



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİM DALI



**ATORVASTATİN VE İRİNOTEKAN'IN MEME
KANSERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

HUSAM ALDAIN MHMOOD SABRY SABRY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR

2024



T.C.
KIRSEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ ve GENETİK
ANABİLİM DALI



**ATORVASTATİN VE İRİNOTEKAN'IN MEME
KANSERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

HUSAM ALDAIN MHMOOD SABRY SABRY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. SERAP YALÇIN AZARKAN

KIRŞEHİR

2024

YÜKSEK LİSANS TEZ ONAYI

Bu Yüksek Lisans Tezi 19/04/2024 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından Değerlendirilmiş ve Oy Birliği / Oy Çokluğu ile Kabul Edilmiştir.

Prof.Dr.Serap YALÇIN AZARKAN (Danışman)

Doç. Dr. Nevin ÇANKAYA (Jüri)

Dr.Öğr.Üyesi Sevinç AKÇAY (Jüri)

Bu Tez Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında hazırlanmış ve onaylanmıştır.

Tez No:

Prof. Dr. Rüştü HATİPOĞLU
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, tablo ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değeriklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 19/04/2024

Öğrenci

HUSAM ALDAİN MHMOOD SABRY SABRY

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No

İÇİNDEKİLER DİZİNİ	II
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
1.1.Statinler.....	1
1.2.İlk ilaç Atorvastatin.....	4
1.3.Statinler Ve Klinik Kullanım.....	6
1.4.Statinin Yan Etkileri	8
1.5.Kanser Ve Atorvastatinler	10
1.6.Atorvastatin (Kimyasal Formül, Ortak Kullanımı Ve Etki Mekanizması).....	12
1.7.Kanser Ve Tedavileri.....	15
1.8. Meme Kanseri	18
1.9.Meme Kanseri Tedavisi	21
1.9.1.Cerrahi yöntem.....	21
1.9.2.Radyoterapi.....	22
1.9.3.Kemoterapi	23
1.10. İrinotekan.....	24
1.11.Amaç.....	22
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	23
2.1.İlaçlarla ilgili genel çalışmalar	23
3. MATERYAL VE METOT	27
3.1. Materyal.....	27
3.1.1.Hücre Hatları	27
3.1.2.Kimyasal ve Reaktifler	27
3.1.3.Makine ve Teçhizat	29
3.2.Metod	30
3.2.1.Hücre Kültürü.....	30
3.2.1.1.MDA-MB-231 Hücre Hattının İki Boyutlu Olarak Geliştirilmesi.....	30

3.2.1.2.Hücrelerin Pasajlanması	30
3.2.1.3.Tripan Mavisi ile Hücre Sayımı	32
3.2.2.Hücre Motilitesinin Tespit Edilmesi.....	33
3.2.2.1.MDA-MB-231 Hücre Hattı Motilite Testi	33
3.2.3.MDA-MB-231 Hücre Hattı İnvazyon Testi	34
3.2.4.MDA-MB-231 Hücre Hattı Sitotoksisite Analizi.....	35
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
6. KAYNAKÇA	51
ÖZGEÇMİŞ.....	63

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisansa başlamamda ve yüksek lisans ders sürecinde kendisini tanıdığım günden bu yana gösterdiği sakin ve sabırlı hali ile her zaman bana örnek olmasının yanı sıra bir bilim insanının nasıl çalışması gerektiğini kendisinden öğrendiğim değerli danışmanım Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN'a büyük bir içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimi, aileme ithaf ederim.

Nisan, 2024

HUSAM ALDAİN MHMOOD SABRY SABRY

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ATORVASTATİN VE İRİNOTEKAN'IN MEME KANSERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Husam Aldan Mhmood Sabry SABRY

KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

Danışman: Prof. Dr. Prof.Dr.Serap YALÇIN AZARKAN
Yıl: 2024 Sayfa: 63
Jüri: Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN
Doç. Dr. Nevin ÇANKAYA
Dr. Öğr. Üyesi Sevinç AKÇAY

Statinler, keşfedilen ilk kolesterol düşürücü ajanlardır. Kolesterol kan düzeylerini önemli ölçüde düşürme yetenekleri nedeniyle, uluslararası kılavuzlar statinleri hiperkolesterolemi için birinci basamak tedavi olarak kabul etmektedir. Statinler, kolesterol ve metabolitlerinin sentezini inhibe ederek çeşitli kanser türlerinde antiproliferatif etkiler göstermiştir. Bir dizi gözlemsel çalışma, statin kullanıcılarında kanser başlangıcında bir risk azalması veya kanser sonuçlarında iyileşme olduğunu bildirmiştir. Farklı kanser türleri üzerinde gerçekleştirilen birçok in vitro ve in vivo çalışma, statinlerin kanser hücresi proliferasyonunu ve metastazı inhibe ettiği moleküler mekanizmaların altını çizmiştir. Bu mekanizmalar, statinlerin kanser tedavisi ve önlenmesinde kullanılmasının temeli olarak kabul edildi. Statinlerin antiproliferatif etkileri, hem mevalonat yolunun inhibisyonunun hem de pleiotropik etkilerinin, yani antioksidan, antiinflamatuvar ve immün modülatör özelliklerinin bir sonucudur ve hastanın sağkalımı ve kanser nüksü üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu çalışmada, Atorvastatin ve İrinotekan'ın ayrı ayrı ve birlikte, MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik ve metastatik etkisi araştırılmıştır. Ayrıca çalışmada Bcl-2, Akt-1 ve BAD proteinleri ile moleküler kenetleme analizleri yapılarak çalışma sonuçları teorik olarak desteklenmiştir. Çalışma sonuçları bir ön çalışma niteliğinde olup ileriki çalışmalarda moleküler mekanizmaları çalışılacak ve yeni tedavi metodlarının keşfi yapılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Atorvastatin, İrinotekan, Toksikite, Moleküler kenetleme

ABSTRACT

MSc THESIS

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF ATORVASTATIN AND IRINOTECAN ON BREAST CANCER

Husam Aldam Mhmood Sabry SABRY

**KIRŞEHİR AHI EVRAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS**

Supervisor: Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN

Year: 2024 Pages: 63

Juries: Prof. Dr. Serap YALÇIN AZARKAN

Assoc. Prof. Dr. Nevin ÇANKAYA

Assist. Prof. Dr. Sevinç AKÇAY

Statins were the first cholesterol-lowering agents discovered. Because of their ability to significantly lower cholesterol blood levels, international guidelines recognize statins as first-line treatment for hypercholesterolemia. Statins have demonstrated antiproliferative effects in various types of cancer by inhibiting the synthesis of cholesterol and its metabolites. A number of observational studies have reported a reduced risk of cancer onset or improved cancer outcomes in statin users. Many in vitro and in vivo studies on different types of cancer have highlighted the molecular mechanisms by which statins inhibit cancer cell proliferation and metastasis. These mechanisms have been considered the basis for the use of statins in cancer treatment and prevention. The antiproliferative effects of statins are a result of both the inhibition of the mevalonate pathway and their pleiotropic effects, that is, their antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties, and have a major impact on patient survival and cancer recurrence. In this study, the cytotoxic and metastatic effects of Atorvastatin and Irinotecan, separately and together, on MDA-MB-231 breast cancer cells were investigated. In addition, the study results were theoretically supported by molecular docking analyzes with Bcl-2, Akt-1 and BAD proteins. The study results are a preliminary study, and in future studies, molecular mechanisms will be studied and new treatment methods will be discovered.

Keywords: Cancer, Atorvastatin, Irinotecan, Toxicity , Molecular Docking

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 3.1. Kimyasal ve Reaktifler.....	27
Tablo 3.2. Makine ve Teçhizat.....	29
Tablo 4.3. Protein ligand kompleksine serbest ikinci ligandın bağlanma enerjisi ve ligandın tekli bağlanma enerjisinin karşılaştırılması.....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1.Kolestrol Biyosentez yolağı.....	2
Şekil 1.2. Lovastatin 'in 2D ve 3D yapısı	5
Şekil 1.3. Simvastatin 'in 2D ve 3D yapısı.....	6
Şekil 1.4. Kanser hücresinde hücre içi sinyal ağları.....	9
Şekil 1.5. Kanser tedavileri.....	9
Şekil 1.6 . Atorvastatinin 2D yapısı	11
Şekil 1.7 . Atorvastatinin 3D yapısı	11
Şekil 1.8. Statinlerin etki mekanizması	12
Şekil 1.9. Meme kanseri türleri	16
Şekil 1.10. a) İrinotekan 2 boyutlu yapısı. b) İrinotekan 3 boyutlu yapısı	21
Şekil 3.1. MDA-MB-231 Hücrelerin İki Boyutlu Geliştirilmesi.....	30
Şekil 3.2.Thoma lamı.....	32
Şekil 4.1. MDA-MB-231 Hücre hattı.....	37
Şekil 4.2. XTT Testinde 24, 48 ve 72 saat boyunca Atorvastatin ve İrinotekan ile Tedavi Edildikten Sonra MDA-MB-231 Hücre Ölümünün Yüzdesi.....	38
Şekil 4.3. Çeşitli Tedavi Konsantrasyonlarında Hücre Ölümü Yüzdesi.....	38
Şekil 4.4. MDA-MB-231 hücre hatlarında Motilite Testi (A.24.saat, B.48.saat,C. 72.saat)...	40
Şekil 4.5. MDA-MB-231 hücre hattında Motilite Testi (A) irinotekan (B) Atorvastatin uygulaması (48 saat)	41
Şekil 4.6. MDA-MB-231 hücre hattında Motilite Testi (A) 48. ve (B) 72.saat Atorvastatin +İrinotekan uygulaması	42
Şekil 4.7. Kontrol MDA-MB-231 hücre hatlarında invazyon testi (A. 48.saat; B. 72.saat) ..	43
Şekil 4.8. MDA-MB-231 hücre hatlarında invazyon testi (A. İrinotekan ; B: Atorvastatin; C: İrinotekan +Atorvastatin) (48.saat)	44
Şekil 4.9. Atorvastatin bağlı BCL-2 proteini ile İrinotekan ilacının etkileşimi (Enerji değeri : - 9.3 kcal/mol)	46
Şekil 4.10. Atorvastatin bağlı AKT-1 proteini ile irinotekan ilacının etkileşimi(Enerji değeri: - 11.3 kcal/mol).....	47
Şekil 4.11. Atorvastatin bağlı BAD proteini ile irinotekan ilacının etkileşimi (Enerji değeri: - 8.3 kcal/mol).....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
ATV/AVT/	Atorvastatin
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
HMGCR	3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL-C	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
TC	Toplam kolesterol
TG	Trigliseritler
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
CAD	Katalaz
GSH	Glutasyon
GPx	Glutasyon peroksidaz
MDA	Malondialdehit

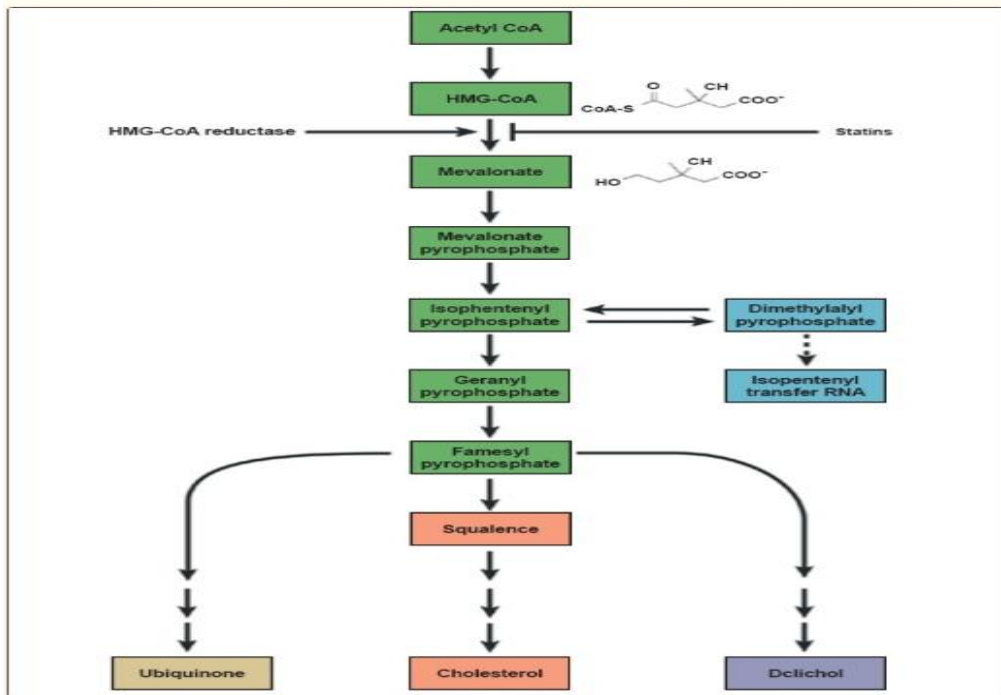
1. GİRİŞ

1.1. Statinler

19. yüzyılın tıp ve patoloji alanında önde gelen liderlerinden biri olan Alman patolog Virchow (1821 – 1902), miyokard enfarktüsünden ölen hastaların arter duvarlarının sıklıkla kalınlaşmış ve düzensiz, sarımsı yağlı madde ile tıkanmış damar hastalığından öldüklerini belirlemiştir. Bu patolojik duruma Yunanca yulaf lapası anlamına gelen aterom adı verilmiş ve daha sonra kolesterol olarak tanımlanmıştır. 1913'te Anitschkow ve Chaladow, tavşanlara kolesterol verilmesinin, insanda görülene benzer şekilde ateromatöz hastalığına yol açtığını göstermişlerdir. Ancak o zamanlar bilim dünyası kolesterol ile koroner kalp hastalığı (KKH) arasında herhangi bir nedensel bağlantı olduğuna ikna olmamıştı çünkü bu hastalığa sahip hastaların çoğunda plazma kolesterol düzeyleri genel nüfus ortalamasından çok da farklı değildi (Steinberg ve diğ., 1999; Kannel, 1995). Dawber liderliğindeki Framingham çalışması, 1950'lerde kan kolesterolü ile diğer potansiyel risk faktörleri ve koroner hastalıktan ölüm arasındaki ilişkiyi ileriye dönük olarak incelemek amacıyla başlatıldı. Bu çalışma, yüksek plazma kolesterolü ile KKH mortalitesi arasında giderek daha güçlü bir ilişki kurmuştur ve popülasyona dayalı diğer birçok çalışma tarafından da doğrulanmıştır. 1950'lerde başlatılan Yedi Ülke Araştırması, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hem yüksek plazma kolesterolüne hem de yüksek KKH ölüm oranlarına sahip olduğunu gösterdi. Buna karşılık, plazma kolesterolü ve KKH mortalitesi Güney Avrupa'da önemli ölçüde daha düşüktü, hatta Japonya'da daha da düşük olduğu gösterildi (Keys ve ark., 1984). Daha sonraki araştırmalar, KKH mortalitesi ile ilişkinin temel olarak düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile olduğunu ortaya çıkardı. Daha sonraki çalışmalar, LDL kolesterolün toplam kolesterolün yaklaşık %70'ini oluşturduğunu ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün KKH mortalitesi ile ters orantılı olduğunu gösterdi. Yukarıdaki bulgular, yüksek toplam veya daha doğrusu LDL kolesterolün koroner hastalıkla nedensel olarak ilişkili olduğunu ve bunu azaltmanın miyokard enfarktüsü ve diğer koroner olay riskini azaltacağını öne süren "Lipid Hipotezine" yol açmaktadır. Bu hipotez, kolesterolü düşürmenin herhangi bir klinik fayda sağladığına dair açık kanıtların bulunmaması nedeniyle uzun yıllar tartışmalı kaldı.

Statinlerin (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) keşfinden önce, bir dizi beslenme temelli çalışma ve birkaç ilaç çalışması, KKH olan ve olmayan hastalarda bir azalma olduğunu bildirmişti. Hiçbir çalışma yeterince ilgi çekici değildi ancak bir araya getirildiğinde, kolesterolü düşürmenin KKH riskini azalttığına dair bir eğilim olduğunu gösterdi (Endo ve ark., 1976). Bu çalışmalara ve Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) Koroner Temel Önleme Çalışmasına (ABD) dayanarak, 1984'te toplanan NIH Uzlaşma Konferansı, yüksek LDL kolesterolünün diyet ve ilaçlarla düşürülmesinin KKH riskini azaltacağı sonucuna varıldı (Endo ve ark., 1977). NIH (ABD), Konsensüs Konferansının bulgularını kabul etmiş ve ertesi yıl, hiperkolesteroleminin tedavisinin önemi konusunda eğitmek için büyük bir program başlatmıştır.

Çoğu memeli hücresi kolesterol üretebilir. Kolesterol biyosentezi, 30'dan fazla enzimi içeren karmaşık bir süreçtir. Biyosentetik yolun ayrıntıları 1950'li ve 1960'lı yıllarda birçok kurumda incelenmiştir. Kolesterolün düşürülmesinin KKH riskini azaltacağı umuduyla, [Şekil 1]'deki basitleştirilmiş yol, plazma kolesterol konsantrasyonlarını azaltacak ilaç arayışında doğal bir hedefdir. Yolağın geç bir basamağını inhibe eden Triparanol, 1960'lı yılların ortalarında klinik kullanıma sunuldu ancak kısa bir süre sonra katarakt gelişimi ve çeşitli kutanöz yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmiştir (Tsuji ve ark., 1979).



Şekil1.1. Kolestrol biyosentez yolağı (Hajar ve ark., 2011).

HMG-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA), kolesterol biyosentetik yolunda hız sınırlayıcı enzimdir ve plazma kolesterol konsantrasyonlarını azaltacak ilaç araştırmalarında çekici bir hedefdir.

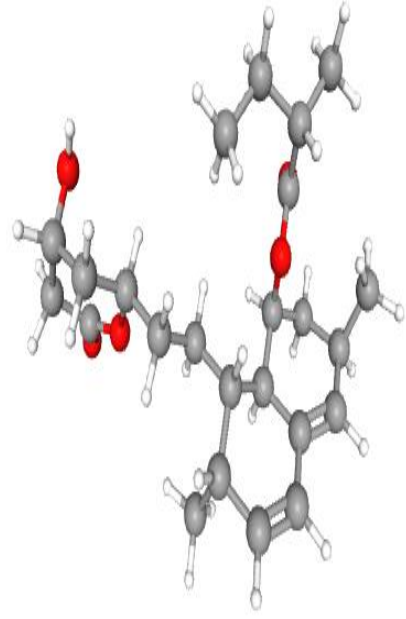
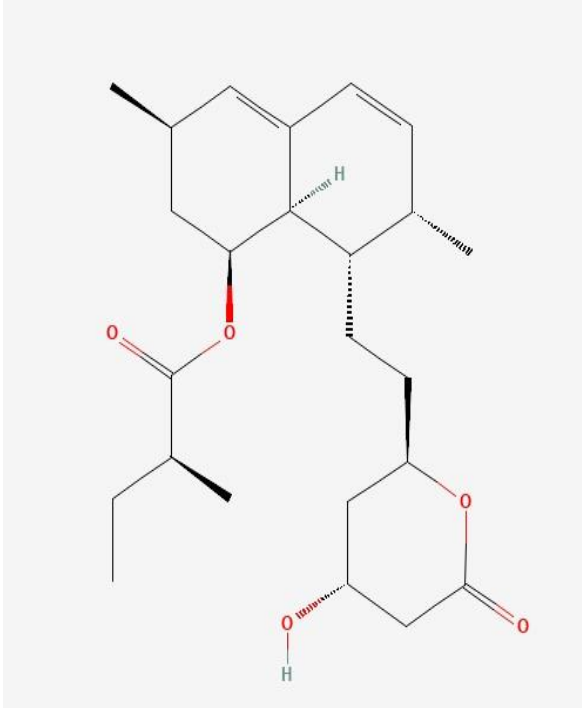
1970'lerde Japon mikrobiyolog Akira Endo, antimikrobiyal ajan arayışı sırasında ilk olarak *Penicillium citrinum*'un fermantasyon sıvısında ML236B (kompaktin) HMG-CoA redüktaz üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip doğal ürünler keşfetti (Endo ve ark., 1976; Endo ve ark.,1977). Hiçbir HMG-CoA redüktaz inhibitörünün yararlı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmemesine rağmen, kolesterol biyosentez yolundaki hız sınırlayıcı adımı inhibe eden bir maddenin yararlı lipit düşürücü özelliklere sahip olabileceği olasılığı, Endo ve ark. tarafından hızla takdir edildi. Tavşan, maymun ve köpekte kompaktinin plazma kolesterolünü düşürdüğu gösterilmiştir(Tsujita ve ark., 1976). Kompaktin bileşiminin prototipi Sankyo tarafından geliştirildi ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemili hastaların plazmasındaki toplam ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını azaltmada oldukça etkili olduğu gösterildi (Mabuchi ve ark., 1981; 1983). 1978'de Merck Research'ten Alberts, Chen ve ark. Laboratuvarlar, *Aspergillus terreus*'un fermantasyon sıvısında güçlü bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü bulmuştur (Alberts ve ark., 1980). Keşiflerine mevinoLin adını verdiler ve daha sonra resmi olarak lovastatin adını verdiler.

1.2.İlk İlaç Lovastatin

Merck, 1980 yılında sağlıklı gönüllüler üzerinde lovastatin ile ilgili klinik denemelere başlamıştır. Lovastatinin, sağlıklı gönüllülerde LDL kolesterolü düşürmede belirgin bir yan etki olmaksızın çarpıcı derecede etkili olduğu gösterilmiştir (Toberts ve ark., 1982; 1982) Bununla birlikte, kompaktin ile ilgili klinik denemeler, kullanımıyla ilgili endişeler ciddi hayvan toksisitesi nedeniyle durduruldu. Kompaktin ve lovastatin yakın yapısal benzerliğe sahiptir; bu nedenle Merck, lovastatin ile yapılan klinik deneyleri askıya aldı ve ek hayvan güvenliği çalışmaları başlatmıştır. Lovastatinin geleceği belirsizdi. Ancak 1982'de küçük ölçekli klinik araştırmalar için, mevcut tedaviye dirençli şiddetli heterozigot ailesel hiperkolesterolemili (FH) seçilmiş küçük hasta gruplarında etkisini test etmek amacıyla tekrar lovastatin denendi. Araştırmacılar, çok az yan etkiyle birlikte, LDL kolesterolünde dramatik düşüşler buldular (Bilheimer ve ark., 1983; Illingworth ve ark., 1984). Daha sonra Londra'da Thompson, lovastatinin, heterozigot FH'li hastalarda aferezin hipolipidemik etkisini önemli ölçüde arttırdığını bulmuştur(Thompson ve ark., 1986).

