitive inhibitor of the ATP-binding site of CDK4 and CDK6. In addition, its affinity for CDK4 has been shown to be 14 times stronger than CDK6. Abemaciclib shows high selectivity for the CDK4-cyclin D1 complex compared to palbociclib and ribociclib, which are other CDK 4/6 inhibitors. Thanks to the abemaciclib functional group, CDK4 / 6 ATP has a better complementary effect in the cleft than palbociclib and ribociclib. The role of abemacycline at the cellular level in this context has been aimed to be elucidated. Therefore, the focus is on fat metabolism, autophagic process and its effect on endoplasmic reticulum stress, which has not been investigated before. It has also been investigated in its role on the PI3K/Akt /mTOR pathway. *In vitro* analyzes were performed to examine the role of abemaciclib in lung cancer. For this purpose, A549, a lung cancer cell line, and Beas-2B, a bronchial epithelial cell line, were used. Abemaciclib application to lung cancer cells inhibits proliferation at the cellular level. It also shows that abemaciclib inhibits energy metabolism in the decrease in AMPK protein expression, which plays a critical role in energy metabolism. The effect on the AMPK pathway is also supported by the fluorescence staining performed. As a result of *in vitro* analysis, it was revealed that abemaciclib application in lung cancer cell lines caused endoplasmic reticulum stress, supporting the apoptotic process and demonstrating anti-tumoral activity at the cellular level.