**KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERLERİNDE *RHEUM RİBES* BİTKİSİ FENOLİK BİLEŞENLERİNDEN EMODİN VE KLOROJENİK ASİT KOMBİNASYONUNUN APOPTOTİK ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÖZET**

*Kanser en sık görülen ölüm nedenlerinden biri olması sebebiyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kansere bağlı mortalitenin yaklaşık üçte biri yaşam tarzı ve diyet ile ilişkilendirilmektedir. Yüksek beden kütle indeksi, düşük meyve ve sebze tüketimi, yetersiz fiziksel aktivite, alkol ve tütün kullanımı gibi nedenlerin kansere bağlı ölümlerde artışa yol açtığı bildirilmiştir. DNA tamiri, hücre döngüsünün kontrolü, apoptozis ve yaşlanma gibi birçok kritik hücresel olayı düzenleyen önemli bir transkripsiyon faktörü olarak p53’ü kodlayan TP53 genindeki mutasyonların insan malignensilerinde %50’den fazla oranda görüldüğü bilinmektedir. Bir tümör baskılayıcı molekül olarak kabul edilen p53’ün ekspresyonundaki azalma da farklı kanser hücrelerinde gösterilmiştir. Proto-onkogen olan c-MYC transkripsiyon faktörünü kodlayan MYC genindeki mutasyonlara da birçok kanser türünde rastlanmaktadır. Hücre döngüsüne giriş, ribozom biyogenezi ve metabolizma gibi birçok olayla ilişkilendirilen c-MYC’nin aynı zamanda tümör hücrelerinde aşırı ekspresyonu sık rastlanan bir bulgudur. Kanser oluşumunun önemli bir nedeninin de p53 ve c-MYC arasındaki etkileşimin bozulmasının olduğu vurgulanmaktadır. Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve kimyasal ilaçlar kullanılmaktadır. Bu yöntemlerde görülen ağır yan etkiler alternatif tedavi arayışını doğurmuştur. Fitoterapinin kanser tedavisinde kullanılabirliği üzerine yıllardır çalışılmaktadır. Geleneksel beslenme kültürümüzde yer alan Rheum ribes (ışgın) otu, içeriğindeki antineoplastik bileşenler sebebiyle kanser tedavisinde kullanılabilirliği düşünülen bir bitkidir. R. ribes bileşiminde ise emodin ve klorojenik asit dikkat çekmektedir. Emodinin c-MYC üzerindeki baskılayıcı etkisi ve klorojenik asitin p53 ekspresyonunu arttırabilme özelliği çeşitli kanser hücrelerinde gösterilmiştir. Yüksek bir mortalite oranı ile dikkat çeken akciğer kanseri, küresel kanser yükünün önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri ise, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %15’ini oluşturan, ağırlıklı olarak tütün kullanımı ile doğrudan ilişkili olarak görülen bir nöroendokrin karsinomdur. Özellikle emodin ve klorojenik asitin tek başlarına değerlendirilmesi yerine, bir kombinasyon olarak NCI-H82 hücre serisinde daha güçlü bir antineoplastik etki gösterebileceğini düşünmekteyiz. Anti-apoptotik özellikteki BAX’ın transkripsiyonel aktivasyonu p53 ile sağlanmaktadır. BAX ise CASP3’ü aktive etmektedir. Bu sürecin başlaması için gerekli olan FAS/FASL etkileşiminin de p53 tarafından uyarıldığı bilinmektedir. Hücre döngüsünün kontrol altına alınması sürecinde p53’ün bazı mikro RNA’ları da (mir34 gibi) aktifleştirdiği ortaya konmuştur. Aynı zamanda apoptozisten kaçış ve proliferasyon uyarımı süreçlerinde işlev gören c-MYC ile BCL-2 birlikteliğinin de p53 tarafından kontrol edilmesi önemlidir. Sonuç olarak emodin-klorojenik asit kombinasyonunun NCL-H82 hücrelerinde güçlü bir şekilde proliferasyonu önleyip, apoptozisi uyararak antineoplastik etki göstereceği hipotezini geliştirmiş bulunmaktayız. Özellikle p53 ve c-MYC etkileşimine bağlı olarak gelişen apoptozla ilişkili yolaklara ait biyobelirteçleri hedef alan analizlerle hipotezimizin doğrulanması mümkün olacaktır.*

***Anahtar Kelimeler:*** *Küçük hücreli akciğer karsinomu, Rheum ribes, emodin, klorojenik asit, apoptozis*

**EVALUATION OF APOPTOTIC EFFECT OF EMODIN AND CHLOROGENIC ACID COMBINATION OF RHEUM RIBES PLANT PHENOLIC COMPONENTS ON SMALL CELL LUNG CANCERS**

**ABSTRACT**

*Cancer is a serious public health problem as it is one of the most common causes of death. Approximately one-third of cancer-related mortality is associated with lifestyle and diet. It has been reported that causes such as high body mass index, low fruit and vegetable consumption, insufficient physical activity, alcohol and tobacco use lead to an increase in cancer-related deaths. It is known that mutations in the TP53 gene encoding p53 as an important transcription factor regulating many critical cellular events such as DNA repair, cell cycle control, apoptosis and aging are seen in more than 50% of human malignancies. The decrease in the expression of p53, which is considered a tumor suppressor molecule, has also been shown in different cancer cells. Mutations in the MYC gene, which encodes the proto-oncogene c-MYC transcription factor, are also found in many types of cancer. The expression of c-MYC- which is also associated with a lot of cases such as entry to the cell cycle, ribosome biogenesis and metabolism- in tumor cells is a common finding. It is emphasized that an important cause of cancer formation is the disruption of the interaction between p53 and c-MYC. Chemotherapy, radiotherapy and chemical drugs are used in cancer treatment. The severe side effects seen in these methods have led to the search for alternative treatment. The use of phytotherapy in cancer treatment has been studied for years. Rheum ribes grass, which is included in our traditional nutrition culture, is a plant that is considered to be use in cancer treatment due to its antineoplastic components. Emodin and chlorogenic acid draw attention in the composition of R. ribes. The inhibitory effect of emodine on c-MYC and the ability of chlorogenic acid to increase p53 expression have been demonstrated in various cancer cells. Lung cancer, which stands out with a high mortality rate, constitutes an important part of the global cancer burden. Small cell lung cancer, on the other hand, is a neuroendocrine carcinoma that constitutes approximately 15% of lung cancer cases and is predominantly directly related to tobacco use. We think that it may exert a stronger antineoplastic effect in NCI-H82 cell line as a combination, rather than evaluating emodine and chlorogenic acid alone. Transcriptional activation of BAX, which has anti-apoptotic properties, is provided by p53. BAX activates CASP3. It is known that the FAS / FASL interaction necessary for the initiation of this process is also stimulated by p53. It has been demonstrated that p53 also activates some micro RNAs (such as mir34) in the process of controlling the cell cycle. It is also important to control the association of c-MYC and BCL-2 by p53, which functions in the processes of escape from apoptosis, and proliferation stimulation. As a result, we have developed the hypothesis that the combination of emodin-chlorogenic acid will have an antineoplastic effect by preventing strong proliferation and inducing apoptosis in NCL-H82 cells. It will be possible to verify our hypothesis, especially with analyzes targeting biomarkers of apoptosis-related pathways that develop due to p53 and c-MYC interactions.*

***Keywords:*** *Small cell lung carcinoma, Rheum ribes, emodin, chlorogenic acid, apoptosis*