1984'te, randomize, çift kör Faz IIb plasebo kontrollü çalışmalarda, lovastatinin heterozigot FH (Havel ve ark., 1987) ve KKH ve ailesel olmayan hiperkolesterolemili (Lovastin ve ark., 1986) hastalarda sağlıklı gönüllülerde olduğu kadar etkili olduğu bulundu (Tobert ve ark., 1982). Bu etkiler, lovastatinin LDL kolesterolünde, kontrol ajanları olan kolestiramin ve probukolden (Lovastin ve ark., 1988;1990) çok daha fazla azalma sağladığı ve çok az yan etki gösterdiği daha büyük Faz III çalışmalarda doğrulanmıştır.

Lovastatin, apolipoprotein-B içeren lipoproteinlerde, özellikle LDL kolesterolünde ve daha az ölçüde plazma trigliseridlerinde önemli bir azalmaya ve HDL kolesterolünde küçük bir artışa neden olmuştur. Gözlemlenen tolerabilite mükemmel olmaya devam etti ve çok az sayıda hasta yan etkilerden dolayı tedaviyi bıraktı. Kasım 1986'da Merck, lovastatinin düzenleyici onayı için başvurdu ve ABD FDA danışma paneli oybirliğiyle ilacın onaylanması yönünde oy kullandı ve onay 1987'de verildi. Lovastatin reçeteye kullanıma sunulduğunda, doktorlar ilk kez plazma kolesterolünde büyük düşüşler elde edebildiler. Önerilen günlük 80 mg'lık maksimum dozda lovastatin, LDL kolesterolünde ortalama %40'lık bir azalmaya yol açtı;(Lovastin ve ark., 1988;1990) o dönemde mevcut tedavilerin herhangi biriyle elde edilebilecek olandan çok daha büyük bir azalma. İlaç çok az yan etki yarattı ve günde bir veya iki dozda verildiğinde hastaların alması kolay oldu. Lovastatin, hiperkolesteroleminin tedavisinde devrim yaratmaya devam etti ve başlangıçta 1 milyar ABD dolarının üzerinde yıllık satış zirvesine ulaştı. Statinler 2009 yılında dünya çapında 35,3 milyar dolar gelir elde etti. Böylece lovastatin, tıp camiasının başlangıçtaki şüphelerine rağmen bir başarı öyküsü haline geldi.



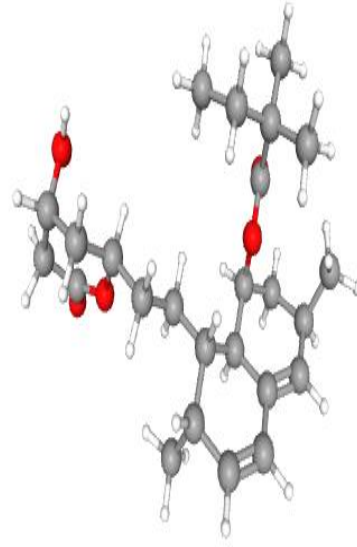
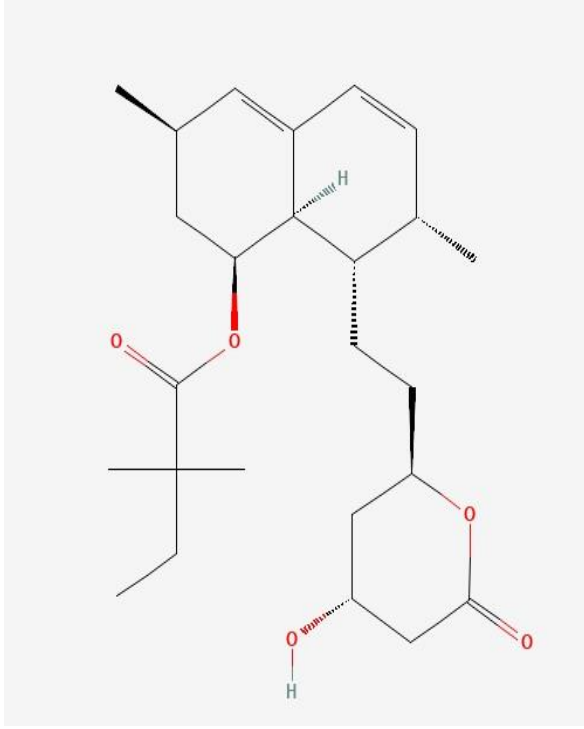
Şekil 1.2. Lovastatin 'in 2D ve 3D yapısı(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

1.3. Statinler ve Klinik Kullanım

Lovastatinin 1987'de ticari olarak piyasaya sürülmesinden önce lipid düşürücü diyet değişiklikleri, kolestimamin ve kolestipol gibi safra asidi tutucuları, nikotinic asit, fibratlar ve probukol ile sınırlıydı. Bununla birlikte, bu tedavilerin etkinliği veya tolere edilebilirliği veya her ikisi de sınırlıdır. Hastalar için kabul edilebilir diyet değişiklikleri toplam ve LDL kolesterolde yalnızca küçük değişiklikler yarattı (Tang ve ark., 1998).

Öte yandan, geliştirilen ilk statin olan lovastatin, LDL kolesterolünde ortalama olarak anlamlı bir düşüş sağladı, çok az yan etki gösterdi ve hastalar için günde yalnızca bir veya iki doz dozajı gerektirmesi nedeniyle alımı kolaydı. Bu nedenlerden dolayı lovastatin hastalar tarafından hızla kabul gördü.

Simvastatin klinikte kullanılan ikinci statindir. Ek bir yan zincir metil grubu bakımından lovastatinden farklı olan simvastatin, 1988 yılında İsveç'te ve ardından dünya çapında pazarlanmak üzere onaylandı. Bunu 1991'de Pravastatin, 1994'te fluvastatin, 1997'de atorvastatin, 1998'de serivastatin (daha fazlası aşağıda) ve 2003'te rosuvastatin takip etti.



Şekil 1.3. Simvastatin 'in 2D ve 3D yapısı(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Lovastatin bir fermantasyon ürünüdür. Simvastatin, lovastatinin yarı sentetik bir türevidir ve pravastatin, biyotransformasyon yoluyla doğal ürün kompaktinden türetilir. Diğer tüm HMG-CoA redüktaz inhibitörleri tamamen sentetik ürünlerdir. Farklı statinlerin önerilen maksimum dozuyla LDL kolesterolünde elde edilebilecek ortalama azalma %35 ile %55 arasında değişmektedir.

Günümüzde çeşitli sayıda statin bulunmaktadır. Bunlar: Atorvastatin (lipitor, ator, tarden, kolestor, sapphire vb), Fluvastatin (lescol), Lovastatin (lovakor), Pravastatin (pravachol), Simvastatin (zocor, zovatin, lipovas, simvakol vb), Rosuvastatin (crestor vb), Pitavastatin (alipza)dır.

1.4.Statinin Yan Etkileri

Hayvanlarda, statinler yüksek dozlarda önemli toksisiteye neden olur: hepatik transaminazlarda artış, karaciğerde atipik fokal hiperplazi, sıçanın ön midesinde (insanda bulunmayan bir organ) skuamöz epitelyal hiperplazi, katarakt, merkezi sinir sisteminde vasküler lezyonlar. CNS), iskelet kası toksisitesi, testis dejenerasyonu ve her ne kadar statinler açıkça genotoksik olmasa da karaciğer ve diğer bölgelerdeki tümörler (detaylar statinlerin ürün sirkülerlerinde bulunabilir). Neyse ki, nadir görülen miyopati vakaları ve hepatik transaminazlarda belirgin ancak asemptomatik artışlar dışında,

hayvanlarda bulunan olumsuz etkilerin hiçbiri insandaki terapötik dozlarda ortaya çıkmamaktadır. Statinlerin güvenliğinin belirlenmesi, uzun süreli geniş klinik araştırmalarda ve daha kısa süreli uzmanlaşmış çalışmalarda önemli çaba gerektirdi. Simvastatin, pravastatin ve lovastatin ile ilgili beş yıllık çalışmalar yayınlanmıştır. Fluvastatin ile dört yıllık daha küçük bir çalışma da rapor edilmiştir, atorvastatin ile yakın zamanda yapılan ve 3,3 yıllık takip süresi olan büyük bir çalışma da rapor edilmiştir (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Pedersen ve ark., 1996; Heart Protection Study Collaborative Group , 2002; Shepherd ve ark., 1995; Sacks ve ark., 1996; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group , 1998; Down ve ark., 1998; Serruys ve ark., 2002; Sever ve ark., 2003) .

Hayvan toksikolojisi çalışmalarında kataraktın gözlemlenmesi özellikle endişe vericiydi. Lovastatin ve simvastatin ilk kez pazarlandığında, olası mercek bulanıklıklarını erken bir aşamada tespit etmek için yarı lamba muayenesi gerekiyordu. Göreceli olarak küçük hasta popülasyonlarında özel tekniklerin (Chylack ve ark., 1993; Schmidt ve ark., 1994; Harris ve ark., 1995) ya da büyük popülasyonlarda rutin yarı lamba muayenesinin (Laties ve ark., 1991) kullanıldığı birçok çalışma, lens opasitelerinin aktif ve plasebo gruplarında benzer sıklıkta meydana geldiğini gösterdi. Ancak 2010 yılında British Medical Journal, statinlerin katarakt ve böbrek riskini artırabileceğine dair bir çalışma yayınladı. Araştırmacılar, statin alan her 10.000 kişide yaklaşık 271 daha az kalp hastalığı vakası, 8 daha az özofagus kanseri vakası, 307 ilave katarakt hastası, 23 ilave akut böbrek yetmezliği hastası ve 74 ilave karaciğer fonksiyon bozukluğu vakası olduğunu tahmin ediyor (Hippisley-Cox ve ark., 2010).

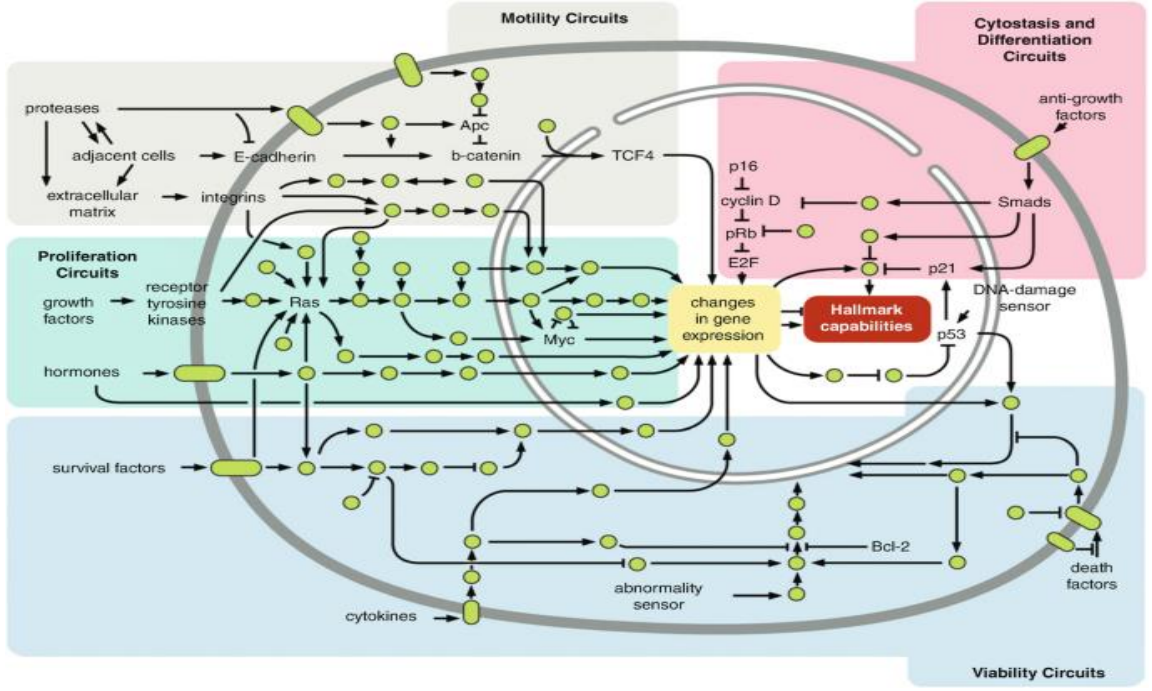
Belirli herhangi bir bölgede kanser riskinde herhangi bir artış olduğuna dair iyi bir kanıt bulunamamıştır (La Rosa ve ark., 1999). İskandinavya Simvastatin Hayatta Kalma Çalışmasında (4S), orijinal olarak simvastatin tedavisine randomize edilen hastalar arasında daha az kansere doğru bir eğilim vardı (Pedersen ve ark., 2000) yedi yıl sonra (çalışmanın bitiminden sonra ilave iki yıl). Araştırmacılar statinler ile kanser arasında bir bağlantı bulamadılar; kanser riskinde ne artış ne de azalma. 3 Mart 2012'de FDA, statinlerin etiketlerindeki güvenlik bilgilerinde değişiklik yaptığını duyurdu: Yüksek kan şekeri seviyelerinde ve tip 2 diyabet tanısı alma riskinde küçük bir artış var. Buna ek olarak, statin etiketleri artık ilaçları alan bazı hastaların yaşadığı hafıza kaybı ve kafa karışıklığı gibi belirli bilişsel etkilere ilişkin raporları da yansıtacak. Duyuruda riskin "küçük" olduğu ve bu ilaçların kullanımını maddi olarak etkilememesi gerektiği

belirtilirdi. Diyabet riskinin yalnızca simvastatin (Zocor), atorvastatin (Lipitor) ve rosuvastatin (crestor) gibi daha güçlü statinlerle ve özellikle daha yüksek dozlarda gerçek olduğu görölmektedir. FDA'nın güvenlik bilgilerindeki en son değişikliği, statin alan hastaların artık karaciğer enzimlerinin rutin periyodik takibine ihtiyaç duymamasıdır. FDA, statinlerle ciddi karaciğer hasarının bireysel hastalarda nadir ve öngörülemez olduğu ve karaciğer enzimlerinin rutin periyodik izlemesinin bu nadir yan etkinin tespit edilmesinde veya önlenmesinde etkili olmadığı sonucuna varmıştır.

1.5.Kanser ve Atorvastatinler

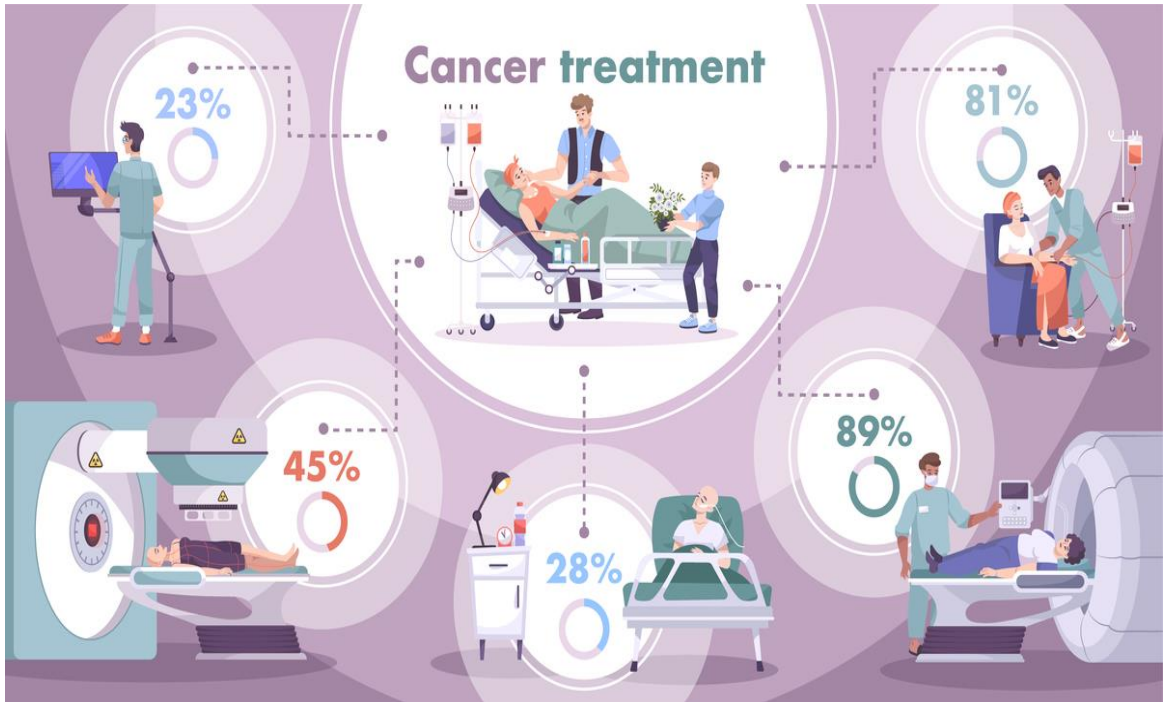
Kanser, hücre büyümesi ve bölünmesinden sorumlu yollardaki bir bozukluktan kaynaklanan çok hücreli bir hastalıktır (Chafer ve ark., 2011). "Dünya Kanser Kaydı" (World Cancer Registry) tarafından yayınlanan verilere göre, 2020 yılında 10,0 milyonu ilişkili ölüm olmak üzere 19,3 milyon yeni kanser vakası teşhis edildi. Bunlar arasında kadın meme ve akciğer kanseri (%18) en sık görülen kanserler arasında yer aldı. Konu büyük önem taşıdığından, konuyla mücadele için etkili tarama ve tanı yöntemlerinin yanı sıra etkili tedavi stratejilerinin de uygulanması gerekmektedir (Smith ve ark., 2019; Smith ve ark., 2020). Kanser etiyolojisine bakıldığında kanserin ortaya çıkmasında ve gelişmesinde hem genler hem de çevresel faktörler tanımlanmıştır. Çevresel faktörler bazen belirli mutasyonlara neden olarak hastalığın yaygınlığını ve ilerlemesini etkilemektedir; örneğin belirli virüs türleri, bilinen DNA dizilerini mutasyona uğratma potansiyeline sahiptir (Hausman ve ark., 2019; Sun ve ark., 2021).

Genler ayrıca hücre proliferasyonu, metastaz gücü, terapötik yanıtlar ve genel prognoz gibi kanserin diğer ölçülebilir özelliklerine de müdahale eder (Alizadeh ve ark., 2015; Kentis ve ark., 2020; Marusyk ve ark., 2012).



Şekil 1.4. Kanser hücresinde hücre içi sinyal ağları (Harvey ve ark., 2019)

Kanser tedavi açısından mevcut tedavi seçenekleri "cerrahi ve ameliyatsız" başlığı altında toplanmış olup bunlar arasında radyoterapi ve kemoterapi en çok uygulanan ameliyatsız yöntemlerdir. Ancak gen terapisi ve hipertermi önerilen diğer seçeneklerdir (Arruebo ve ark., 2011).



Şekil 1.5. Kanser tedavileri (<https://www.sriramakrishnahospital.com/blog/oncology/latest-advancements-in-cancer-treatment/>)

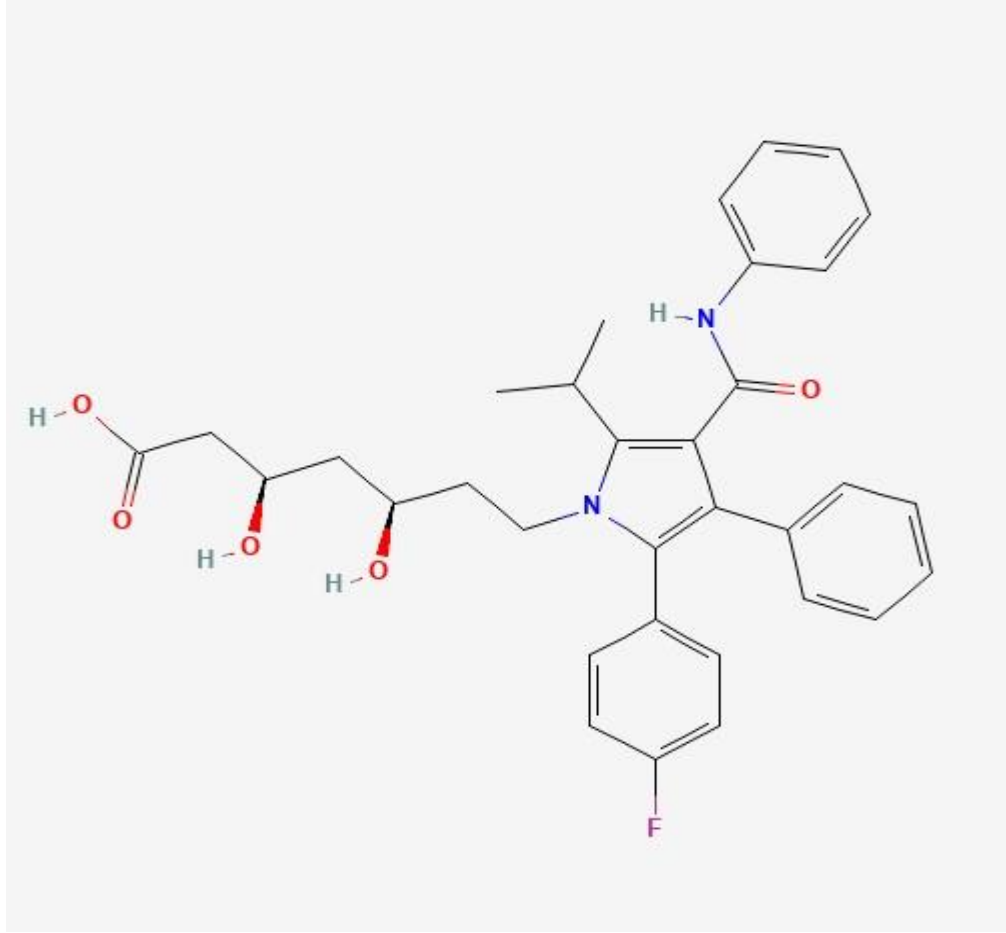
Kemoterapi veya radyoterapi planlanırken olası yan etkiler önem arz etmektedir. Ciddi çelişkili konulardan biri, miyokard, böbrekler, karaciğer ve safra sistemleri, kemik iliği, kaslar vb. dahil olmak üzere çok sayıda sağlıklı organ üzerindeki istenmeyen etkileridir(Liu ve ark., 2021). Bir diğer önemli zorluk ise öldürücü terapötik doza yetersiz yanıt verilmesidir(Ng ve ark., 2013; Selzer ve ark., 2013). Bu nedenle, bu istenmeyen etkileri değiştirmek için, kanser tedavisine yanıtı artıracak koruyucu ve duyarlılaştırıcı ajanlar belirlenmelidir (Asghari ve ark., 2019; Pouri ve ark., 2019; Shaghghi ve ark., 2021).

