

Tirozin Kinaz Enzim İnhibitörü Yeni Bileşikler ve Yapı-Aktivite İlişkilerinin Değerlendirilmesi

A. Selen GURKAN-ALP*, Feride BOZCA**

Tyrosine Kinase Enzyme Inhibitor New Compounds and Evaluation of Their Structure-Activity Relationships

SUMMARY

Cancer is one of the most important health problems today and the number of cancer patients is rapidly increasing day by day. It has been proven in many studies that hereditary and environmental factors increase the risk of developing cancer. ABL gene, a part of the chromosome 9, and BCR gene, a part of the chromosome 22 combine to form the fusion oncogene BCR-ABL on chromosome 22 and the changed chromosome is called the Philadelphia chromosome. This genetic abnormality is a diagnostic feature of chronic myeloid leukemia. Chronic myeloid leukemia is a crucial example of the fact that specific molecular target therapy alters the natural course of malignant diseases, and has been helpful for the development of specific and targeted therapies for many malignant diseases where effective drug therapy is not available. The increase in the functions of protein kinases has revealed the role of these enzymes in cancer, and it has been thought that cancer could be treated when these functions are suppressed. As a result of the studies, the first tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate was developed and was approved by the FDA in 2001. Imatinib mesylate was developed as a targeted drug and has become the most promising compound in terms of clinical development. While developing other tyrosine kinase inhibitors, imatinib was used as a prototype and the chemical structure-activity relationships were studied.

Key Words: Cancer, Chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome, BCR-ABL gene, Tyrosine kinase, Imatinib.

Tirozin Kinaz Enzim İnhibitörü Yeni Bileşikler ve Yapı-Aktivite İlişkilerinin Değerlendirilmesi

ÖZ

Kanser, günümüzde en önemli sağlık sorunlarından birisi olup, kansere yakalanan hasta sayısı da her geçen gün hızla artmaktadır. Kalıtsal ve çevresel faktörlerin kanser oluşma riskini artırdığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır. 9. kromozomun bir parçası (ABL geni) ile 22. kromozomunun bir parçası (BCR geni) birleşerek 22. kromozom üzerinde füzyon onkogen BCR-ABL'i oluşturur ve bu değişmiş kromozom Philadelphia kromozomu adını alır. Bu genetik anormallik kronik myeloid lösemide teşhis edicidir. Kronik myeloid lösemi, spesifik moleküler hedefe yönelik tedavinin malign hastalıkların doğal seyriyi değiştirdiğinin çok önemli bir örneğidir ve etkin bir ilaç tedavisinin mevcut olmadığı durumlarda birçok malign hastalık için spesifik ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için yararlı olmuştur. Protein kinazların işlevlerindeki artış bu enzimlerin kanserdeki rolünü ortaya çıkarmış ve bu işlevlerin baskılandığında kanserin tedavi edilebileceği düşünülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucunda ilk tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilat geliştirilmiş ve 2001 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. İmatinib mesilat hedefe yönelik bir ilaç olarak geliştirilmiştir ve klinik gelişim açısından en çok umut veren bileşik olmuştur. Diğer tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilirken imatinib prototip olarak alınmış ve kimyasal yapı-aktivite ilişkileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kanser, Kronik myeloid lösemi, Philadelphia kromozomu, BCR-ABL geni, Tirozin kinaz, İmatinib.

Received: 06.08.2018

Revised: 05.10.2018

Accepted: 12.11.2018

* Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, 06560 Ankara

** Ankara University, Faculty of Pharmacy, 06560 Ankara

Corresponding Author: Selen ALP

Phone: +90 312 2033080, Fax: +90 312 2131081, E-mail: salp@ankara.edu.tr

GİRİŞ

Kanser anormal hücrelerin kontrolsüz çoğalması, büyümesi ve yayılmasından kaynaklanan, bir gen hastalığıdır (Asati et al., 2016). Kalıtsal ve çevresel faktörlerin kanser oluşum riskini artırdığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Armitage, 1985; Luzzatto, 2011; Luzzatto ve Pandolfi, 2015).

Kanser, mortalite ve morbiditenin fazla olması, tedavinin süresi, maddi yükü, advers etkileri ve aynı zamanda sık görülmesinden dolayı günümüzün en önemli sağlık sorunlarından. Dünyada en fazla ölüme neden olan hastalıklar arasında kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci hastalıktır ve kansere yakalanan hasta sayısı ise her geçen gün hızla artmaktadır (Alıcı et al., 2006). 2012 Verilerine göre dünyada toplam 14.1 milyon kanser vakası gerçekleşmiş ve kansere bağlı 8.2 milyon ölüm meydana gelmiştir. Yeni kanser vakaları sayısının 2030 yılına kadar yılda 23.6 milyona çıkması beklenmektedir (<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>).

