

ÖZET

Meme kanseri insidansı değerlendirildiğinde ikinci sırada görülen kanserdir. BRCA1 veya BRCA2 genlerinde kalıtsal mutasyonları meme kanseri vakalarında sırasıyla % 72 ve % 69 oranlarında yüksek risk faktörleridir. Menopoz sonrası kullanılan östrojen ve progesteron hormonlarının kombinasyonu, aile öyküsü, genetik mutasyonlar, meme kanseri ile ilişkili olarak değiştirilemeyen risk faktörlerdir.

Metformin, *Galega officinalis* bitkisinden izole edilen ilaçtır. Kan glukoz seviyesini düşürmesindeki ana mekanizma, glukoneogenezisi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaması ve insülin duyarlılığını düzeltmesidir. Metformin, tip 2 *Diabetes mellitus*' un (DM) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. 2014 yılında yapılan bir meta-analizde, metformin kullanan bireylerin meme kanseri insidansı daha düşük göstermiştir. Metformin, AMP ile aktive olan protein kinazın (AMPK) aktivasyonu nedeniyle anti- proliferatif memeli rapamisin hedefini (mTOR) baskılar hücre büyümesini inhibe eder.

miR-506 ilk olarak primat testislerinde X kromozomuna bağlantılı miRNA kümesi olarak tanımlanmıştır. Anti-onkojenik olarak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda miR-506'nın restorasyonunun tümör büyümesinin baskıladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, miR-506'nın meme kanseri hücre hatlarında epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT'yi) düzenlemede rolü olduğu incelenmiştir. miR-506 yüksek ifadesinin meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını inhibe ettiğini gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasındaki amaç, miR-506 ifadesi arttırılan MDA-MB-231 ve MCF-7 meme kanseri hücrelerinde metforminin apoptotik hücre ölümü üzerine etkisinin incelenmesidir. Elde edilen sonuçlarda metforminin meme kanseri hücrelerinde hücre çoğalmasını, koloni oluşumunu, migrasyonunu, inhibe edici etkisi, miR-506 ifadesi arttırıldığında anlamlı ölçüde arttırmıştır. Sonuç olarak, miR-506 ifadesi meme kanseri hücrelerinde tümör baskılayıcı olarak görev yapmakta ve metforminin etkisini arttırıcı etkisi ilerde yapılacak *in vivo* çalışmalara ön veri oluşturmuştur. miR-506 ve metformin kombinasyonunun hücre canlılığını baskılama ve hücre ölümünü tetiklemedeki rolü hücre içi sinyal yollarına etkisi üzerinden incelenmeye devam edilecektir.

Abstract

Breast cancer is the second most common cancer and inherited mutations in the BRCA1 or BRCA2 genes are high risk factors in 72% and 69% of breast cancer cases, respectively. Combination of estrogen and progesterone hormones used after menopause, family history, genetic mutations are risk factors that cannot be changed in relation to breast cancer.

Metformin is a drug isolated from the *Galega officinalis* plant. The main mechanism in lowering blood glucose level is by inhibiting gluconeogenesis, decreasing hepatic glucose production and improving insulin sensitivity. Metformin is a drug used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM). In a 2014 meta-analysis, individuals taking metformin had a lower incidence of breast cancer. Metformin inhibits cell growth by suppressing the anti-proliferative mammalian target of rapamycin (mTOR) due to activation of AMP-activated protein kinase (AMPK).

miR-506 was first identified as an X-linked miRNA cluster in primate testes. Restoration of miR-506 has been shown to suppress tumor growth in *in vitro* and *in vivo* studies as an anti-oncogenic. Also, the role of miR-506 in regulating the epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer cell lines was investigated. It has been shown that high expression of miR-506 inhibits proliferation and metastasis of breast cancer cells.

The aim of this thesis study is to examine the effect of metformin on apoptotic cell death in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells with increased miR-506 expression. In the results obtained, metformin significantly increased cell proliferation, colony formation, migration, and inhibitory effect in breast cancer cells when miR-506 expression was increased. In conclusion, miR-506 expression acts as a tumor suppressor in breast cancer cells and its enhancing effect of metformin has created preliminary data for future *in vivo* studies. The role of miR-506 and metformin combination in suppressing cell viability and triggering cell death will continue to be examined through its effect on intracellular signaling pathways.