Statinlerin inflamatuvar yanıtı hafifletme, endotel fonksiyonunu iyileştirme, antioksidan, anti-trombotik ve anti-apoptotik etkilere sahip olma potansiyelini gösteren klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur (Reiss ve ark., 2009). Hiperkolesterolemili hastalarda statinler ateroskleroz gelişimini azaltmaktadırlar. Monosit aktivasyonunu inhibe ederler, metaloproteaz sentezini ve interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörleri (TNFa) ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinleri artırırlar (Ferro ve ark., 2000; Solheim ve ark., 2001).

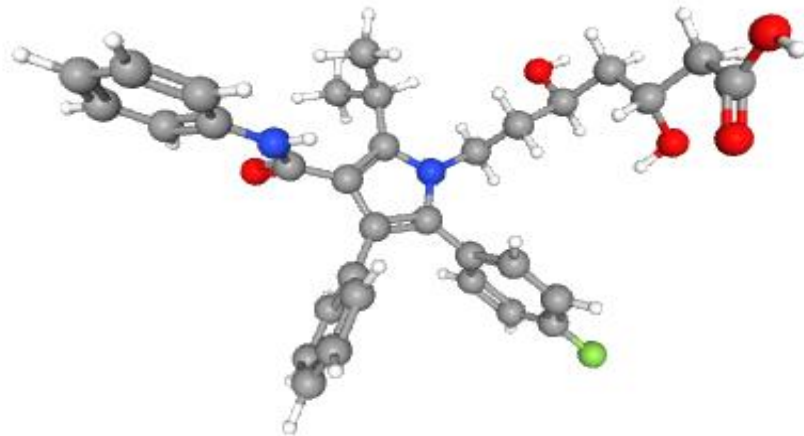
Farklı statin türleri arasında atorvastatinin radyasyona karşı koruyucu ve duyarlılaştırıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2010; Hosseinimehr ve ark., 2020; Beckwitt ve ark., 2018; Cai ve ark., 2014; Crevar ve ark., 2016; Davignon ve ark., 2004; Jaikumkao ve ark., 2016; Ramanjaneyulu ve ark., 2013; Yang ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2015). Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri de diğer statin türlerine göre daha güçlüdür. Birçok kanıt, atorvastatinin endojen ve eksojen serbest radikallerle baş etme yeteneğini desteklemektedir (Furberg ve ark., 1999). Böyle dikkate değer özellikler, atorvastatini sadece kemo ve radyo koruması açısından değil, aynı zamanda duyarlılaştırıcı olarak da kanser tedavisi için iyi bir aday haline getirmektedir (Profumo ve ark., 2014).

1.6. Atorvastatin (Kimyasal Formül, Ortak Kullanımı ve Etki Mekanizması)

Atorvastatin, 1981 yılında ilk sentetik statin olarak tasarlanmış ve kısa sürede LIPITOR adıyla piyasaya çıktı (Roth, 2002) . Atorvastatin, [R-(R*, R*)]-2-(4-florofenil)- β , 8-dihidroksi-5-(1-metiletıl)-3-fenil-4-[(fenilamino) karbonilin bir kalsiyum tuzudur]-1H-pirol-1-heptanoik asit ve ampirik formül (C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca·3H₂O (Şekil 1.6) .

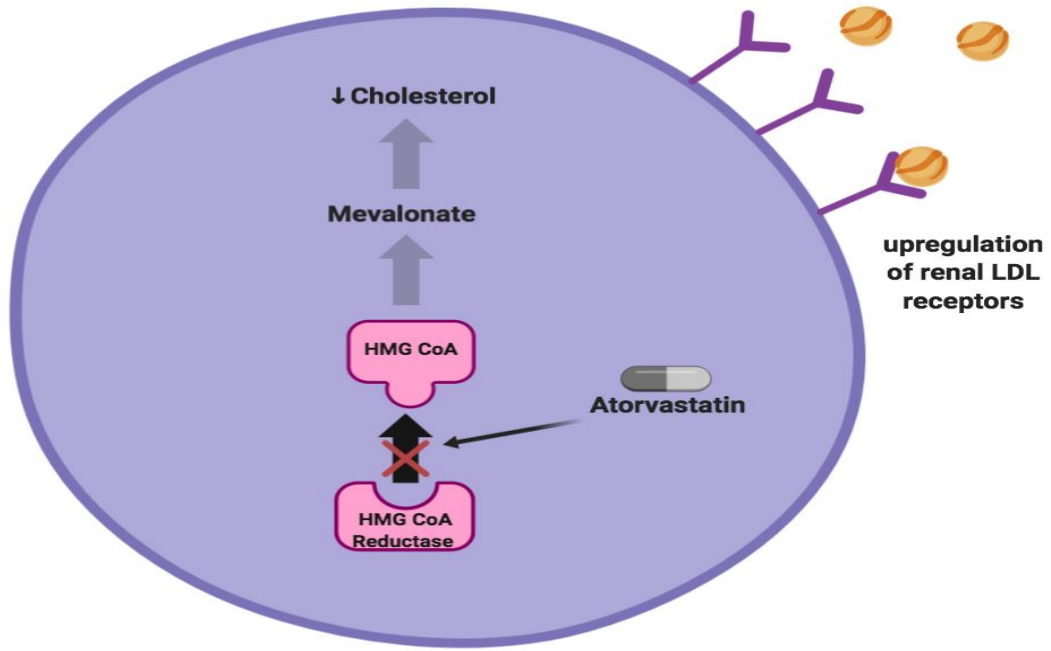


Şekil 1.6 . Atorvastatinin 2D yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)



Şekil 1.7 . Atorvastatinin 3D yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

HMG-CoA redüktazın lipofilik ve doku seçici inhibitörüdür. Oral uygulamadan sonra yüksek emilime sahiptir. Atorvastatin, karaciğer, dalak ve adrenaller üzerindeki etkileri yoluyla(van Leuven SI, 2005), sonunda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliseritlerde azalmaya ve yüksek yoğunluklu lipoproteinde (HDL) artışa yol açar (Kawahara ve ark., 2013;Kurogi ve diğ, 2013). Hepatik ve endotelial lipaz, VLDL'den LDL üretiminde oldukça yoğundur. LDL'nin çoğu, LDL reseptörlerine bağlanarak karaciğer tarafından kandan çıkarılır.



Şekil 1.8. Statinlerin etki mekanizması

(<https://ecampusontario.pressbooks.pub/healthdiseasetopics2019/chapter/6-2-atorvastatin/>)

1.7.Kanser ve Tedavileri

Kanser, anormal hücre büyümesi ve kontrolsüz çoğalmanın neden olduğu bir hastalıktır. Vücudun herhangi bir dokusunda ortaya çıkabilir ve zamanla diğer bölgelere yayılabilir. Kanser hem kötü huylu hem de iyi huylu tümörleri içerir (Hausman, 2019). Kanser dünya çapında önemli bir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 verilerine göre kanser, 9,6 milyon ölüm arasında ikinci sırada yer alıyor. Kanser farklı organlarda ve farklı sıklıkta ortaya çıkabilir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer, prostat, kolon, mide ve karaciğer kanseridir.

Kadınlarda meme, kolon, akciğer, rahim ağzı ve tiroid kanserleri şu anda en yaygın olanlardır. Birleşmiş Milletler sağlık kuruluşuna göre 2020 yılında 2,3 milyon kadından 685.000'i meme kanserinden öldü. Son beş yılda 7,8 milyon kişiye meme kanseri teşhisi konuldu ve bu da istatistiksel olarak kadınlarda en sık görülen kanser haline geldi (Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Örgütü, 2023). Kanser için risk faktörleri arasında sigara içmek, alkol tüketimi, beslenme alışkanlıkları, obezite, egzersiz eksikliği, genetik, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler yer alır. Kanser tedavisinde erken teşhis çok önemlidir. Kanser taraması ve düzenli kontroller kanserin erken tespit edilmesine ve tedavi seçeneklerinin genişletilmesine yardımcı olur. Kanser tedavisi, kanserin türüne, evresine ve hastanın genel durumuna göre farklı yöntemler gerektirebilir. Bunların altında; cerrahi işlemler, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi ve hormonal tedavi yer almaktadır. Tedavi yaklaşımı multidisipliner bir ekibin değerlendirmesiyle ve hastanın bireysel durumu dikkate alınarak belirlenir. Kanser araştırmaları ve tedavisi sürekli gelişen bir alandır. Yeni tedavi seçeneklerinin keşfi, hastanın hayatta kalmasını ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Mercadante ve ark., 2022).

Çoğu kanserin gelişiminde çevresel faktörler ve yaşam standartlarına ilişkin faktörler önemli rol oynamaktadır. Kanser patogenezi hem kalıtsal genetik anormalliklerle (%5-10) hem de eksojen ve endojen çevresel etkilerin neden olduğu edinilmiş genetik anormalliklerle (%90-95) ilişkilidir. Bu faktörlerin karmaşık etkileşimi belirli doku ve organları etkileyebilir ve kanser riskini artırabilir. Epidemiyolojik çalışmalar çevresel kimyasallara, fiziksel veya biyolojik ajanlara maruz kalmanın kanser riskini artırdığını göstermektedir. Örneğin bazı endüstriyel kimyasallar, radyasyon, asbest ve sigara dumanı gibi çevresel faktörler kanser riskinizi artırabilir. Maruz kalma dozu ve süresi ile bunların genetik veya edinilmiş konakçı faktörlerle olan karmaşık etkileşimlerinin, kanser gelişiminde önemli faktörler olduğu bilinmektedir (Mau ve ark., 2016). Çevresel kanserojenlere maruz kalmak kanser riskini artırabilir. Ancak bu risk faktörlerine maruz kalmak kanser gelişimini garanti etmez. Bireyin genetik yapısı ve yaşam tarzı faktörleri de kanser riskini etkiler. Sağlıklı bir yaşam tarzı kanser riskinizi azaltmaya yardımcı olabilir. Buna sigara ve alkolden uzak durmak, sağlıklı beslenmek, düzenli egzersiz yapmak, güneşten korunmak ve enfeksiyonlardan korunmak da dahildir. Kanser araştırmalarının odak noktası çevresel risk faktörlerini belirlemek ve kanser gelişiminin moleküler mekanizmalarını anlamaktır. Bu araştırma, kanserle mücadelede önleyici stratejiler geliştirmeyi ve daha

etkili tedaviler bulmayı amaçlamaktadır. Ayrıca çevresel faktörlere maruziyetin azaltılması ve koruyucu önlemlerin alınması kanserin önlenmesinde büyük önem taşımaktadır (Torre ve ark. 2016). Kanser, anormal hücre büyümesinden kaynaklanan tümörlerden gelişir. Bu tümörler iyi huylu veya kötü huylu olabilir. İyi huylu tümörler yerinde kalır ve çevre dokulara yayılma göstermezler. Bu tip tümör yavaş büyüme eğilimindedir ve sıklıkla tedavi edilebilir. İyi huylu tümörler normal hücrelerin çevre dokuda yoğunlaşmasına neden olabilir ancak bu dokuyu istila etmez. Normal vücut fonksiyonlarına müdahale etmez. Diğer yandan kötü huylu tümörler istila edip metastaz oluşturabilir. Bu tümörler buldukları yerden büyüyüp çevre dokulara yayılabileceği gibi, lenfatik ve dolaşım sistemleri yoluyla vücudun diğer bölgelerine de yayılabilirler. Metastaz, kanser hücrelerinin diğer organlara veya dokulara yayılarak kanserin ilerlemesini daha tehlikeli hale getirmesidir. Kötü huylu tümörler daha hızlı büyüyebilir ve tedavi edilmediği takdirde bireyin hayatını tehlikeye atabilir (Skuse, 2015). Kanser hücrelerinin istila etme ve metastaz yapma yeteneği, kanserin şiddetini belirleyen faktörlerdir. Bu nedenle kanserin erken teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Çünkü kanserin türü ve evresi ne kadar erken teşhis edilirse bireysel tedavi şansı da o kadar artar. Kanser araştırması ve tedavisinin odak noktası, kanser hücrelerinin yayılmasını önlemek için çeşitli stratejiler geliştirmektir. Kanser genellikle karsinom, sarkom veya lenfoma olarak sınıflandırılır. Bu grupların genel özellikleri şunlardır:

Karsinom: Karsinom, vücudun epitelyal veya glandüler dokularında başlayan kanserdir. Epitel doku, vücudun yüzeyini (deri), iç organların (akciğerler, mide, bağırsaklar ve göğüsler gibi) ve dış salgı bezlerini (tiroid, pankreas ve adrenal bezler gibi) kaplayan dokudur.). Karsinomlar tüm kanserlerin yaklaşık %90'ını oluşturur ve meme, prostat, akciğer, kolon kanserleri gibi birçok kanseri içeren bir sınıf oluşturur. **Sarkomlar:** Sarkomlar bağ dokusunda (kas, kemik, kıkırdak ve fibröz doku gibi) gelişen katı tümörlerdir. Sarkomlar vücudun iskelet sistemini, kaslarını ve yumuşak dokularını etkileyebilir. Kanser vakalarının karsinomlardan daha küçük bir kısmını oluştururlar ve genellikle daha az görülürler. **Lenfoma:** Lenfoma, bağışıklık sisteminin bir parçası olan lenfatik sistemde başlayan bir kanser sınıfıdır. Lenfatik sistem; buna lenf düğümleri, lenf damarları ve dalak gibi organlar dahildir. Lenfoma, lenfosit adı verilen bağışıklık hücrelerinden gelişir. Lenfoma kanser vakalarının yaklaşık %8'ini oluşturur (Cooper, 2000). Vücudun farklı yerlerinde ortaya çıkan farklı kanser türleri vardır. Meme, prostat, akciğer ve kolon kanserleri tüm kanser vakalarının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bu kanserler, erken teşhis ve tedavi edildiği takdirde daha iyi

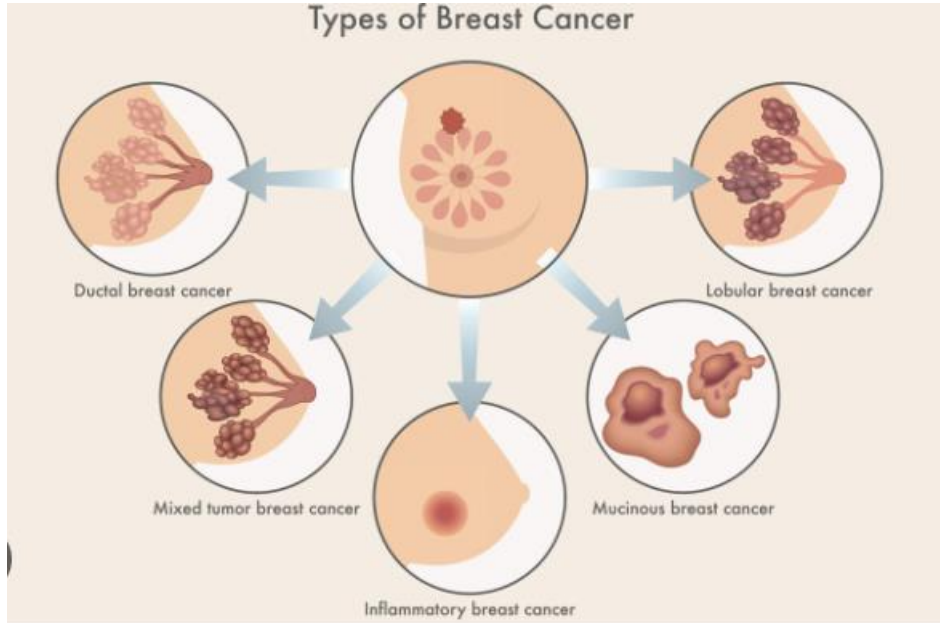
sonuçların alınabileceği kanserlerdir. Kanser araştırmaları ve erken teşhis yöntemleri, bu yaygın kanserlerin teşhis ve tedavisini geliştirmeye devam ediyor. Tümör hücreleri normal hücrelerden birçok değişikliğe sahip olmaları nedeniyle farklılık gösterir. Bu farklılıklar kanser hücrelerinin büyüme kontrolünden hücre yapısına kadar pek çok alanında ortaya çıkar. Bazı temel farklılıklar sözkonusudur. Normal hücrelerin aksine kanser hücreleri kontrolsüz bir şekilde büyür ve çoğalır. Normal hücrelerin büyüme ve çoğalma süreçleri sıkı bir şekilde kontrol edilir ancak kanser hücreleri bu kontrolü kaybeder. Kanser hücreleri normal hücrelerden farklı bir şekle sahip olabilir. Normal hücreler düzenli bir yapıya sahiptir ancak kanser hücreleri sıklıkla anormal bir şekle veya düzensiz görünüme sahiptir. Kanser hücreleri normal hücrelerle sağlıklı etkileşimler kuramazlar. Normal hücreler birbirleriyle iletişim kurarak doku yapısını korurken, kanser hücreleri bu etkileşimleri bozarlar. Membran zelliklerine bakıldığında kanser hücrelerinin hücre zarı normal hücrelere göre farklı özelliklere sahip olabilir. Bu değişiklikler kanser hücrelerinin istila etme ve metastaz yapma yeteneğini artırabilir. Kanser hücreleri normal hücrelere göre farklı bir hücre iskeleti yapısına sahip olabilir. Bu hücre şeklini ve hareketini etkileyebilir. Kanser hücreleri normal hücrelere göre farklı proteinler salgılayabilir. Bu proteinler tümör büyümesini teşvik edebilir veya çevredeki dokulara zarar verebilir (Lodish ve ark., 2000).

Proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genler kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Proto-onkogenler tipik olarak hücre büyümesini ve çoğalmasını kontrol eden proteinleri kodlar. Ancak mutasyonlar veya genin aşırı ekspresyonu meydana geldiğinde proto-onkogenler, kanser gelişimine katkıda bulunan onkogenlere dönüşebilir. Tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve anormal hücre çoğalmasının önlenmesinde önemli rol oynar. Bu genlerdeki mutasyonlar kanser gelişimine katkıda bulunabilir ve kontrolsüz hücre büyümesine neden olabilir. Bu farklılıkları anlamak, kanserin başlangıcını ve ilerlemesini daha iyi anlamamıza ve yeni tedaviler geliştirmemize yardımcı olacaktır (Feng ve ark., 2018).

1.8. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Bu hem insidans (yeni enfeksiyon sayısı) hem de mortalite (lm oranı) açısından önemli bir sağlık sorunudur. Meme kanseri tanısı alan kadınlaraın sayısı her geçen yıl artmaktadır (Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık rgt, 2023). Meme kanseri, meme dokusunda başlayan anormal hücre büyümesi ile karakterizedir. Erken teşhis ve tedavi önemlidir çünkü meme kanserinin erken teşhis edilmesi durumunda tedavi edilme olasılığı daha yüksektir. Meme kanseri

için risk faktörleri; yaş, genetik faktörler, hormonal faktörler, obezite, alkol tüketimi, sigara kullanımı, hormon tedavisi, radyasyona maruz kalma ve aile öyküsü gibi faktörleri içerir. Ancak birçok meme kanseri vakasının nedenleri tam olarak anlaşılammıştır (Park ve ark., 2022). Tedavi yaklaşımları meme kanserinizin evresine, türüne ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir. Tedavi seçenekleri arasında ameliyat, kemoterapi, radyasyon tedavisi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedavi yer alır. Tedavi planı hastanın durumu ve istekleri dikkate alınarak bireyselleştirilecektir. Meme kanseri bilinçlendirme ve erken teşhis programları, bu hastalığın görülme sıklığının azaltılmasında ve hayatta kalma oranlarının artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kadınlar, risk faktörlerini ve semptomlarını öğrenerek ve düzenli sağlık kontrollerinden geçerek sağlık durumlarını takip etmelidir (Park ve ark., 2022).



Şekil 1.9. Meme kanseri türleri(<https://www.everydayhealth.com/breast-cancer/guide/types/>)

Proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genler kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Proto-onkogenler tipik olarak hücre büyümesini ve çoğalmasını kontrol eden proteinleri kodlamaktadır. Ancak mutasyonlar veya genin aşırı ekspresyonu meydana geldiğinde proto-onkogenler, kanser gelişimine katkıda bulunan onkogenlere dönüşebilir. Tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve anormal hücre çoğalmasının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar kanser gelişimine katkıda bulunabilir ve kontrolsüz hücre büyümesine neden olabilir.

Bu farklılıkları anlamak, kanserin başlangıcını ve ilerlemesini daha iyi anlamamıza ve yeni tedaviler geliştirmemize yardımcı olacaktır (Feng ve ark., 2018).

