

## ÖZET

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Menopoz yaşı, obezite, tip 2 diyabet, kişisel kanser öyküsü, ailesel kanser öyküsü, BRCA1-2 mutasyonları gibi risk faktörleri ile sigara ve alkol kullanımı gibi çevresel faktörler meme kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. 2018 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre her altı ölümden birinin nedeni kanser olup, meme kanseri kadınlarda ilk sırada yer almaktadır.

Metformin, tip 2 diyabetli hastalarda birinci basamak tedavi olarak uygulanan biguanid sınıfı bir antidiyabetik ilaçtır. Metformin insülin metabolizmasını düzenlediği gibi kilo kontrolünü de sağlar ve ayrıca insülin direnci tedavisinde kullanılır. Çalışmalar, metforminin çeşitli kanser türlerinde tümörjenezini baskılayıcı ve antiproliferatif etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

Kanser hücrelerinde sinyal iletimi, serin/tirozin kinaz gibi sitoplazmik kinazların reseptör tirozin kinazlarının (RTK) aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu, hücre büyümesi, otofaji, apoptoz ve lipid metabolizması gibi önemli hücresel olaylarda yer alır. Otofajinin pozitif düzenleyicisi olan AMPK, Akt/mTOR yolunu baskılar ve otofajiyi indükler.

Hippo sinyal yolu, hücre çoğalmasını ve apoptozu düzenler, organ boyutunu düzenler ve doku stabilitesini korur. Hippo sinyal yolundaki bozukluklar, meme kanseri hücrelerini metastaz yapmaya teşvik eder.

Literatürdeki bilgiler doğrultusunda bu tez çalışmasının amacı, metformin tedavisinin meme kanseri hücrelerinde ilaç uygulama dozlarına bağlı olarak apoptoz ve otofaji üzerine Hippo sinyal yolu aktivitesi üzerindeki etkilerini ortaya koymaktır. Hücre canlılık testi, floresan boyama, immünoiblottlama deneyleri gerçekleştirilerek, metformin tedavisinin hippo sinyal yolu aktivitesini arttırarak apoptoz ve otofojinin indüklenmesini sağladığı gösterilmiştir.

## **ABSTRACT**

Breast cancer ranks first among the most common cancer types in women in the world and in our country. Risk factors such as menopausal age, obesity, type 2 diabetes, personal cancer history, familial cancer history, BRCA1-2 mutations and environmental factors such as smoking and alcohol use are involved in the development of breast cancer. According to 2018 World Health Organization (WHO) data, one out of every six deaths is caused by cancer and breast cancer ranks first in women.

Metformin is a biguanide-class antidiabetic drug administered as first-line therapy in patients with type 2 diabetes. Metformin regulates insulin metabolism as well as provides weight control and is also used in the treatment of insulin resistance. Studies have shown that metformin has tumorigenesis suppressive and antiproliferative effects in various cancer types.

Signal transduction in cancer cells occurs through the activation of receptor tyrosine kinases (RTK) of cytoplasmic kinases such as serine/tyrosine kinase. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway is involved in important cellular events such as cell growth, autophagy, apoptosis and lipid metabolism. AMPK/mTOR signal induces apoptosis by increasing the expression of caspase-3, which provides DNA fragmentation in apoptosis.

The Hippo signaling pathway regulates cell proliferation and apoptosis, regulating organ size and maintaining tissue stability. Disturbances in the hippo signaling pathway encourage breast cancer cells to metastasize.

In line with the information in the literature, the aim of this thesis study is to reveal the effects of metformin treatment on Hippo signaling pathway activity on apoptosis and autophagy, depending on drug administration doses in breast cancer cells. Cell viability test, fluorescent staining, and immunoblotting experiments were performed and it was shown that metformin treatment increased the activity of the hippo signaling pathway, resulting in the induction of apoptosis and autophagy.