Çoğu kanser türü başka organ ve dokulara metastaz yapar. Kanser nedeniyle olan ölümlerin büyük çoğunluğu (%90), metabolik değişimlerin eşlik ettiği metastatik yayılma nedeniyle olmaktadır (Teoh ve Lunt, 2018).

Kanser tedavisinde neoplastik hücreler, önce cerrahi müdahale ile veya radyasyon tedavisi ile azaltılır veya ilerlemesi yavaşlatılır. Bunları kemoterapi veya immunoterapi takip eder. Kanser kemoterapisindeki amaç, ilaçlarla tümörün büyümesini ve gelişmesini engellemek, aynı zamanda yeniden gelişmesini ortadan kaldırarak sitotoksik etki sağlamaktır (Chabner ve Roberts, 2005).

ANTİNEOPLASTİK BİLEŞİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

A-Sitotoksik ilaçlar

1. Alkilyiciler

- Azotlu hardallar: Mekloretilamin, Melfalan, Siklofosfamid, Klorambusil
- Alkil sülfonatlar: Busulfan
- Etileniminler: Trietilenmelamin, Trietilen-tiofosforamid
- Nitrozürelere: Karmustin, Lomustin

2. Antimetabolitler

- Folik asit antimetabolitleri: Metotreksat
- Pürin antimetabolitleri: Merkaptopurin, Azatiyopurin
- Primidin antimetabolitleri: Fluorourasil, Sitarabin
- Aminoasit antagonistleri: Azaserin

3. Antibiyotikler: Daktinomisin, Daunorubisin

4. Doğal kaynaklardan elde edilen antineoplastik bileşikler

- İmid ve amidler: Kolşisin,
- Tersiyer aminler
- Dimerik indol alkaloidler: Vinblastin, Vinkristin
- Dimerik Tetrahidroizokinolinler: Talikaptin, Talidasin
- Asiklik tersiyer aminler: Solapalmitin, Solapalmitenin
- Fenantrokinolizidinler: Kriptolörin
- Fenantroindolizidinler: Tiloforin, Tilokreblin, Tiloforinin
- Heterosiklik aminler
- Laktonlar
- Glikozitler: Mitramisin

5. Platin bileşikleri: Sisplatin, Karboplatin, Oksaplatin

6. Taksanlar: Paklitaksel, Dosetaksel

7. Enzim inhibitörleri

- **Protein kinaz inhibitörleri: İmatinib, Nilotinib, Erlotinib**
- Topoizomeraz 1 inhibitörleri: Doksorubisin, Etoposid, Topotekan
- Matriks metalloproteinaz inhibitörleri: Enamalisin, Jelatinaz A
- Siklooksijenaz-2 inhibitörleri: Nimesulid, Etofenamat
- Proteazom inhibitörleri: Bortezomib, Delanzomib, Marizomib
- Histon deasetilaz inhibitörleri: Sodyum butirat, Valproik asit
- Diğer enzim hedefleri

8. Monoklonal antikorlar: Rituksimab, Alemtuzumab, Trastuzumab

9. Diğer sitotoksik antineoplastik ilaçlar

B. Hormonlar ve Hormon Antagonistleri

1. Glikokortikoidler

2. Estrojenler, progesteronlar ve estrojen reseptör antagonistleri

3. Gonadorelin analogları

4. Antiandrojenler

5. Somatostatin

(Adamson et al., 2006; Lemke et al., 2017; Wu, 2006).

Kronik myeloid lösemi

Kronik myeloid lösemi (KML) kemik iliğinin hematopoetik kök hücrelerinden kaynaklanan, aşırı granülosit ile karakterize edilen kemik iliği bozukluğudur (Hanlon ve Copland, 2017). KML'ye özgü ve teşhis edici genetik anormallik Philadelphia kromozomudur ve en çok yaşlı bireyleri etkilemektedir (Hanlon ve Copland, 2017; Luskin ve DeAngelo, 2018).

Günümüzde, genellikle asemptomatik ya da bazı durumlarda semptomatik kronik evrede KML teşhisi

konmaktadır. Tedavi edilmediğinde, kronik evre KML 3-5 yıl arasında ölümcül bir forma dönüşmektedir (Luskin ve DeAngelo, 2018). KML, spesifik moleküler hedefe yönelik tedavilerinin malign hastalıkların doğal gidişatını değiştirdiğinin önemli bir örneğidir (Pavlovsky et al., 2009).