Çoğu meme kanseri karsinom adı verilen tümörlerden oluşur. Karsinomlar meme dokusundaki epitelyal hücrelerden kaynaklanır. Bu tümörler meme dokusundaki bezlerden veya kanallardan kaynaklanır ve en sık görülen meme kanseri türüdür. Sarkomlar meme kanserleri arasında nadir görülen bir durumdur. Fillodes tümörleri meme stromasından (bağ dokusu) kaynaklanan ve genellikle iyi huylu olan nadir tümörlerdir. Antisarkomlara meme stromasından kaynaklanan malign tümörler denir (Fares ve ark., 2020). Meme kanseri için risk faktörleri sıklıkla bireyin kontrolü dışında gelişir. Cinsiyet önemli bir risk faktörüdür çünkü kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı erkeklere göre önemli ölçüde daha yüksektir. Genetik faktörler de önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle BRCA1 ve BRCA2 gibi mutasyonlar meme kanseri riskini arttırmaktadır. Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kişiler de yüksek risk altındadır. Yaş meme kanseri riskini artıran faktörlerden biridir. Meme kanseri riski yaşla birlikte artar. Diğer risk faktörleri arasında hormonal faktörler (östrojen ve progesteron), önceden teşhis edilmiş meme kanseri, östrojen hormonlarıyla hormon replasman tedavisi, obezite, alkol alımı ve radyasyona maruz kalma yer alır (Smolarz ve ark., 2022). BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar meme kanseri riskini artırır ancak PTEN ve TP53 gibi diğer genlerdeki mutasyonlar da meme kanseri gelişimine katkıda bulunabilir. Yüksek risk grubundaki kadınlarda bu genetik mutasyonların test edilmesi, meme kanseri gelişiminin erken tespiti veya önlenmesi açısından önemli olabilir. Meme kanserinin malign hale gelmesinin ana nedenlerinden biri metastazdır. Metastaz, meme kanseri hücrelerinin orijinal tümörden ayrılarak vücudun diğer bölgelerine yayılması anlamına gelir. Bu metastazlar genellikle kemik, akciğer, karaciğer, beyin gibi uzak organlara ulaşabilir. Metastaz kanser tedavisini ve prognozunu etkileyebilir. Bazı hastalarda meme kanseri agresiftir ve birincil tümörün keşfedilmesinden kısa süre sonra uzak bölgelere yayılabilir. Ancak uzun süre metastaz oluşmayabilir. Bu durumda meme kanseri metastazı için risk faktörlerini belirlemek ve uygun tedavi seçeneklerini değerlendirmek zor olabilir (Feng ve ark. 2018). Tümör baskılayıcı genler doku büyümesinin normal kontrolünde önemli bir rol oynar. Bu genler, hücre çoğalmasını sınırlayan ve tümör oluşumunu önleyen proteinlerin üretilmesinde rol oynar. Bununla birlikte, bu genlerin işlevi, nokta mutasyonları, silinmeleri veya tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunun kaybı gibi değişikliklerden etkilenebilir. Bu durumda hücre büyümesi ve çoğalması kontrolsüz hale gelebilir. BRCA1 ve BRCA2 genleri tümör

baskılayıcı genler olarak kabul edilir. Bu genlerdeki mutasyonlar meme, yumurtalık, prostat ve kolon kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinin gelişmesine yol açabilir. Yıllar süren araştırmalar BRCA genindeki mutasyonların kanser riskini artırdığını gösterdi. BRCA1 ve BRCA2 genlerinde 100'den fazla farklı doğal mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar BRCA genlerinin fonksiyonunu etkileyerek kanser gelişimine katkıda bulunabilir (Tufail ve ark., 2022). BRCA mutasyonlarının penetrasyonu çok yüksektir, bu da bu mutasyona sahip kişilerin çoğunun kansere yakalanma riskinin yüksek olduğu anlamına gelir. Bu nedenle BRCA mutasyonuna sahip kişilerin düzenli test ve koruyucu tedavilerle kanser riskini kontrol altına almaları çok önemlidir. Ek olarak BRCA genetik testi, yüksek riskli bireylerin erken tanı ve tedavi için uygun adımları atmasına yardımcı olabilir (Casabuon ve ark., 2020). Meme kanseri araştırmaları ve çalışmaları meme kanserinin farklı alt gruplara ayrılabilceğini göstermiştir. Bu alt gruplar tümör hücresi özelliklerine, hormon reseptör durumuna ve genetik yapıya göre sınıflandırılır. Meme kanseri altı ana alt gruba ayrılır:

Luminal A tümörleri göğüs kanallarını kaplayan iç hücrelerden gelişir. Bu tümörler tipik olarak östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitif ve HER-2 negatiftir. Luminal A tümörleri en iyi prognoza sahiptir. Luminal B tümörleri de iç hücrelerden kaynaklanır ancak Luminal A tümörlerine göre daha agresif özelliklere sahiptir. Luminal B tümörleri ER ve/veya PR pozitif olabilir. Yüksek dereceli tümörler daha büyük boyut ve lenf nodu metastazı gibi özelliklere sahiptir ve daha kötü prognoza sahip olabilir. Üçlü negatif meme kanseri, ER-negatif, PR-negatif ve HER-2 negatif olan tümörleri ifade eder. Bu tümörler bazal hücrelere benzer özelliklere sahip olabilir. Üçlü negatif meme kanseri genellikle daha agresiftir ve kötü prognoza sahiptir. HER-2 tipi tümörler ER ve PR negatif, HER-2 pozitifdir. Bu tümörlerde düşük dereceli lenf nodu oluşumunun görüldüğü iyi bilinmektedir. HER-2 tipi tümörler kötü prognoza sahiptir ve nüks ve metastaza eğilimlidir. Claudin-düşük tümörler genellikle üçlü negatif tümörlerdir; ayırım, hücreler arası yapışma proteinlerinin azalmasına ve sık sık lenfositik sızıntı oluşumuna dayanmaktadır. Claudin-düşük tümörler mezenkimal ve kök hücre özellikleri sergileyebilir. Normal benzeri tümörler ise, meme kanserinin nadir bir alt grubudur ve bu tümörlerin küçük olduğu ve olumlu prognoza sahip olduğu iyi bilinmektedir (Torre ve ark., 2016). Bu alt gruplar meme kanserinin heterojen yapısını ve farklı moleküler özelliklerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırma, hasta tedavisi ve prognoz konusunda daha spesifik yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Ancak tedavi yaklaşımı bireyselleştirilmeli ve her hasta için en uygun tedavi planı belirlenmelidir (Mehrgou ve ark. 2016).

1.9.Meme Kanseri Tedavisi

1.9.1.Cerrahi yöntem

Genişletilmiş veya radikal mastektomi: Meme koruyucu cerrahinin uygun olmadığı durumlarda meme ve koltuk altındaki lenf düğümlerinin çoğunun çıkarılması ameliyatı. Radikal mastektomi: Bu, göğüs duvarındaki memeyi, koltuk altı lenf düğümlerini ve göğüs kaslarını çıkaran cerrahi bir işlemdir.

Basit mastektomi: Meme ucu da dahil olmak üzere memenin tamamının alındığı ameliyattır. Koltuk altı lenf bezlerine veya kas dokusuna herhangi bir müdahale yapılmaz. Meme kanseri riski yüksek olan bazı kadınların her iki memesi de alınabilir (bilateral mastektomi) (Fares ve ark., 2020).

1.9.2.Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, meme kanserini tedavi etmek için yüksek enerjili ışınları kullanan bir yöntemdir. Meme kanserinin farklı evrelerinde kullanılabilir ve lokal kontrolün sağlanması amacıyla yapılır. Ayrıca semptomları azaltmak için palyatif bakımda da kullanılır. Radyoterapinin amacı hedef bölgeye eşit doz dağılımı sağlamak ve sağlıklı dokuya en düşük dozu ulaştırmaktır (Maani ve ark. 2022).

1.9.3.Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek için bir veya daha fazla ilacın kullanıldığı bir tedavidir. Meme kanserinde kemoterapi tek başına veya hormon tedavisiyle birlikte kullanılabilir. Tedavi planı hastanın yaşı, tümör büyüklüğü, biyolojik ve patolojik özellikleri dikkate alınarak geliştirilir. Kemoterapi ilaçlarının hastaların hayatını zorlaştırabilecek çeşitli yan etkileri vardır. Bu tedaviler meme kanserinin klinik özelliklerine, yerleşimine ve hastanın durumuna göre değişmektedir. Tedavi planı, hastanın durumunun doktorla birlikte değerlendirildiği ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın belirlendiği multidisipliner bir yaklaşıma dayanmaktadır (Kurt ve ark., 2018). Kemoterapinin uygulanması çeşitli yan etkilerle ilişkilidir. Bunların altında :

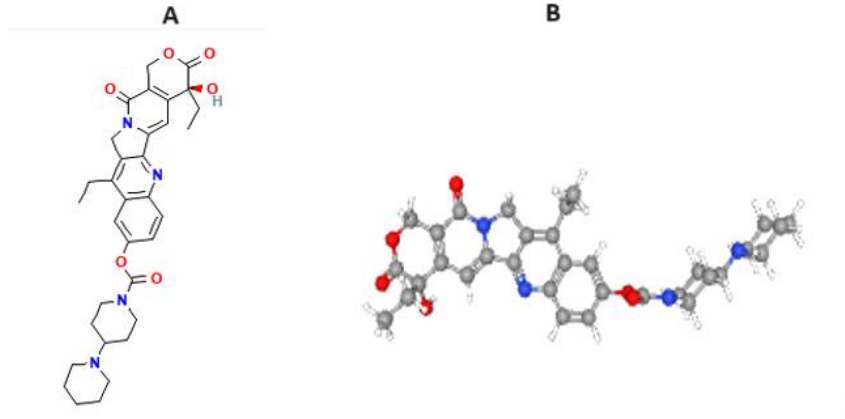
Yorgunluk: Kemoterapi sırasında ve sonrasında sık görülen bir yan etkidir. Hastalar sıklıkla kendilerini zayıf ve yorgun hissederler. Saç dökülmesi: Kemoterapi hızla bölünen hücreleri hedef alır ve saç köklerini etkileyebilir. Bu nedenle saç dökülmesi meydana gelebilir. Saçlar genellikle tedaviden sonra yeniden çıkar ancak

kalıcı saç dökülmesi meydana gelebilir. Cilt sorunları: Kemoterapi cildi etkileyerek kızarıklık, kuruluk, kaşıntı, döküntü ve hassasiyet gibi sorunlara neden olabilir. Zayıflamış bağışıklık sistemi: Kemoterapi, bağışıklık sisteminin normal işleyişini etkileyebilir ve enfeksiyonlarla savaşıma yeteneğinizi azaltabilir. Hastalar enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olabilir. Bulantı ve kusma: Kemoterapi bulantı ve kusmaya neden olabilir. Bu yan etkiler kullanılan kemoterapi ilacına, dozuna ve bireysel farklılıklara göre değişiklik gösterebilir. İştahsızlık ve kilo kaybı: Kemoterapi iştah kaybına ve kilo kaybına neden olabilir. Bu, hastaların yeterli besin almasını zorlaştırabilir ve kilo kaybına neden olabilir.

Sindirim sorunları: Kemoterapi ishale, kabızlığa, karın ağrısına, şişkinliğe ve sindirim sorunlarına neden olabilir. El ve ayakların şişmesi: Bazı kemoterapi ilaçları periferik sinirlere zarar vererek el ve ayaklarda şişme, karıncalanma, uyuşma ve ağrı gibi semptomlara neden olabilir. Bu duruma periferik nöropati denir. Kalp sağlığı sorunları: Bazı kemoterapi ilaçları kalp dokusuna zarar verebilir ve kalp sorunlarına neden olabilir. Bu nedenle kemoterapi alan hastaların kalp fonksiyonlarının düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir. Konsantrasyon sorunları: Kemoterapinin bazı hastalarda aşağıdaki nörolojik etkileri olabilir: B. Konsantrasyon sorunları, hafıza kaybı ve bilişsel gerileme. Ruh hali değişiklikleri: Kemoterapi bazı hastalarda depresyon, anksiyete, sinirlilik ve diğer ruh hali değişikliklerine neden olabilir. Cinsel sorunlar: Kemoterapi cinsel isteğin azalmasına, kısırlığa ve diğer cinsel sorunlara neden olabilir. Bu yan etkiler tedavinin türüne ve dozuna bağlı olarak değişebilmektedir (Nurgali ve ark. 2018). Özetle kemoterapinin birçok yan etkisi ve dezavantajı olabilir. Ancak bu etkiler hastadan hastaya değişiklik gösterir ve birçok yan etki tedavi sonrasında tekrarlayabilir. Tedavi sürecinde hastaların sağlık ekibiyle iletişim kurması ve yan etkilerin yönetilmesi konusunda destek alması önemlidir (Ramirez ve ark. 2010).

1.10. İrinotekan

Kimyasal formülü $C_{33}H_{38}N_4O_6$ olan irinotekanın molekül ağırlığı 586.7 g/mol'dür. İriotekan piranoindolizinokinoin grubunun bir üyesidir (National Center for Biotechnology Information (2023)).



Şekil 1.10. A) İrinotekan 2 boyutlu yapısı. B) İrinotekan 3 boyutlu yapısı (National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 60838, Irinotecan. Retrieved July 7, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Irinotecan>.)

1.11. İRİNOTEKAN'IN GENEL ÖZELLİKLERİ

Yirmibeş yıl önce sitotoksik bir ilaç olan irinotekan Japonya'da kanser tedavisi için onaylanmıştır. Yirmi yıldan fazla bir süredir kullanılan ilacın kanser tedavilerinde büyük katkı sağladığı bildirilmektedir (Bailly,C., 2019). Son 15 yılda irinotekan pediatrik sarkom hastalarının tedavisinde önemli bir ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. İrinotekan aktif bir kompleks olan SN-38 'e doğrudan dönüştürülebilen bir ön ilaçtır. SN- 38 ise replikasyon sırasında oluşan DNA topoizmeraz 1 kompleksini sitabilite ederek sitotoksisiteye aracılık eder. İrinotekanın, diğer ajanlarla birlikte rabdomiyosarkom ve ewing sarkomun tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Wagner, LM, 2015). İrinotekan çocuk solid tümörleri için umut vadetmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre nükseden tümörlere sahip 16 çocuk 25 gün ara verildikten sonra 3 gün boyunca 180 mg/m² irinotecan etken maddesini almıştır. Bu çocuklardan 7 'si nöroblastom, 3'ü rabdomiyosarkom, 2'si nefroblastom, diğerleri ise nöroektodermal ve leiomyosarkom tümörüne sahip olduğu hastaların 5'inde kısmi yanıt elde edildiği, hastaların 2'sinde ise tümör belirtecinde azalma sağlandığı bildirilmektedir. (Shitara, ve ark., 2006).

1.11.AMAÇ

Tez çalışmasında Atorvastatin ve İrinotekan ilaçlarının meme kanseri üzerindeki metastatik, sitotoksik ve in silico etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. İlaçlarla ilgili genel çalışmalar

Atorvastatin, Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek, kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı bir aşama olan mevalonik asit oluşumunu engeller. Hücre içi kolesterol azaldığında, LDL reseptörlerinin sayısı artar ve sonuç olarak LDL-kolesterol klirensi önemli ölçüde artar (Blum, 1994; Rackley ve ark., 1996; Malhotra ve ark., 2001). Günümüzde ATV, dislipidemiler için yaygın olarak 10, 20, 40 ve 80 mg/gün dozlarında tanımlanmaktadır (Jose ve ark., 2012). Atorvastatinin LDL-C yağını (TC, TG ve VLDL) azaltmada Atorvastatinin diğer statin türlerinden daha etkili olduğu bilinmektedir (Wassmann ve ark., 2002; Jose ve ark., 2012). Ayrıca atorvastatin, lipid profilini, aortik NO sinyalini iyileştirerek ve vasküler redoks homeostazisini yeniden düzenleyerek arsenik kaynaklı hipertansiyonu iyileştirmektedir (Sarath ve ark., 2014).

Atorvastatinin antikanser etkileri lipofilik statinlerin antikanser etkisi özel çalışmalarda ortaya konmuştur. Genel olarak, apoptoza ve hücre ölümüne yol açan otofaji, kromozom kırılmalarının yanı sıra oksidatif stresi indükleyerek apoptoz ve Jun N-terminal kinazların (JNK) aktivasyonu, ilgili mekanizma olarak bulunmuştur (Sanchez ve ark., 2008; Liu ve ark., 2009; Kang ve ark., 2014; Alarcon ve ark., 2017; Liang ve ark., 2017).

Atorvastatinin kanser hücreleri üzerindeki etkileri çok sayıda in vitro çalışmada araştırılmıştır. Örneğin, HEK293 insan embriyonik böbrek hücrelerinde atorvastatin, mevalonatta (MEV) otofajiye yol açan GGPP sentezini inhibe etmektedir (Sanchez ve ark., 2008; Toepfer ve ark., 2011). Bir çalışmada atorvastatin, yumurtalık (IGROV1, OVCAR3), meme (HS-578T, T47D), prostat (PC-3, DU-145), kolon (HCT-116, KM-12), akciğer (HOP-92, NCIH322M) ve beyin (SF-295, SF-539) kanserlerinin yanı sıra melanom (SK-MEL-5, MDA-MB-435) dahil olmak üzere farklı katı tümör türleri üzerinde değerlendirilmiştir. Atorvastatin bu hücreleri farklı şekillerde etki göstermiştir. Bazı hücre hatlarında hücre büyümesini ve çoğalma döngüsünü baskılar ancak diğerlerinde en azından düşük doz uygulamada önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (Warita ve ark., 2014).

Jones ve ark., (2017) yumurtalık kanseri hücre hatlarında ATV'nin anti-proliferatif aktivitesinin, AKT/mTOR'un inhibisyonu ve apoptozu, otofajiyi, hücre stresini ve hücre döngüsü G1 durmasını indükleyen MAPK yolaklarının aktivasyonu ile ilişkili olduğunu açıklamıştır. Ayrıca ATV'nin anti-metastatik etkisine vurgu yaparak hücre yapışmasını ve istilasını engellediğini gösterdi. Başka bir çalışmada, atorvastatin yüklü nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLC'ler), MCF-7 meme kanseri hücrelerinde antitümör özellikler göstermiştir (Gambhire ve ark., 2018). Ayrıca, üç boyutlu (3D) modellerde, atorvastatinin meme kanseri hücrelerinin yeniden aktivasyonunu önleyebildiği bulunmuştur (Beckwitt ve ark., 2018).

Atorvastatinin insan PC hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve istila yeteneğini inhibe etmesi için başka bir mekanizmadır (Cai ve ark., 2020). Atorvastatin ayrıca apoptozu teşvik ettiği gösterilmiştir. Kaspaz-3 ve poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) ve Bim yukarı regülasyonunun aktivasyonunun yanı sıra COX-2/PGE2/ β -katenin sinyal yolunun aşağı regülasyonu tanımlanmıştır (Sheng ve ark., 2020; Cai ve gao, 2021; Tulbah ve ark., 2021).

Atorvastatin ayrıca MCF7 hücrelerinde nekrozu teşvik etmekte ve kaspaz bağımlı apoptozu, mitotik hücre döngüsünü, gen ekspresyonunu ve morfolojik analizleri arttırmaktadır (Abolghasemi ve ark., 2022).

İnsan göbek kordonu matrisinden türetilen mezenkimal kök hücreler ve atorvastatinin bir kombinasyonu, in vitro insan meme karsinomu hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü azalttığı başka bir çalışmada gösterilmiştir (Abolghasemi ve ark., 2022). Anjiyogenez kanser gelişiminde çok önemli bir adım olduğundan, ATV'nin bu fenomen üzerindeki olası etkisini çözmek için bazı özel çalışmalar yapılmıştır. Yüksek dozda atorvastatinin, anjiyogenezi inhibe ederken apoptozu aktive ettiğini ileri sürmüşlerdir . In vivo çalışma söz konusu olduğunda ise, atorvastatin, nitrozamin kaynaklı sıçan mesane kanseri hücresinin gelişimi üzerinde bariz bir inhibitör fonksiyon göstermiştir. Antioksidan, anti-proliferatif ve anti-inflamatuar özellikleriyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Parada ve ark., 2012). Karaciğer ve akciğere metastatik meme kanseri olan vakalar üzerinde yapılan bir çalışmada, atorvastatin, primer tümör hücreleri üzerinde anlamlı bir etki olmaksızın, metastatik sitlerin proliferasyonunu azaltmıştır (Beckwitt ve ark., 2018). ATV'nin Trastuzumab (TZB) ile kombinasyonu mide kanserinin tümör hücrelerine uygulandığında AT, muhtemelen tümör hücreleri içindeki TZB birikimini artırarak TZB'nin terapötik verimini arttırmaktadır. ATV'nin birlikte uygulanmasından sonra tümördeki TZB konsantrasyonu iki katına çıkmıştır.

İlginç bir şekilde,TZB'nin kognitif bozukluk ve saç dökülmesi gibi bilinen yan etkileri, kombine terapötik tedavide azaltılmıştır(Lee ve ark., 2019). Atorvastatin, normal dokuya zarar verirken farelerin kolon kanserinde Mandalina'nın terapötik verimini artırabilir. Örneğin tedavi edilen farelerin vücut ağırlığı ATV uygulanmasıyla değişmemektedir (Bao ve ark., 2020). Böyle uygun bir sonuç, kolanjiyokarsinom tedavisi (CCA) için ATV ve gempitabin kombinasyonuna yönelik bir çalışmada da rapor edilmiştir(Kitagawa ve ark., 2020; El Khashab ve ark., 2021).

İlgili klinik araştırmaların bulguları, statinlerin mide kanseri riskinin yanı sıra tümörün ilerlemesini de azaltabileceğini göstermektedir (Wang ve ark., 2007; Chanchevalap ve ark., 2006;Mukai ve ark., 2007;Velarde ve ark., 2007;Feldt ve ark., 2015). Klinik bir araştırmanın bulgularına göre, meme kanseri çoğalmasını azaltmak için ameliyattan sadece 2 hafta önce yüksek dozda atorvastatin (80 mg/gün) ile ön tedavi önerilmiştir. Siklin D1 ve p27'nin ekspresyonunu etkileyerek aracılık ettiği görülmektedir (Felth ve ark., 2015).

