ÖZET

Dede, Z.S. (2026). Statine Karşı Dirençli Meme Kanseri Hücrelerinde Endoplazmik Retikulum Stresi ve İnflamasyonun İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya (Eczacılık) ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz (HMGCR) enzimini inhibe ederek mevalonat yolunu baskılayan ve hiperkolesterolemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Mevalonat yolunun ve izoprenoid sentezinin baskılanması, kanser hücrelerinde çoğalma, sağkalım ve göç gibi süreçlerde kritik rol oynayan proteinlerin işlevinin bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle, statinlerin potansiyel antikanser ajanlar olarak değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Ancak, kanser hücrelerinin uzun süreli statin maruziyetine adaptasyon geliştirerek direnç kazanması, bu yaklaşımın etkinliğini sınırlayabilir. Bu çalışmada, atorvastatin ve rosuvastatine dirençli meme kanseri hücrelerinde endoplazmik retikulum (ER) stresi, inflamasyon ve çoklu ilaç direnciyle ilişkili moleküler değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında, östrojen reseptör pozitif MCF-7 ve üçlü negatif MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri uzun süreli atorvastatin veya rosuvastatin maruziyetine bırakılarak dirençli hücre hatları oluşturuldu. Direnç gelişimi hücre canlılığı, IC_{50} değerleri, morfoloji ve *HMGCR* mRNA düzeyleriyle değerlendirildi. ATP bağlayan kaset (ABC) taşıyıcı alt ailesi G2 (ABCG2), ER stresi ve inflamasyonla ilişkili belirteçler ters transkripsiyon gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), Western blot ve immünofloresan yöntemleriyle incelendi.

Bu çalışma bulgularına göre, dirençli hücrelerde statin IC_{50} değerleri ve *HMGCR* mRNA düzeyleri arttı; hücreler apoptotik morfolojiden uzaklaşarak sağlıklı ve konfluent bir görünüm kazandı. Bununla birlikte, ABCG2 mRNA ve protein düzeyleri MCF-7 dirençli hücrelerinde artarken MDA-MB-231 hücrelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Dirençli MCF-7 hücrelerinde vinblastine, MDA-MB-231 hücrelerinde ise doksorubisine karşı hücre hattına özgü duyarlılığın azaldığı saptandı. ER stres ilişkili belirteçlerle ilgili sonuçlara göre, GRP78 artışı gözlenirken PERK/eIF2α/CHOP yolunun proapoptotik yönde baskın olarak aktive olmadığı belirlendi. ATF6 ve XBP1 yanıtları hücre hattına ve statin türüne göre farklılık gösterdiği saptandı. Diğer yandan, belirgin ve tutarlı bir kanonik NF-κB aktivasyonu saptanmazken, *IL-6* mRNA düzeyi MCF-7 dirençli hücrelerinde artış, MDA-MB-231 dirençli hücrelerinde ise bir azalma gözlendi.

Sonuç olarak, uzun süreli statin maruziyeti meme kanseri hücrelerinde metabolik, stres ilişkili, inflamatuvar ve ilaç direnciyle bağlantılı mekanizmaların yeniden düzenlenmesine yol açtı. Bulgular, statin direncinin meme kanseri alt tipine ve kullanılan statine bağlı, çok bileşenli bir adaptif süreç olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Statin direnci, meme kanseri, çoklu ilaç direnci, endoplazmik retikulum stresi, inflamasyon