Son zamanlarda, ilerlemiş pankreas kanserinden muzdarip hastalar üzerinde yapılan bir çalışma, statinlerin (simvastatin ve atorvastatin) kullanımının genel sağkalımda bir iyileşme ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Tamburrino ve ark., 2020, Shaghaghi ve ark., 2022).

3. MATERYAL VE METOT

Bu bölümde araştırmada kullanılan yöntemler detaylı bir şekilde sunulmuştur.

3.1. Materyal

3.1.1 Hücre Hatları

MDA-MB-231 hücre hattı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi TıbbiFarmakoloji ARGE laboratuvarından temin edilmiştir.

3.1.2 Kimyasal ve Reaktifler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar ve reaktifler Tablo 3.1. de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kimyasal ve Reaktifler

Kullanım Amacı	Kimyasal ve Reaktif	Firma
Hücrelerin Rutin Bakımı	RPMI-1640 Medium Fetal Bovin Serum (FBS) Gentamisin Tripsin-EDTA Phosphate Buffered Saline (PBS)	Thermo, ABD
Hücre İnvazyon Analizi	Matrigel Giemsa Çözeltisi Metanol (% 100), Formaldehit (% 37)	BD Biosciences, ABD Merck, Almanya Tekkim, Türkiye
Çalışmada Kullanılacak İlaçlar	Tamoksifen Klorambusil	Merck, Almanya Merck, Almanya

Migrasyon Deneyi	Giemsa Mavisi Metanol	Merck, Almanya Merck, Almanya
-----------------------------	------------------------------	--

3.1.3 Makine ve Teçhizat

Tez çalışmasında kullanılan kimyasallar ve reaktifler Tablo 3.2. de verilmiştir.

Tablo 3.2. Makine ve Teçhizat

Kullanım Amacı	Makine ve Teçhizat	Ürün Firma Adı
Hücrel Çalışma	CO ₂ İnkübatör Laminar Akımlı Kabin İnverted Mikroskop Mikroskop Kamerası	Nüve EC 160, Türkiye Nüve MN 090, Türkiye BAB, Türkiye Leica, Almanya
Moleküler Çalışma	PCR Cihazı Vorteks Mini Santrifüj Cihazı Santrifüj Cihazı Nanodrop Cihazı ELISA Okuyucusu Jel Yükleme Cihazı Jel Görüntüleme Cihazı	Thermo Hybaid, ABD IKA® Vortex, ABD Nüve NF 024, Türkiye Nüve NF 400, Türkiye Mecasys Obtizen NanoQ, Kore BIOTEK ELX808, ABD Thermo Scientific, ABD BIO-RAD, ABD
Malzeme Depolanması	Buzdolabı (+4 °C) Buzdolabı (-20 °C) Derin Dondurucu (-80 °C)	Vestel Vestel ARCTIKO
	Masa Üstü Bilgisayar	Hewlett Packard (Hp), ABD

3.2. Metod

3.2.1 Hücre Kültürü

3.2.1.1. MDA-MB-231 Hücre Hattının İki Boyutlu Olarak Geliştirilmesi

MDA-MB-231 kanser hücre hattı % 10 (v/v) Fetal Bovin Serum eklenmiş % 1 (v/v) Gentamisin içeren % 88 (v/v) RPMI-1640 besiyerinde 37 °C’de % 5 karbondioksit inkübatör içerisinde 75 cm²’lik flasklarda üretilmiştir. Flask içerisine 12 mL taze medium ilâve edilmiştir. Flask yüzeyinin % 80’i hücreler tarafından kaplandıkça, hücreler



tripsin-EDTA kullanılarak pasajlanmıştır.

Şekil 3.1. MDA-MB-231 Hücrelerin İki Boyutlu Geliştirilmesi

3.2.1.2 Hücrelerin Pasajlanması

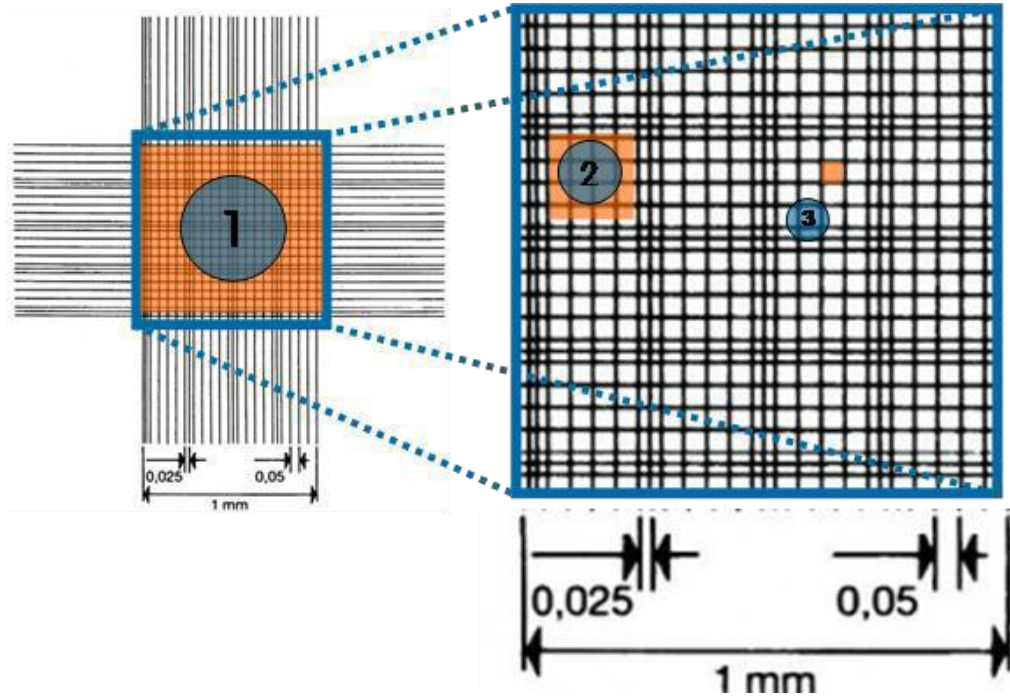
Flask içerisinde büyütülen ve geliştirilen hücreler flask tabanını doldurmaya başladıktan sonra hücreler yanlarındaki hücreler ile yapışık hale gelmektedirler ve bu durum hücrelerin ameboid uzantılarının yavaşlamasını ve hücrelerin büyümesini yavaşlatan bir olayı tetikler bu olaya da kontakt inhibisyon olayı denilmektedir. Hücrelerin pasajlanması hücre sayısının yarıya indirilerek hücrelerin büyüme yeteneklerinin ve çoğalma yeteneklerinin stabil durumda bırakılması olarak tanımlanmaktadır (Phelan, 2015). Bu durum için hücreler yapıştığı flask tabanından bir substrat ile ayrılması ve daha sonra hücrelerin ayrı flasklara bölünerek hücre sayısının azaltılması gerekmektedir. Hücreler tabana yapışık halden kaldırılması için Tripsin- EDTA denilen bir enzim ile kaldırılmalıdır ve bu olaya da *tripsinizasyon* denilmektedir (Phelan, 2015). Bu işlem göz önüne alınarak, öncelikle hücreler mikroskop altında incelenmiştir ve % 80 flask tabanını kapladığı (*ing.* konfluent)

gözlenmiştir. Flask içerisindeki 12 mL hücre mediumu çekilip, 5 mL Phosphate-buffered saline tamponu (*ing.* PBS) ile yıkanmıştır. Hücrelerin üzerine 1 mL tripsin-EDTA ilâve edilip hücreler flask tabanından ayrılana kadar 37 °C’de 2 dakika inkübe edilmiştir. Hücreler flask tabanından ayrıldıktan sonra tripsinin hücreler üzerindeki toksik etkisini inhibe etmek için 4 mL hücre mediumu ilâve edilip gerekli sayıda hücre yeni bir kültür şişesine aktarılmıştır.

3.2.1.3 Tripan Mavisi ile Hücre Sayımı

Tripan mavisi boyasının aktivitesi, kromoforun negatif yüklü olduğu ve membran hasar görmediği sürece hücre ile etkileşime girmediği duruma bağlıdır (Freshney, 1987). Bu nedenle ölü hücreler maviye boyanır ve ölü olmayan hücreler tripan boyası ile boyanmaz.

Tripsin-EDTA ile kaldırılan hücreler ilk olarak bir ependorf içerisine 250 μ L hücre solüsyonu eklenir daha sonra üzerine 10:1 oranında boya eklenmelidir bu oran göz önüne alındığında, 25 μ L tripan mavisi solüsyonu ile karıştırılıp hemositometri (Thoma Lamı) üzerine 5 dk bekletildikten sonra 10 μ L hücre ve boya solüsyonu eklenmelidir. Daha sonra lamın üzerinde sayım yapılmaktadır bu sayım thoma lamının Şekil 3.2 de gösterildiği gibi 1 numaralı bölgedeki hücrelerin sayısının sayılmasını kapsamaktadır burada sayılan hücreler hesaplama formülü ile hesaplanarak flask içerisindeki hücrelerin ortalama kaç tane hücreye denk geldiğini göstermektedir.



Şekil 3.2. Thoma lamı

3.2.2 Hücre Motilitesinin Tespit Edilmesi

3.2.2.1 MDA-MB-231 Hücre Hattı Motilite Testi

Metastatik kabiliyeti belirlemek için *hücre göç analizi* yapılmıştır (Kim ve ark., 2018). İlk olarak, 12'li kuyucuklu bir plaka içerisinde her kuyucuğa yaklaşık 2×10^5 hücre ilâve edilmiştir. Bir günün sonunda, hücrelerin % 80 flask tabanını kapladığı gözlenmiştir. 10 μ L pipet ucu (beyaz renkte) yardımıyla, tek tabaka halinde hızlı bir şekilde dikey bir yara oluşturulmuştur. Daha sonra oluşturulan yaradan kaynaklı plaka içindeki hücreler ölü hücrelerden temizlenmek için 1 ml PBS içerisinde yıkanmıştır ve daha sonra taze besiyeri üzerine eklenerek ilaçlar üzerlerine eklenmiştir. 24, 48 ve 72 saat fotoğrafları alınarak ilaçların hücreler üzerindeki göç yeteneğini etkilemesi belirlenmiştir.

3.2.3 MDA-MB-231 Hücre Hattı İnvazyon Testi

Hücrelerin verilen ilaçlara etkisinin daha iyi şekilde görülmesi ve çekirdek kısmındaki değişikliklerin anlaşılması için giemsa boyama deneyi yapılmıştır. Hücreler kuyucuklara %80 kaplayacak şekilde ekilmiş ve üzerlerine 1 ml besiyer eklenilerek 1 gün inkubatöre kaldırılmıştır. 1 gün sonra hücreler tabana yapıştığı ve kapladığında hücrelere ilaç dozları verilmiştir (Tablo 3.1). 1 gün sonra hücrelerdeki kirli besiyer çekilerek uzaklaştırılmıştır üzerlerine 250 µL formaldehit %36 eklenmiştir ve 2 dk hücreler formaldehit ile muamele edilerek hücrelerin tabana yapışmaları sağlanmıştır. Bu aşamadan sonra hücreler 2 defa PBS ile yıkanarak formaldehit uzaklaştırılmıştır. Daha sonra hücrelere 500 µL etanol eklenmiş ve bu sayede hücre zarının daha geçirgen bir şekilde olması sağlanmıştır ve 20 dakika hücreler etanol ile muamele edilmiştir ve tekrardan 2 defa PBS ile yıkanarak hücreler metanolden arındırılmıştır. Son aşamada hücrelere 250 µL Giemsa mavisi eklenmiş ve üzerleri alüminyum folyo ile kapatılmıştır ve ışığa maruz kalması engellenmiş ve boyanın yapısının bozulması engellenmiş ve 20 dakika beklenmiştir. Boya 20 dakika sonunda kuyucuklardan çekilip son olarak iki kez PBS ile yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Kuyucukların mikroskopta net gözükmesi için steril swap yardımıyla kuyucuk içerisinde birikebilecek olan PBS kalıntıları swap ucu hücre tabanına değdirilmeden swap ucundaki pamuk yardımı ile toplanmıştır. Boyama işleminde her gün için ayrı çekilmesi gerekmektedir ve bu işlem her bir kuyucuk için 3 gün boyunca yapılmaktadır. Her boyama işleminin bitmesiyle 24,48 ve 72.saat boyama fotoğrafları çekilerek deney tamamlanmıştır.

3.2.4. MDA-MB-231 Hücre Hattı Sitotoksosite Analizi

İki boyutlu ve üç boyutlu hücre kültüründe büyütülen MDA-MB-231 hücre hattında, Atorvastatin ve İrinotekan hücreler üzerindeki sitotoksik etkisini ve hücrelere uygulanacak ilaçların dozunu belirlemek için sitotoksosite analizi yapılmıştır. Hücreler 12 kuyucuklu well plate içerisine tabanın %80 kaplayacak şekilde ekimi yapılmıştır ve hücrelerin tabana yapışmaları için 1 gün beklenmiştir. Daha sonra iki farklı ilaç için farklı dozlar hesaplanmış ve well plate içerisindeki hücrelere bu ilaç dozları verilmiştir. Hücrelerin 24,48 ve 72. Saatlerdeki fotoğrafları çekilerek hücrelerin morfolojik ve sitotoksik etkileri belirlenerek LD50 değerleri belirlenmiştir.

3.2.6 Üç Boyutlu Moleküler Modelleme

Umbelliferon ve irinotekanın iki boyutlu görüntüleri ve yapısal bilgileri için PubChem online modelleme sitesi (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) kullanılmıştır. Proteinlerin kristal yapıları pdb bankdan alınmıştır(<https://www.rcsb.org/>).

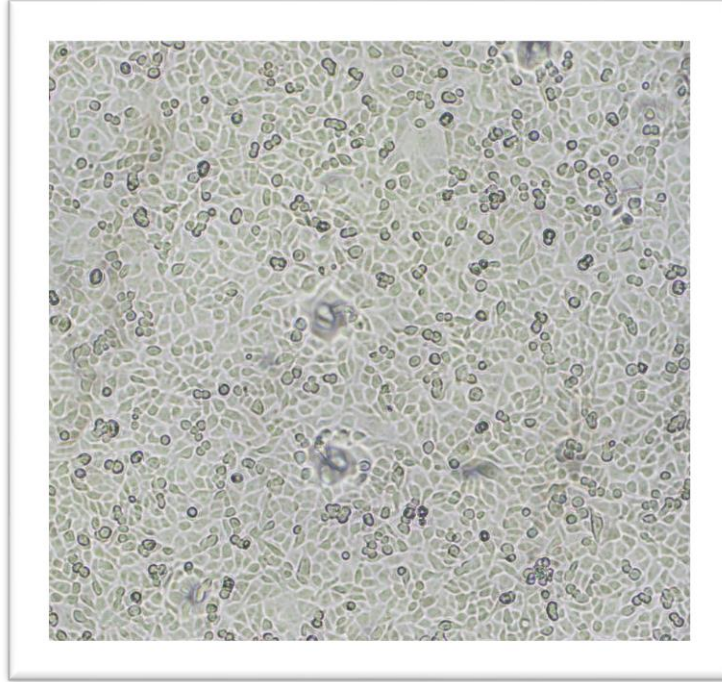
3.2.6.1. Moleküler Kenetlenme (ing: Docking) Analizi

Atorvastatin, İrinotekan ve ilaç kombinasyonlarının seçilen proteinlere bağlanma enerjilerini hesaplamak için Autodock Vina (1) kullanılmış, bulunan sonuçları daha güvenilir hale getirebilmek için Swissdock (2) (<http://www.swissdock.ch/docking>) ve Seamdock (3) (<https://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/SeamDock/>) online moleküler kenetleme ve görüntüleme programları kullanılmıştır. Kenetleme çalışmaları boyunca moleküler görüntüleme ve analiz programları olan Discovery Studio Visualiser 2021, PyMol (9) ve Molegro Molecular Viewer (MMV 2019.7.0.0) programları kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Hücre hattının gelişimi

Bu çalışmada kullanılan MDA-MB-231 (üçlü negatif meme kanseri) hücre hatları Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi'nden temin edilmiştir (Şekil 4.1.). Meme kanseri hücre hattı, 75 cm²'lik şişede RPMI-1640 ortamında %10 (h/h) fetal sığır serumu, %1 (h/h) gentamisin antibiyotiği eklenerek üretilmiştir.



Şekil 4.1. MDA-MB-231 hücre hattı

4.2. Atorvastatinin *In Vitro* Toksikite Analizi

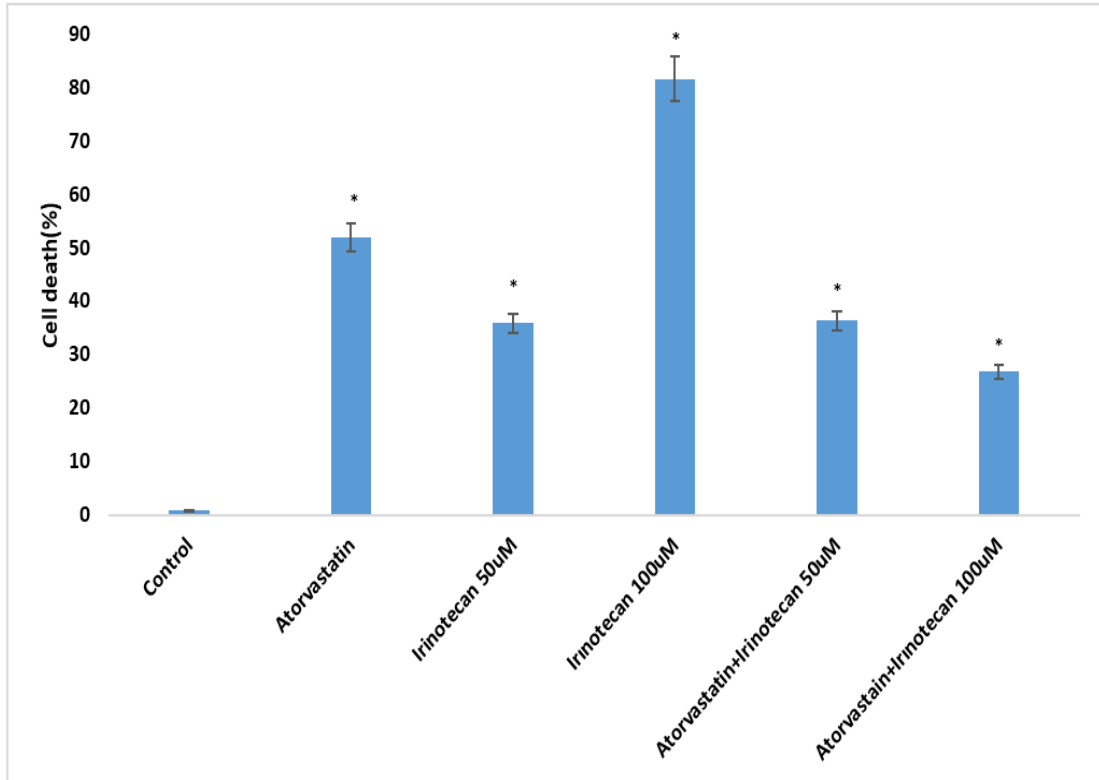
Atorvastatinin sitotoksitesi XTT tahlili ile ölçüldü. Hücreler, atorvastatinin seri seyreltilerine ekildi ve 96 oyuklu bir plaka üzerinde kültürlendi. 72 saat sonra her bir oyuğa Hücre Proliferasyonu XTT reaktif kiti (Biological Industries) eklenmiştir ve hücreler 4 saat süreyle inkübe edilmiştir. Absorbans değeri, plaka okuyuculu spektrofotometrede 450 nm'de ölçülmüş ve sonuçlar, üç bağımsız deneyden elde edilmiştir.

Elde edilen veriler Atorvastatinin hücre ölümünü indükleyerek umut verici bir sitotoksik etkisi olduğunu göstermiştir. Burada, Atorvastatin ve İrinotekan'ın MDA-MB-231'e karşı sinerjistik bir etki gösterdiği kombinasyon etkisi değerlendirilmiştir. Veriler, atorvastatinin hücrelerde irinotekanın kemosensitivitesini artırabildiğini ileri

sürülmüştür. İlaç dozajlarının uygulanması ve kombinasyon tedavisinin etkileri Şekil 4.2 ve Şekil 4.3 'te sunulmaktadır.

Drug	Dose(µM)	Cell Death(%)		
		24h	48h	72h
Atorvastatin	Control	0	0	0
	5	19,2	30,6	41,9
	10	21,7	40,1	45,3
	25	30	39,5	52,3
	50	45,3	51,9	60,5
	100	70,1	75,6	80,2
	150	98,6	98,1	99,2
Irinotecan	50	25,6	35,9	40,9
	100	70,4	81,6	90,9

Şekil 4.2. XTT Testinde 24, 48 ve 72 saat boyunca Atorvastatin ve İrinotecan ile Tedavi Edildikten Sonra MDA-MB-231 Hücre Ölümünün Yüzdesi



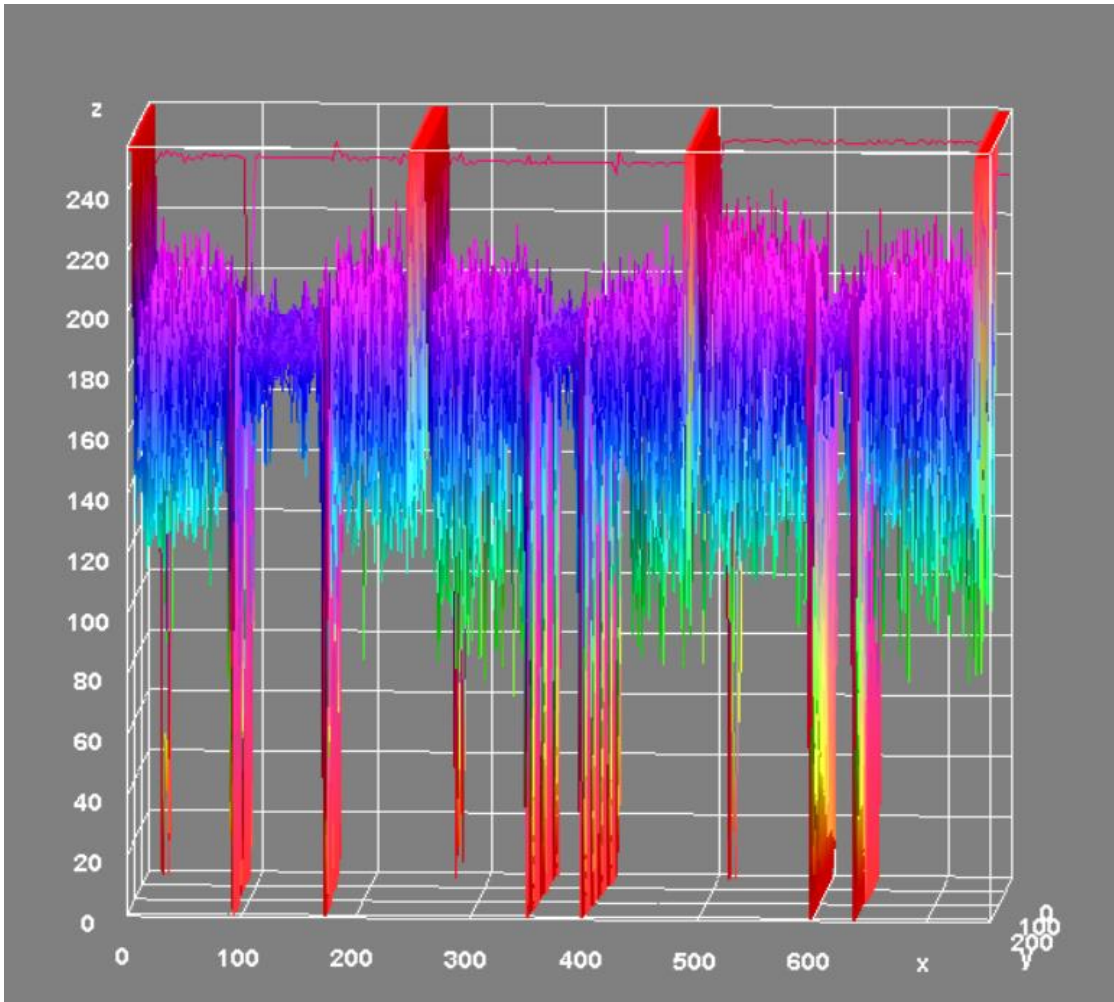
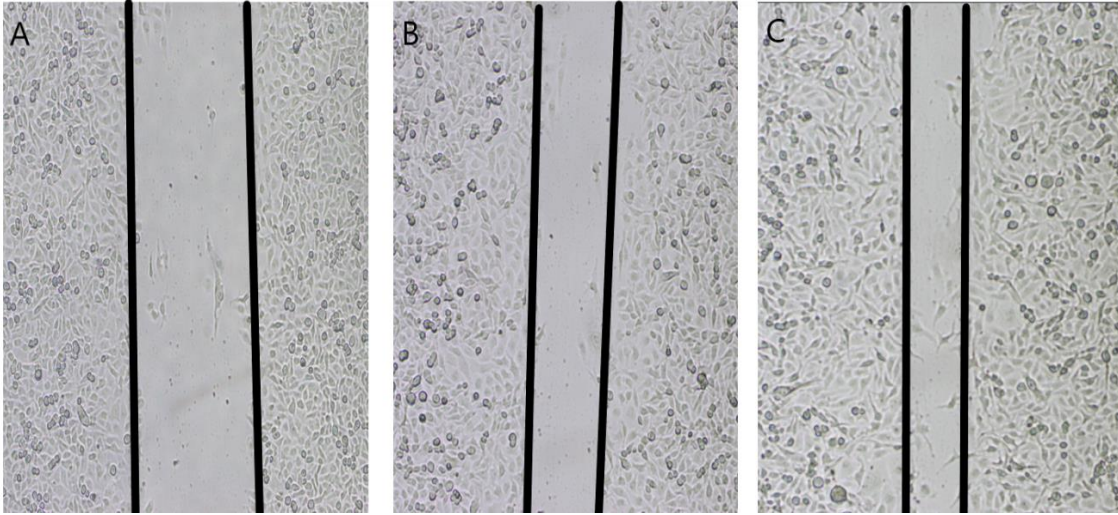
Şekil 4.3. Çeşitli Tedavi Konsantrasyonlarında Hücre Ölümü Yüzdesi

Simvastatin de dahil olmak üzere statin ilaçlarının kanser insidansını azaltmada rol oynayabileceğini öne süren çeşitli deneysel ve teorik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar, statinlerin kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını inhibe ederek, apoptozu (programlanmış hücre ölümü) indükleyerek ve inflamasyonu ve anjiyogenezi azaltarak anti-tümör etkilerine sahip olabileceğini göstermiştir (Harbourg ve ark., 2020; Lv ve ark., 2020; Choi ve ark., 2021).

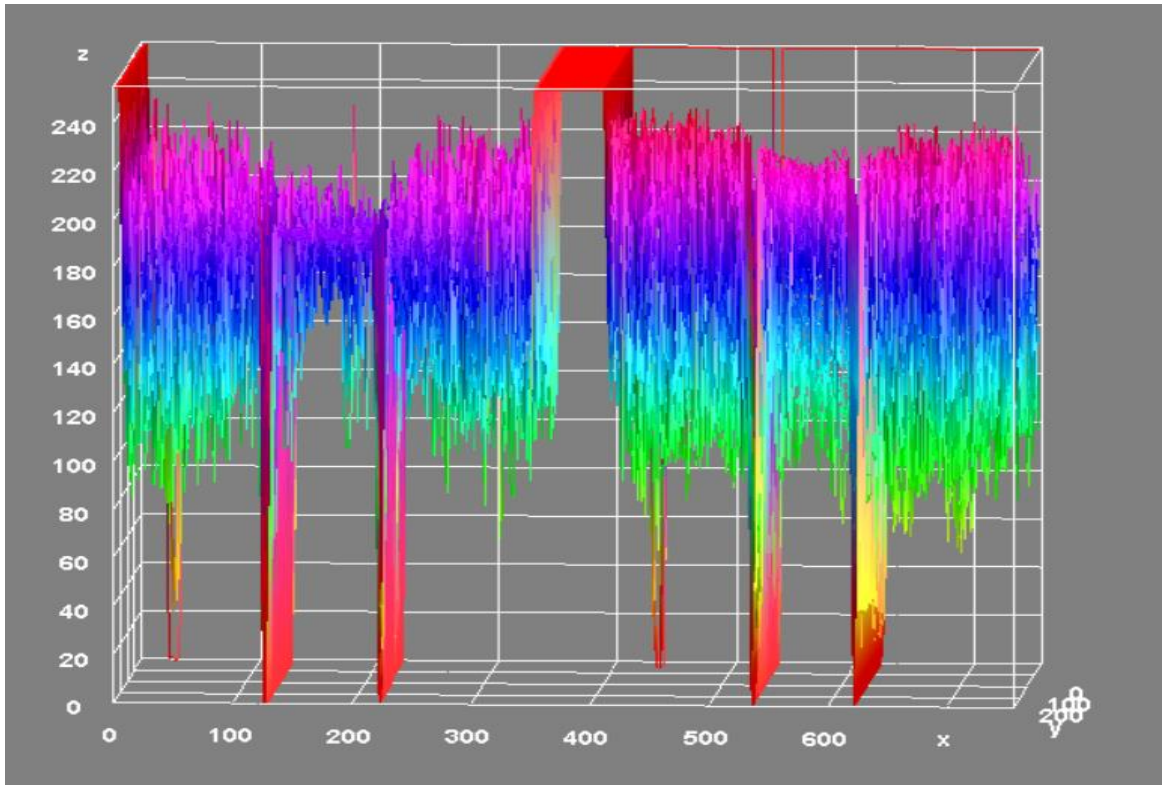
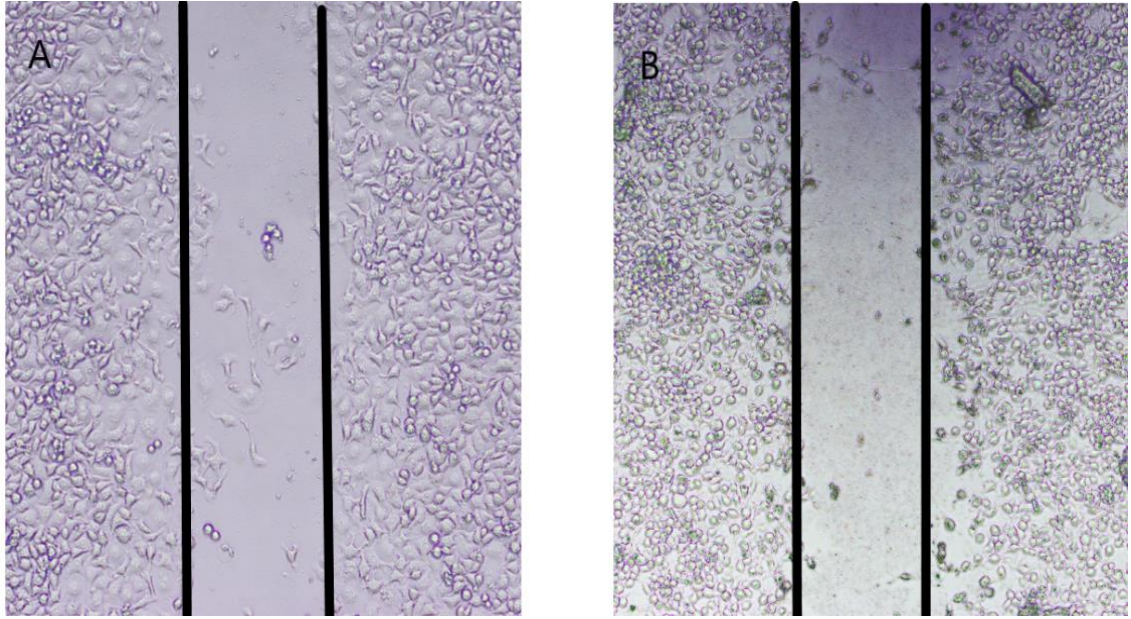
Bytautaite ve Petrikaite(2020), insan meme kanseri hücre dizileri MDA-MB-231 ve MCF-7'nin 2D ve 3D in vitro modellerinde lipofilik statin aktivitesi göstermiştir. Mueck ve ark. (2003), çeşitli lipofilik statinlerin iki meme kanseri hücre dizisinin (MCF-7 ve MDA-MB-231) canlılığı üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için bir çalışma yürütmüştür. Araştırmacılar, MDA-MB-231 hücre hattının statinlere karşı MCF-7 hücre hattına göre daha duyarlı olduğunu, ilaçların daha düşük konsantrasyonlarının hücre canlılığı üzerinde önemli bir etki gösterdiğini bulmuştur. Bu, meme kanseri hücrelerinin statinlere duyarlılığının, spesifik hücre hattına ve kullanılan statin tipine bağlı olarak değişebileceğini düşündürmektedir.

Başka bir çalışmada, Abolghasemi ve ark., (2022) atorvastatinin, MCF-7 meme kanseri hücrelerinde hem nekrozu hem de kaspaz bağımlı apoptozu indüklemeye potansiyeline sahiptir. Sonuçlar, bu etkinin, kanser hücresi canlılığının inhibisyonu için $9,1 \mu\text{M/L}$ ($n\text{M/mL}$) yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu (IC50) ile doza ve zamana bağlı olduğunu göstermektedir.

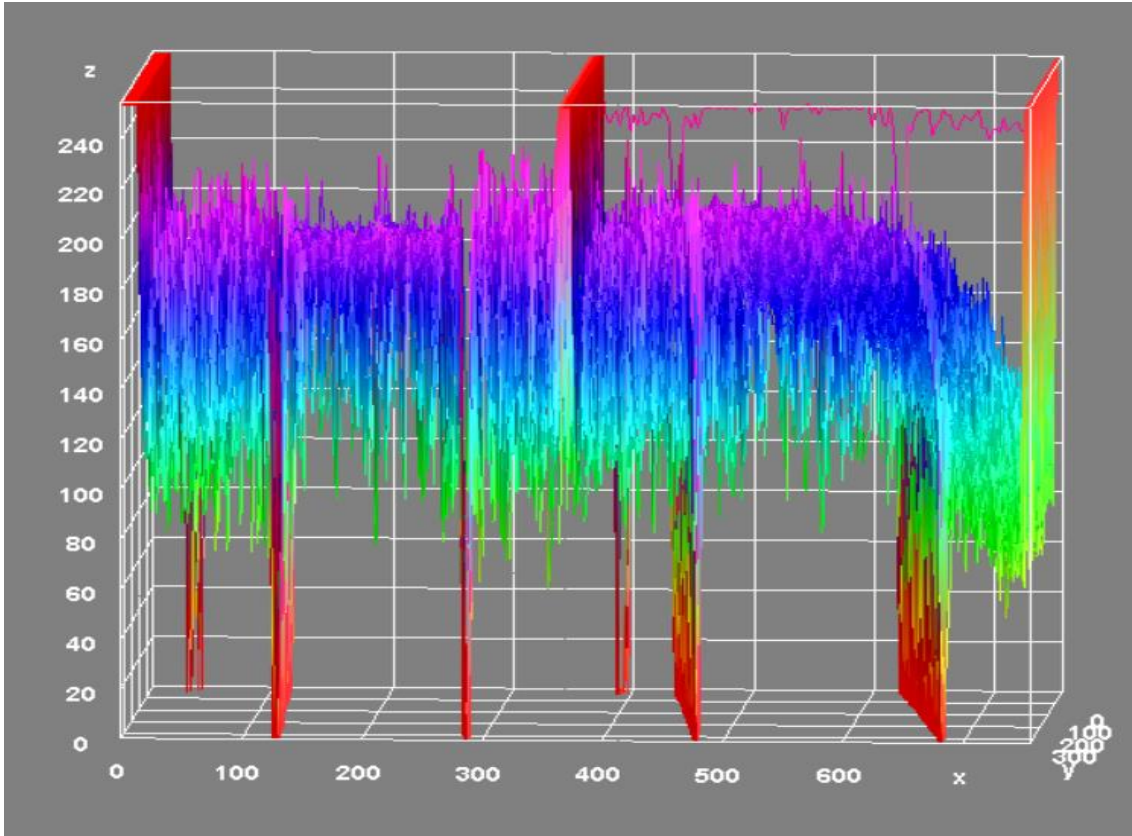
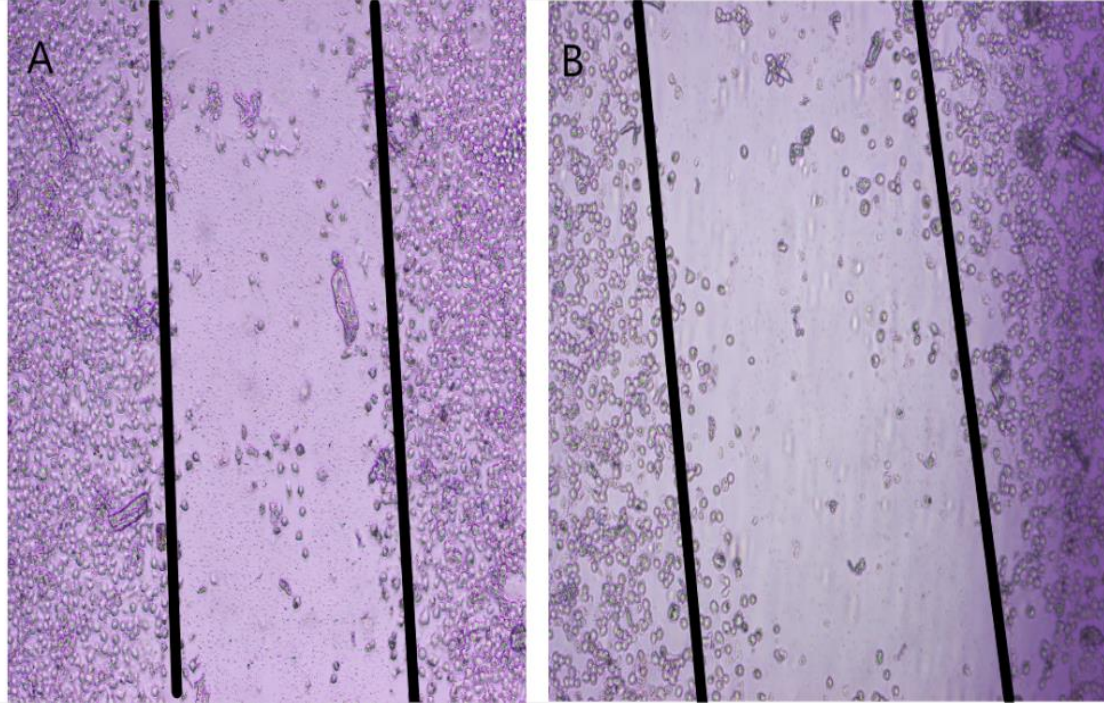
Motilite testi analizleri Şekil 4.4.4.5 ve 4.6'da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre kontrol grubu örneklerinde oluşturulan yara 48. saatte kapanacak düzeye gelmiştir. Yalnızca Atrovastatin ve yalnızca İrinotekan uygulanan gruplarda 48. saatte oluşturulan yara oldukça açıktır. Her iki ilaç kombinasyonunun uygulandığı grupta ise 48 saate hücrelerin öldüğü ve yaranın hala açık olduğu görülmektedir ($p<0,05$).



Şekil 4.4. MDA-MB-231 hücre hatlarında Motilite Testi (A.24.saat, B.48.saat,C. 72.saat)

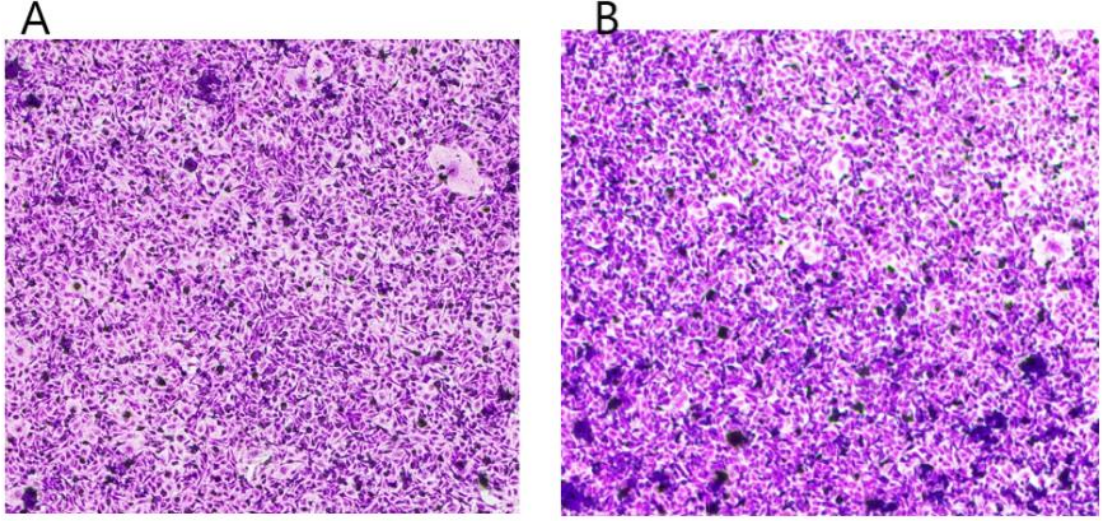


Şekil 4.5. MDA-MB-231 hücre hattında Motilite Testi (A) irinotekan (B) Atorvastatin uygulaması (48 saat)

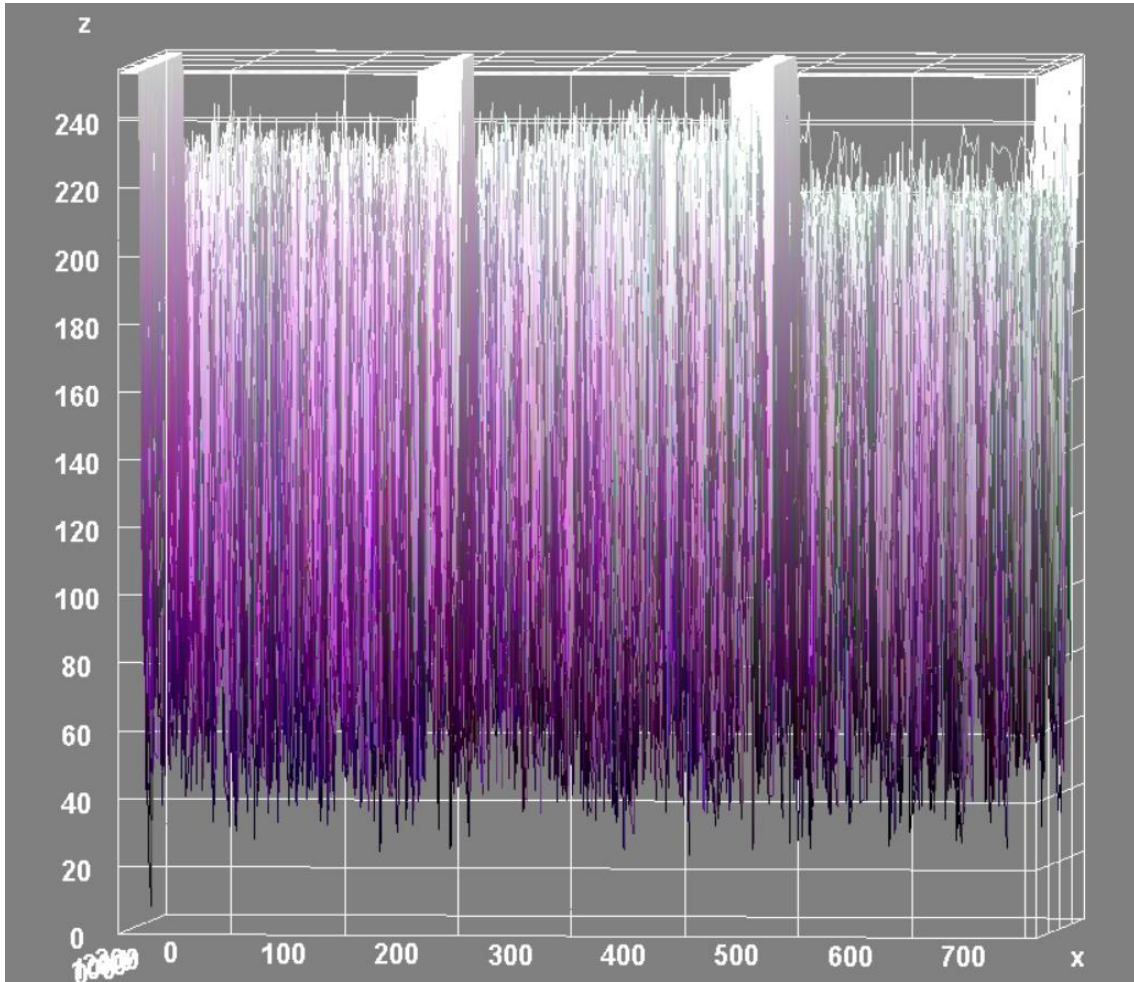
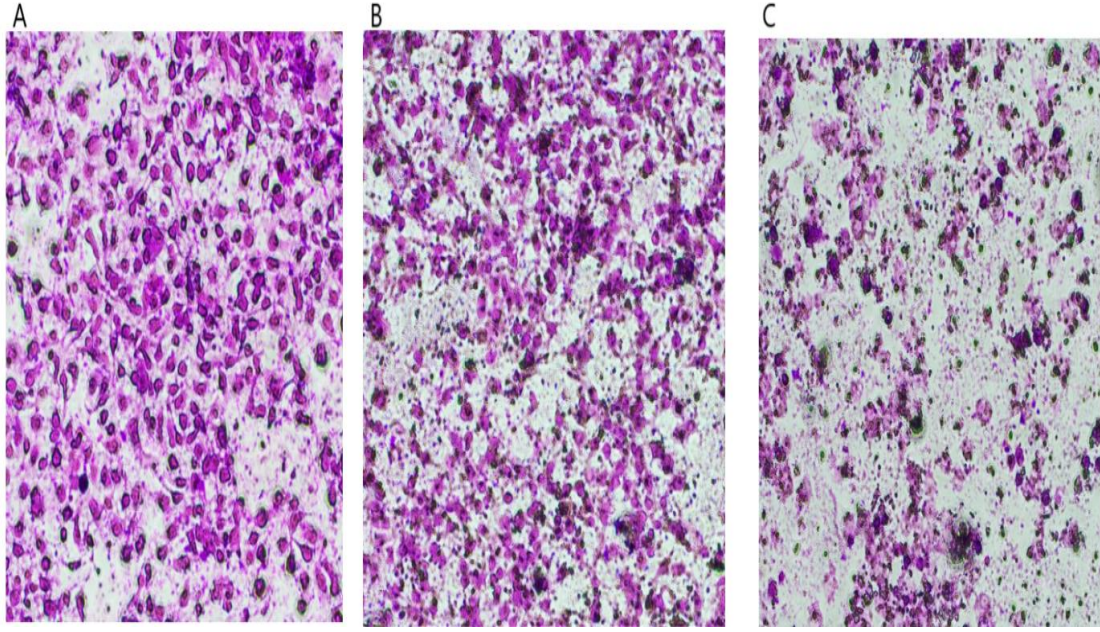


Şekil 4.6. MDA-MB-231 hücre hattında Motilite Testi (A) 48. ve (B) 72.saat Atorvastatin +İrinotekan uygulaması

Hücre invazyon analizi sonuçları Şekil 4.8 ve 4.9 da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre tek başına uygulanan Atorvastatin ve İrinotekan grubuna göre (Şekil 4.9) kombinasyonel uygulamada hücre sayısının azaldığı görülmektedir ($p<0,05$).



Şekil 4.7. Kontrol MDA-MB-231 hücre hatlarında invazyon testi (A. 48.saat; B. 72.saat)

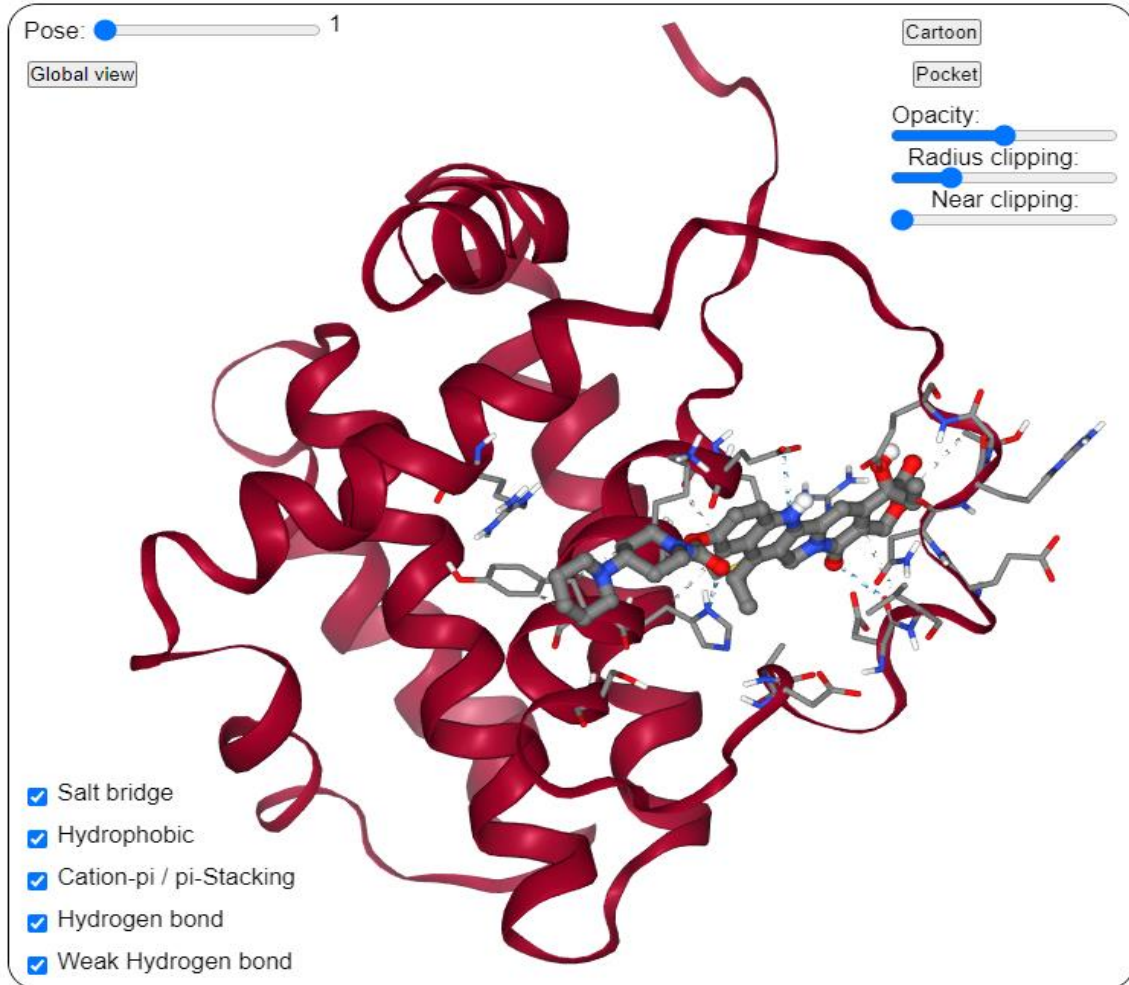


Şekil 4.8. MDA-MB-231 hücre hatlarında invazyon testi (A. İrinotekan ; B: Atorvastatin; C: İrinotekan +Atorvastatin) (48.saat)

Moleküler kenetlenme çalışma analizlerinde antapoptotik genlerden BCL-2, Akt-1 ve BAD ile atorvastatin , irinotekan ve kombinasyonel analiz yaptık(Tablo 4.3). Elde edilen sonuçlara göre atorvastatin ve irinotekan birlikte uygulanan analizlerde enerji değerini daha düşük olarak belirledik(Şekil 4.9, Şekil 4.10 ve Şekil 4.11) . Elde edilen sonuçlar hem deneysel hemde teorik olarak birbirini teyid ettiği görülmektedir.

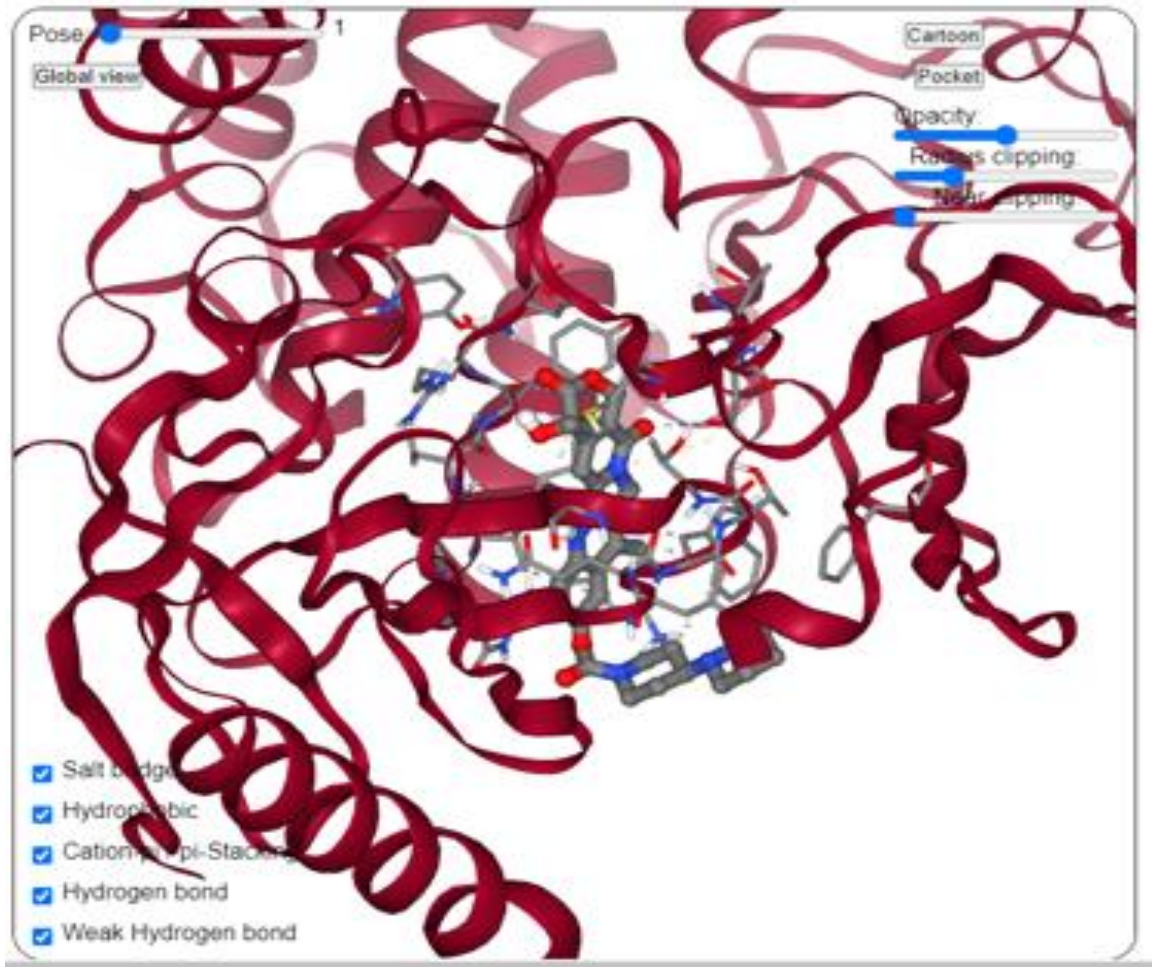
Tablo 4.3. Protein ligand kompleksine serbest ikinci ligandın bağlanma enerjisi ve ligandın tekli bağlanma enerjisinin karşılaştırılması

Reseptör	Ligand	Seamdock (Kcal/mol)	Reseptör-ligand kompleksi	İkinci ligand	Seamdock (Kcal/mol)
Bcl-2 (1G5M)	Atovarstatin	-6.8	Bcl-2 (1G5M)+irinotekan	Atovarstatin	-6.8
Bcl-2 (1G5M)	İrinotekan	-9.1	Bcl2(1G5M)+ Atovarstatin	İrinotekan	-9.3
Akt1 (7NH4)	Atovarstatin	-8.9	Akt1 (7NH4)+İrinotekan	Atovarstatin	-8.5
Akt1 (7NH4)	İrinotekan	-8.9	Akt1(7NH4)+Atovarstatin	İrinotekan	-11.3
BAD (1G5J)	Atovarstatin	-7.6	BAD (1G5J)+İrinotekan	Atovarstatin	-7.6
BAD (1G5J)	İrinotekan	-8.2	BAD (1G5J)+ Atovarstatin	İrinotekan	-8.3



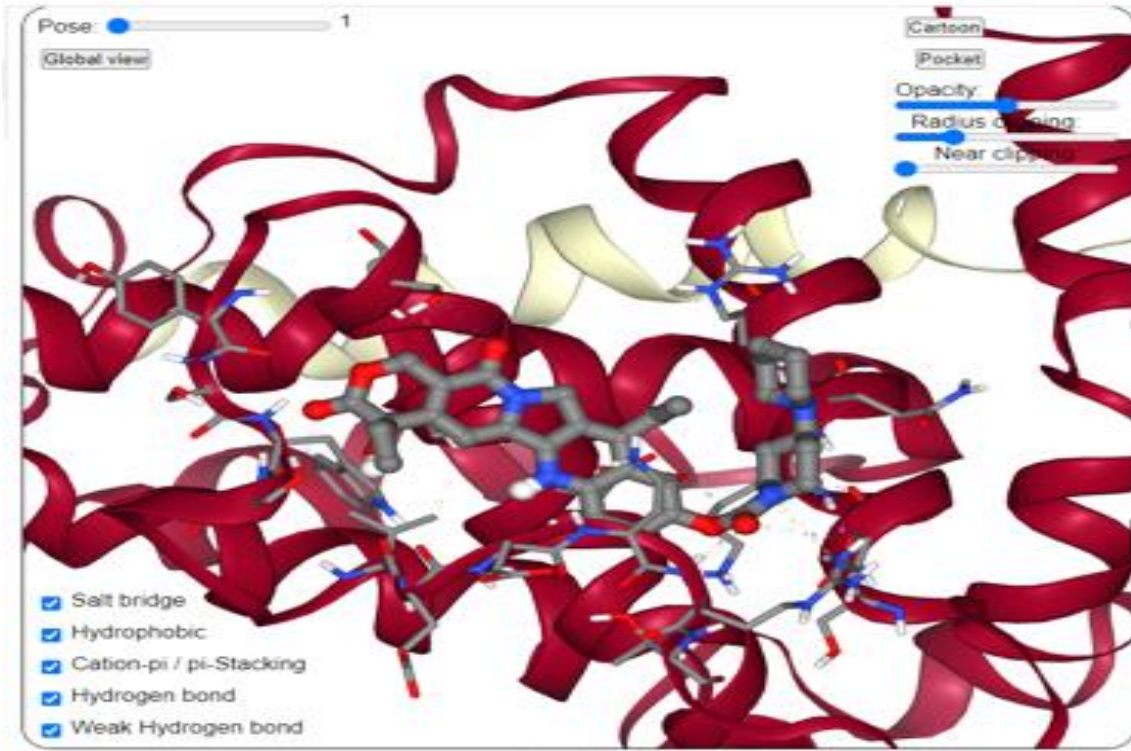
<i>hydrophobic contact</i>		<i>hydrogen bond</i>	
Ligand atom	Receptor	Ligand atom	Receptor
C27	M16(A) CB	N4	E13(A) OE2
C29	K17(A) CG	O3	H20(A) ND1
C29	H20(A) CB	O5	D35(A) O
C2	Y21(A) CB	O3	H20(A) ND1
C8	Y21(A) CD1		
C18	V36(A) CB		
C32	T41(A) CG2		

Şekil 4.9. Atorvastatin bağlı BCL-2 proteini ile İrinotekan ilacının etkileşimi (Enerji değeri: -9.3 kcal/mol)



<i>ionic interaction</i>		<i>hydrophobic contact</i>		<i>hydrogen bond</i>		<i>weak hydrogen bond</i>	
Ligand atom	Receptor	Ligand atom	Receptor	Ligand atom	Receptor	Ligand atom	Receptor
N3	D292(A) OD1	C31	N53(A) CB	O6	Y272(A) O	C26	Y272(A) O
		C8	L78(A) CD2	O5	D292(A) OD2		
		C30	Q79(A) CB				
		C13	W80(A) CB				
		C27	W80(A) CD2				
		C2	W80(A) CE3				
		C23	T82(A) CG2				
		C32	I84(A) CD				
		C33	L264(A) CD2				
		C33	K268(A) CB				
		C13	V270(A) CG1				
		C29	V270(A) CG2				

Şekil 4.10. Atorvastatin bağlı AKT-1 proteini ile irinotekan ilacının etkileşimi(Enerji değeri: -11.3 kcal/mol)



<i>ionic interaction</i>		<i>hydrophobic contact</i>		<i>hydrogen bond</i>		<i>weak hydrogen bond</i>	
Ligand atom	Receptor	Ligand atom	Receptor	Ligand atom	Receptor	Ligand atom	Receptor
N2	E48(A) OE1	C20	V34(A) CG2	O5	S22(A) OG	C24	S22(A) OG
				O6	S29(A) OG	C6	E48(A) O
				O4	S29(A) OG	C7	E48(A) OE1
				O3	N37(A) OD1		
				O3	E48(A) OE1		
				O5	S22(A) OG		
				O6	S29(A) OG		
				O3	R38(A) N		
				O4	S29(A) OG		

Şekil 4.11. Atorvastatin bağlı BAD proteini ile irinotekan ilacının etkileşimi (Enerji değeri: -8.3 kcal/mol).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan verilere dayanarak, Atorvastatinin, hücre ölümüne yol açan sitotoksik etkisi ile kanıtlandığı gibi, meme kanseri hücrelerinde umut verici bir anti-kanser aktivitesine sahip olabileceği görülmektedir. Elde edilen sonuçlara göre deneysel analizlerde kombinasyonel uygulamaların hücreler üzerinde daha etkili olduğu belirlenmiştir. Teorik analizlerde ise anti-apoptotik genlerden BCL-2, Akt-1 ve BAD proteinler ile atorvastatin , irinotekan ve kombinasyonel uygulamasını yaptık. Elde edilen sonuçlara bakıldığında atorvastatin ve irinotekan beraber uygulanan analizlerde enerji seviyesini daha düşük olarak belirledik. Elde edilen sonuçlar hem deneysel hemde kuramsal olarak birbirini teyid etmiş olduğu görülmektedir. Bu bulgular, Atorvastatinin ve İrinotekan kombinasyonel uygulamasının potansiyel olarak meme kanseri tedavisinde kemoterapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu bulguları doğrulamak ve Atorvastatin için optimal dozaj ve tedavi rejimini belirlemek ve bunun yanı sıra diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde potansiyel kullanımını araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKÇA

- Abolghasemi, R., Ebrahimi-Barough, S., Bahrami, N., & Ai, J. (2022). Atorvastatin Inhibits Viability and Migration of MCF7 Breast Cancer Cells. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 23(3), 867–875.
- Abolghasemi, R., Ebrahimi-Barough, S., Mohamadnia, A., & Ai, J. (2022). Synergistic inhibitory effect of human umbilical cord matrix mesenchymal stem cells-conditioned medium and atorvastatin on MCF7 cancer cells viability and migration. *Cell and tissue banking*, 23(4), 767–789.
- Alarcon Martinez, T., Zeybek, N. D., & Müftüoğlu, S. (2018). Evaluation of the Cytotoxic and Autophagic Effects of Atorvastatin on MCF-7 Breast Cancer Cells. *Balkan medical journal*, 35(3), 256–262.
- Alberts, A.W., Chen, J., Kuron, G., Hunt, V., Huff, J., Hoffman, C., et al. (1980). Mevinolin. A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci*, 77:3957–61.
- Alizadeh, A. A., Aranda, V., Bardelli, A., Blanpain, C., Bock, C., Borowski, C., Caldas, C., Califano, A., Doherty, M., Elsner, M., Esteller, M., Fitzgerald, R., Korbel, J. O., Lichter, P., Mason, C. E., Navin, N., Pe'er, D., Polyak, K., Roberts, C. W., Siu, L., ... Zucman-Rossi, J. (2015). Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nature medicine*, 21(8), 846–853.
- Arruebo, M., Vilaboa, N., Sáez-Gutierrez, B., Lambea, J., Tres, A., Valladares, M., & González-Fernández, A. (2011). Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers*, 3(3), 3279–3330.
- Asghari, M., Shaghghi, Z., Farzipour, S., Ghasemi, A., & Hosseinimehr, S. J. (2019). Radioprotective effect of olanzapine as an anti-psychotic drug against genotoxicity and apoptosis induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Molecular biology reports*, 46(6), 5909–5917.
- Bao, H., Zheng, N., Li, Z., & Zhi, Y. (2020). Synergistic Effect of Tangeretin and Atorvastatin for Colon Cancer Combination Therapy: Targeted Delivery of These Dual Drugs Using RGD Peptide Decorated Nanocarriers. *Drug design, development and therapy*, 14, 3057–3068.

- Beckwitt, C. H., Clark, A. M., Ma, B., Whaley, D., Oltvai, Z. N., & Wells, A. (2018). Statins attenuate outgrowth of breast cancer metastases. *British journal of cancer*, *119*(9), 1094–1105.
- Beckwitt, C. H., Shiraha, K., & Wells, A. (2018). Lipophilic statins limit cancer cell growth and survival, via involvement of Akt signaling. *PloS one*, *13*(5), e0197422.
- Bilheimer, D. W., Grundy, S. M., Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1983). Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *80*(13), 4124–4128.
- Blum C. B. (1994). Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *The American journal of cardiology*, *73*(14), 3D–11D.
- Cai, J., Yu, X., Zhang, B., Zhang, H., Fang, Y., Liu, S., Liu, T., & Ding, X. (2014). Atorvastatin improves survival of implanted stem cells in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *American journal of nephrology*, *39*(6), 466–475.
- Cai, S., Chen, Q., Xu, Y., Zhuang, Q., & Ji, S. (2020). Atorvastatin inhibits pancreatic cancer cells proliferation and invasion likely by suppressing neurotrophin receptor signaling. *Translational cancer research*, *9*(3), 1439–1447.
- Cai, S., & Gao, Z. (2021). Atorvastatin inhibits proliferation and promotes apoptosis of colon cancer cells via COX-2/PGE2/ β -Catenin Pathway. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, *26*(4), 1219–1225.
- Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. *Science (New York, N.Y.)*, *331*(6024), 1559–1564.
- Chanchevalap, S., Nandan, M. O., McConnell, B. B., Charrier, L., Merlin, D., Katz, J. P., & Yang, V. W. (2006). Kruppel-like factor 5 is an important mediator for lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in intestinal epithelial cells. *Nucleic acids research*, *34*(4), 1216–1223.
- Chylack, L. T., Jr, Mantell, G., Wolfe, J. K., Friend, J., & Rosner, B. (1993). Lovastatin and the human lens; results of a two year study. The MSDRL Study Group. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, *70*(11), 937–943.

- Crevar-Sakac, M., Vujić, Z., Kotur-Stevuljević, J., Ivanisević, J., Jelić-Ivanović, Z., Milenković, M., Markelić, M., & Vujčić, Z. (2016). Effects of atorvastatin and artichoke leaf tincture on oxidative stress in hypercholesterolemic rats. *Vojnosanitetski pregled*, *73*(2), 178–187.
- Davignon J. (2004). Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, *109*(23 Suppl 1), III39–III43.
- Downs, J. R., Clearfield, M., Weis, S., Whitney, E., Shapiro, D. R., Beere, P. A., Langendorfer, A., Stein, E. A., Kruyer, W., & Gotto, A. M., Jr (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, *279*(20), 1615–1622.
- El-Khashab I. H. (2021). Antiangiogenic and Proapoptotic Activities of Atorvastatin and Ganoderma lucidum in Tumor Mouse Model via VEGF and Caspase-3 Pathways. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, *22*(4), 1095–1104.
- Endo, A., Kuroda, M., & Tsujita, Y. (1976). ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum*. *The Journal of antibiotics*, *29*(12), 1346–1348.
- Endo, A., Tsujita, Y., Kuroda, M., & Tanzawa, K. (1977). Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *European journal of biochemistry*, *77*(1), 31–36.
- Feldt, M., Bjarnadottir, O., Kimbung, S., Jirström, K., Bendahl, P. O., Veerla, S., Grabau, D., Hedenfalk, I., & Borgquist, S. (2015). Statin-induced anti-proliferative effects via cyclin D1 and p27 in a window-of-opportunity breast cancer trial. *Journal of translational medicine*, *13*, 133.
- Ferro, D., Parrotto, S., Basili, S., Alessandri, C., & Violi, F. (2000). Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*, *36*(2), 427–431.
- Furberg C. D. (1999). Natural statins and stroke risk. *Circulation*, *99*(2), 185–188.
- Gambhire, V. M., Salunkhe, S. M., & Gambhire, M. S. (2018). Atorvastatin-loaded lipid nanoparticles: antitumor activity studies on MCF-7 breast cancer cells. *Drug development and industrial pharmacy*, *44*(10), 1685–1692.

- Hajar R. (2011). Statins: past and present. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*, 12(3), 121–127.
- Harris, M. L., Bron, A. J., Brown, N. A., Keech, A. C., Wallendszus, K. R., Armitage, J. M., MacMahon, S., Snibson, G., & Collins, R. (1995). Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomised placebo controlled study. Oxford Cholesterol Study Group. *The British journal of ophthalmology*, 79(11), 996–1002.
- Harvey, A. J. (2019). Overview of cell signaling pathways in cancer. *Predictive Biomarkers in Oncology: Applications in Precision Medicine*, 167-182.
- Hausman, DM. (2019). What is cancer? *Perspect Biol Med*. 2019. <https://doi.org/10.1353/pbm.0046>.
- Havel, R. J., Hunninghake, D. B., Illingworth, D. R., Lees, R. S., Stein, E. A., Tobert, J. A., Bacon, S. R., Bolognese, J. A., Frost, P. H., & Lamkin, G. E. (1987). Lovastatin (mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. A multicenter study. *Annals of internal medicine*, 107(5), 609–615.
- He, Z., Yuan, J., Qi, P., Zhang, L., & Wang, Z. (2015). Atorvastatin induces autophagic cell death in prostate cancer cells in vitro. *Molecular medicine reports*, 11(6), 4403–4408.
- Heart Protection Study Collaborative Group (2011). Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 378(9808), 2013–2020.
- Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2010). Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c2197.
- Hosseinimehr, S. J., Ghasemi, F., Flahatgar, F., Rahmanian, N., Ghasemi, A., & Asgarian-Omran, H. (2020). Atorvastatin Sensitizes Breast and Lung Cancer Cells to Ionizing Radiation. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 19(2), 80–88.
- Illingworth, DR., Sexton, GJ.(1984). Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 74:1972–8.

- Jaikumkao, K., Pongchaidecha, A., Thongnak, L. O., Wanchai, K., Arjinajarn, P., Chatsudthipong, V., Chattipakorn, N., & Lungkaphin, A. (2016). Amelioration of Renal Inflammation, Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis Underlies the Protective Effect of Low Dosage of Atorvastatin in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity. *PloS one*, *11*(10), e0164528.
- Jones, HM., Fang ,Z., Sun, W., Clark, LH., Stine, JE., Tran, AQ., Sullivan, SA., Gilliam, TP., Zhou, C., Bae-Jump, VL. (2017). Atorvastatin exhibits anti-tumorigenic and anti-metastatic effects in ovarian cancer in vitro. *Am J Cancer Res*, *7*(12):2478–90
- Jose, M. A., Anandkumar, S., Narmadha, M. P., & Sandeep, M. (2012). A comparative effect of atorvastatin with other statins in patients of hyperlipidemia. *Indian journal of pharmacology*, *44*(2), 261–263.
- Kang, M., Jeong, C. W., Ku, J. H., Kwak, C., & Kim, H. H. (2014). Inhibition of autophagy potentiates atorvastatin-induced apoptotic cell death in human bladder cancer cells in vitro. *International journal of molecular sciences*, *15*(5), 8106–8121.
- Kannel, WB. (1995) .Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation*. *92*:3350–60.
- Kawahara, T., Nishikawa, M., Kawahara, C., Inazu, T., Sakai, K., & Suzuki, G. (2013). Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation*, *127*(23), 2327–2335.
- Kentsis A. (2020). Why do young people get cancer?. *Pediatric blood & cancer*, *67*(7), e28335.
- Keys, A., Menotti, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Djordevic, B. S., Buzina, R., Dontas, A. S., Fidanza, F., Karvonen, M. J., & Kimura, N. (1984). The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Preventive medicine*, *13*(2), 141–154.
- Kitagawa, K., Moriya, K., Kaji, K., Saikawa, S., Sato, S., Nishimura, N., Namisaki, T., Akahane, T., Mitoro, A., & Yoshiji, H. (2020). Atorvastatin Augments Gemcitabine-Mediated Anti-Cancer Effects by Inhibiting Yes-Associated Protein in Human Cholangiocarcinoma Cells. *International journal of molecular sciences*, *21*(20), 7588.
- Kurogi, K., Sugiyama, S., Sakamoto, K., Tayama, S., Nakamura, S., Biwa, T., Matsui, K., Ogawa, H., & COMPACT-CAD Investigators (2013). Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in

- patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *Journal of cardiology*, 62(2), 87–94.
- LaRosa, J., He, J., Vupputuri, S.(1999). Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 282:2340–6.
- Laties, A. M., Shear, C. L., Lippa, E. A., Gould, A. L., Taylor, H. R., Hurley, D. P., Stephenson, W. P., Keates, E. U., Tupy-Visich, M. A., & Chremos, A. N. (1991). Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. II. Assessment of the human lens after 48 weeks of treatment with lovastatin. *The American journal of cardiology*, 67(6), 447–453.
- Lee, S., Lee, H. J., Kang, H., Kim, E. H., Lim, Y. C., Park, H., Lim, S. M., Lee, Y. J., Kim, J. M., & Kim, J. S. (2019). Trastuzumab Induced Chemobrain, Atorvastatin Rescued Chemobrain with Enhanced Anticancer Effect and without Hair Loss-Side Effect. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 234.
- Liang, Z., Li, W., Liu, J., Li, J., He, F., Jiang, Y., Yang, L., Li, P., Wang, B., Wang, Y., Ren, Y., Yang, J., Luo, Z., Vaziri, C., & Liu, P. (2017). Simvastatin suppresses the DNA replication licensing factor MCM7 and inhibits the growth of tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Scientific reports*, 7, 41776.
- Liu, Y. Q., Wang, X. L., He, D. H., & Cheng, Y. X. (2021). Protection against chemotherapy- and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 80, 153402.
- Liu, H., Liang, S. L., Kumar, S., Weyman, C. M., Liu, W., & Zhou, A. (2009). Statins induce apoptosis in ovarian cancer cells through activation of JNK and enhancement of Bim expression. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 63(6), 997–1005.
- Lovastatin Study Group II. (1986). Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia. *A multicenter study. JAMA*. 256:2829–34.
- Lovastatin Study Group III.(1988). A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. *JAMA*. 260:359–66.
- Lovastatin Study Group IV. (1990).A multicenter comparison of lovastatin and probucol for treatment of severe primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 66:22b–30b.

- Mabuchi, H., Haba, T., Tatami, R., Miyamoto, S., Sakai, Y., Wakasugi, T., Watanabe, A., Koizumi, J., & Takeda, R. (1981). Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*, *305*(9), 478–482.
- Mabuchi, H., Sakai, T., Sakai, Y., Yoshimura, A., Watanabe, A., Wakasugi, T., Koizumi, J., & Takeda, R. (1983). Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia. Additive effects of compactin and cholestyramine. *The New England journal of medicine*, *308*(11), 609–613.
- Malhotra, H. S., & Goa, K. L. (2001). Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs*, *61*(12), 1835–1881.
- Marusyk, A., Almendro, V., & Polyak, K. (2012). Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer?. *Nature reviews. Cancer*, *12*(5), 323–334.
- Mukai, S., Hiyama, T., Tanaka, S., Yoshihara, M., Arihiro, K., & Chayama, K. (2007). Involvement of Kruppel-like factor 6 (KLF6) mutation in the development of nonpolypoid colorectal carcinoma. *World journal of gastroenterology*, *13*(29), 3932–3938.
- Ng, W. L., Huang, Q., Liu, X., Zimmerman, M., Li, F., & Li, C. Y. (2013). Molecular mechanisms involved in tumor repopulation after radiotherapy. *Translational cancer research*, *2*(5), 442–448.
- Parada, B., Reis, F., Pinto, Â., Sereno, J., Xavier-Cunha, M., Neto, P., Rocha-Pereira, P., Mota, A., Figueiredo, A., & Teixeira, F. (2012). Chemopreventive efficacy of Atorvastatin against nitrosamine-induced rat bladder cancer: antioxidant, anti-proliferative and anti-inflammatory properties. *International journal of molecular sciences*, *13*(7), 8482–8499.
- Pedersen, T. R., Berg, K., Cook, T. J., Faergeman, O., Haghfelt, T., Kjekshus, J., Miettinen, T., Musliner, T. A., Olsson, A. G., Pyörälä, K., Thorgeirsson, G., Tobert, J. A., Wedel, H., & Wilhelmsen, L. (1996). Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Archives of internal medicine*, *156*(18), 2085–2092.
- Pedersen, T. R., Wilhelmsen, L., Faergeman, O., Strandberg, T. E., Thorgeirsson, G., Troedsson, L., Kristianson, J., Berg, K., Cook, T. J., Haghfelt, T., Kjekshus, J.,

- Miettinen, T., Olsson, A. G., Pyörälä, K., & Wedel, H. (2000). Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *The American journal of cardiology*, *86*(3), 257–262.
- Pouri, M., Shaghaghi, Z., Ghasemi, A., & Hosseinimehr, S. J. (2019). Radioprotective Effect of Gliclazide as an Anti-Hyperglycemic Agent Against Genotoxicity Induced by Ionizing Radiation on Human Lymphocytes. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry*, *17*(1), 40–46.
- Profumo, E., Buttari, B., Saso, L., & Rigano, R. (2014). Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Current topics in medicinal chemistry*, *14*(22), 2542–2551.
- Rackley C. E. (1996). Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clinical cardiology*, *19*(9), 683–689.
- Ramanjaneyulu, S. V., Trivedi, P. P., Kushwaha, S., Vikram, A., & Jena, G. B. (2013). Protective role of atorvastatin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and testicular toxicity in mice. *Journal of physiology and biochemistry*, *69*(3), 513–525.
- Reiss, A. B., & Wirkowski, E. (2009). Statins in neurological disorders: mechanisms and therapeutic value. *TheScientificWorldJournal*, *9*, 1242–1259.
- Roth B. D. (2002). The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent. *Progress in medicinal chemistry*, *40*, 1–22.
- Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A., Rouleau, J. L., Rutherford, J. D., Cole, T. G., Brown, L., Warnica, J. W., Arnold, J. M., Wun, C. C., Davis, B. R., & Braunwald, E. (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *The New England journal of medicine*, *335*(14), 1001–1009.
- Sánchez, C. A., Rodríguez, E., Varela, E., Zapata, E., Páez, A., Massó, F. A., Montaña, L. F., & Lóopez-Marure, R. (2008). Statin-induced inhibition of MCF-7 breast cancer cell proliferation is related to cell cycle arrest and apoptotic and necrotic cell death mediated by an enhanced oxidative stress. *Cancer investigation*, *26*(7), 698–707.
- Sarath, T. S., Waghe, P., Gupta, P., Choudhury, S., Kannan, K., Pillai, A. H., Harikumar, S. K., Mishra, S. K., & Sarkar, S. N. (2014). Atorvastatin

- ameliorates arsenic-induced hypertension and enhancement of vascular redox signaling in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 280(3), 443–454.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). (1994). *Lancet (London, England)*, 344(8934), 1383–1389.
- Schmidt, J., Schmitt, C., Hockwin, O., Paulus, U., & von Bergmann, K. (1994). Ocular drug safety and HMG-CoA-reductase inhibitors. *Ophthalmic Res.* 26:352–60.
- Selzer, E., & Kornek, G. (2013). Targeted drugs in combination with radiotherapy for the treatment of solid tumors: current state and future developments. *Expert review of clinical pharmacology*, 6(6), 663–676.
- Serruys, P. W., de Feyter, P., Macaya, C., Kokott, N., Puel, J., Vrolix, M., Branzi, A., Bertolami, M. C., Jackson, G., Strauss, B., Meier, B., & Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators (2002). Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 287(24), 3215–3222.
- Sever, P. S., Dahlöf, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., Collins, R., Kjeldsen, S. E., Kristinsson, A., McInnes, G. T., Mehlsen, J., Nieminen, M., O'Brien, E., Ostergren, J., & ASCOT investigators (2003). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 361(9364), 1149–1158.
- Shaghghi, Z., Alvandi, M., Farzipour, S., Dehbanpour, M. R., & Nosrati, S. (2022). A review of effects of atorvastatin in cancer therapy. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 40(1), 27.
- Shaghghi, Z., Alvandi, M., Nosrati, S., & Hadei, S. K. (2021). Potential utility of peptides against damage induced by ionizing radiation. *Future oncology (London, England)*, 17(10), 1219–1235.
- Sheng, B., Song, Y., Zhang, J., Li, R., Wang, Z., & Zhu, X. (2020). Atorvastatin suppresses the progression of cervical cancer via regulation of autophagy. *American journal of translational research*, 12(9), 5252–5268.
- Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I., Isles, C. G., Lorimer, A. R., MacFarlane, P. W., McKillop, J. H., & Packard, C. J. (1995). Prevention of coronary heart disease

- with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*, 333(20), 1301–1307.
- Smith, R. A., Andrews, K. S., Brooks, D., Fedewa, S. A., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., & Wender, R. C. (2019). Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(3), 184–210.
- Smith, R. A., & Oeffinger, K. C. (2020). The importance of cancer screening. *Medical Clinics*, 104(6), 919-938.
- Solheim, S., Seljeflot, I., Arnesen, H., Eritsland, J., & Eikvar, L. (2001). Reduced levels of TNF alpha in hypercholesterolemic individuals after treatment with pravastatin for 8 weeks. *Atherosclerosis*, 157(2), 411–415.
- Steinberg, D., & Gotto, A. M., Jr (1999). Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA*, 282(21), 2043–2050.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Tamburrino, D., Crippa, S., Partelli, S., Archibugi, L., Arcidiacono, P. G., Falconi, M., & Capurso, G. (2020). Statin use improves survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma: A meta-analysis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 52(4), 392–399.
- Tang, J. L., Armitage, J. M., Lancaster, T., Silagy, C. A., Fowler, G. H., & Neil, H. A. (1998). Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *BMJ (Clinical research ed.)*, 316(7139), 1213–1220.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group,(1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 339:1349–57.

- Thompson, G. R., Ford, J., Jenkinson, M., & Trayner, I. (1986). Efficacy of mevinolin as adjuvant therapy for refractory familial hypercholesterolaemia. *The Quarterly journal of medicine*, *60*(232), 803–811.
- Tobert, J. A., Bell, G. D., Birtwell, J., James, I., Kukovetz, W. R., Pryor, J. S., Buntinx, A., Holmes, I. B., Chao, Y. S., & Bolognese, J. A. (1982). Cholesterol-lowering effect of mevinolin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, in healthy volunteers. *The Journal of clinical investigation*, *69*(4), 913–919.
- Tobert, J. A., Hitzenberger, G., Kukovetz, W. R., Holmes, I. B., & Jones, K. H. (1982). Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Atherosclerosis*, *41*(1), 61–65.
- Toepfer, N., Childress, C., Parikh, A., Rukstalis, D., & Yang, W. (2011). Atorvastatin induces autophagy in prostate cancer PC3 cells through activation of LC3 transcription. *Cancer biology & therapy*, *12*(8), 691–699.
- Tsujita, Y., Kuroda, M., Tanzawa, K., Kitano, N., & Endo, A. (1979). Hypolipidemic effects in dogs of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Atherosclerosis*, *32*(3), 307–313.
- Tulbah, A. S., & Gamal, A. (2021). Design and Characterization of Atorvastatin Dry Powder Formulation as a potential Lung Cancer Treatment. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, *29*(12), 1449–1457.
- van Leuven, S. I., & Kastelein, J. J. (2005). Atorvastatin. *Expert opinion on pharmacotherapy*, *6*(7), 1191–1203.
- Velarde, M. C., Zeng, Z., McQuown, J. R., Simmen, F. A., & Simmen, R. C. (2007). Kruppel-like factor 9 is a negative regulator of ligand-dependent estrogen receptor alpha signaling in Ishikawa endometrial adenocarcinoma cells. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, *21*(12), 2988–3001.
- Wang, S. P., Zhou, H. J., Chen, X. P., Ren, G. Y., Ruan, X. X., Zhang, Y., Zhang, R. L., & Chen, J. (2007). Loss of expression of Kruppel-like factor 6 in primary hepatocellular carcinoma and hepatoma cell lines. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, *26*(1), 117–124.
- Warita, K., Warita, T., Beckwitt, C. H., Schurdak, M. E., Vazquez, A., Wells, A., & Oltvai, Z. N. (2014). Statin-induced mevalonate pathway inhibition attenuates

- the growth of mesenchymal-like cancer cells that lack functional E-cadherin mediated cell cohesion. *Scientific reports*, 4, 7593.
- Wassmann, S., Laufs, U., Müller, K., Konkol, C., Ahlbory, K., Bäumer, A. T., Linz, W., Böhm, M., & Nickenig, G. (2002). Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 22(2), 300–305.
- Yang, P. M., Liu, Y. L., Lin, Y. C., Shun, C. T., Wu, M. S., & Chen, C. C. (2010). Inhibition of autophagy enhances anticancer effects of atorvastatin in digestive malignancies. *Cancer research*, 70(19), 7699–7709.
- Zhang, K., He, X., Zhou, Y., Gao, L., Qi, Z., Chen, J., & Gao, X. (2015). Atorvastatin Ameliorates Radiation-Induced Cardiac Fibrosis in Rats. *Radiation research*, 184(6), 611–620.
- Zhou, Q., & Liao, J. K. (2010). Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives -. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 74(5), 818–826.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı:	Husam Aldain Mahmood Sabry SABRY
Uyruğu:	IRAK
Orcid Numarası:	0009-0008-0017-4242
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lisans	
Üniversite:	Mustansiriyah University
Fakülte:	Bilim Fakültesi
Bölümü:	Biyoloji Bölümü
Mezuniyet Yılı:	2010-2011
Yüksek Lisans	
Üniversite:	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Fakülte:	Fen Bilimleri Enstitüsü
Bölümü:	Moleküler Biyoloji ve Genetik
Mezuniyet Yılı:	2024
Tezden Üretilen Makaleler ve Bildiriler	
Sabry H.A.M.S., Demirkaya D.B., Azarkan S.Y.(2023). Investigation Of The Cytotoxic Effect Of Atorvastatin On Breast Cancer. <i>E J O N S 15th International Conference On Mathematic, Engineering And Natural Sciences</i> , March 16-18, Buenos Aires, Argentina.	