Kök hücre nakli için uygun olmayan eski KML hastaları için etkin tedavi seçenekleri var olmadığından dolayı hastalık birkaç yıl içinde ölümcül hale gelmiştir (Weisberg et al., 2005). 2001 yılından sonra mutant tirozin kinazı aktif olarak hedefleyen tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) gelişimiyle, yaşlı hastalar da dahil olmak üzere KML'li tüm hastalarda başarıya ulaşılmıştır (Luskin ve DeAngelo, 2018).

Tirozin Kinaz

Tirozin kinaz, ATP'deki fosforun hedef proteine transferini sağlayarak, protein fosforilasyonunu katalizleyen bir enzimdir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004). Hücrelerin bölünmesinde, hücreler arası sinyal iletiminde, hücresel proliferasyonda ve farklılaşmada, hücrenin canlılığı ve hücre hareketi gibi önemli işlevlerde rol alır (Pawson, 2002; Zhang et al., 2009).

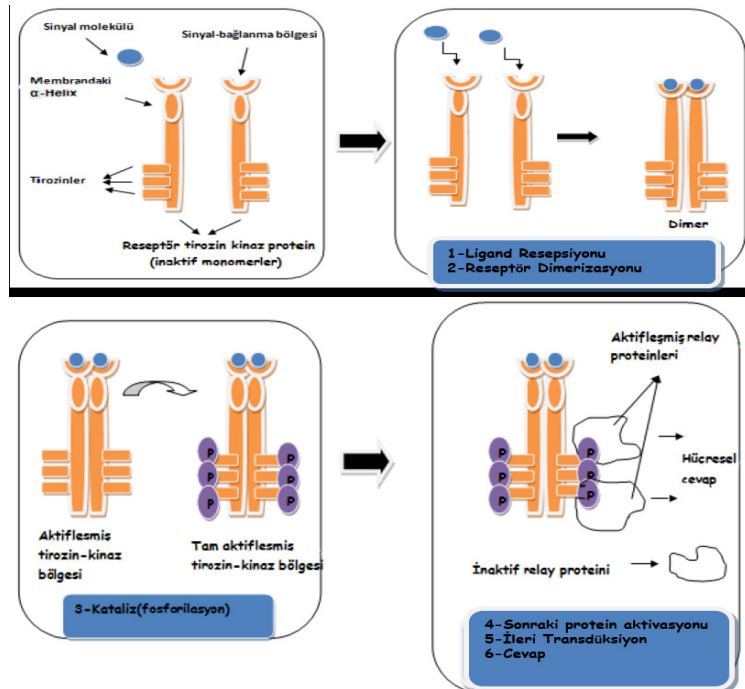
Tirozin kinazlar; reseptör protein kinazlar (membran yerleşimli protein kinazlar) ve non-reseptör protein kinazlar (sitoplazmik protein kinazlar) olarak 2 sınıfa ayrılır (Pawson, 2002). Resepör tirozin kinazlar (RTK), hücre-hücre iletişimine yardım eden sinyal taşıma yollarının temel bileşenidir (Hubbard ve Miller, 2007). RTK sınıfında 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bu reseptörler; insülin reseptörü, efrin reseptörleri (EphA, EphB), büyüme faktörleri (EGF

(Epidermal Büyüme Faktörü), VEGF, PDGF, FGF, NGF) reseptörleri ve efrin reseptörleridir (EphA, EphB) (Pawson, 2002).

Tirozin kinazların aktivasyon bölgesinin N-terminali katalitik aktiviteyi sağlarken C-terminali substratın bağlanması için uygun zemini hazır hale getirir. Hücre dışı N-terminali RTK'lar için karakteristik olan immüno-globulin benzeri veya EGF gibi yapılar, fibronektin tip III tekrarları veya sistein aminoasidinden zengin bölgeler içerir. Hücre içi C-terminal bölgesi ise reseptörün tirozin kinaz aktivitesinden sorumludur ve çok sayıda tirozin kalıntısına sahip katalitik bölgeden ve ATP bağlama bölgesinden oluşur (Zwick et al., 2001).

RTK'lar, aktivasyondan sorumlu olan tirozin kinaz bölgesini içerirler. Dinlenme anındaki hücrelerde, RTK'ların inaktif ve aktif konformasyonları dengededir. Büyüme faktörleri ile reseptörler etkileştikten sonra aktifleşirler ve sitoplazmadaki relay proteinleri ile birleşerek sinyal iletimini sağlarlar (Calabresi ve Welch, 1962).

RTK aktivasyonu, reseptörün kendini fosforlanmasıyla başlar. Daha sonra, bu fosforlanan bölgelere farklı adaptör proteinler bağlanırlar ve oluşan sinyalin hücre içine iletimini sağlarlar (Şekil 1) (Paul ve Mukhopadhyay, 2004). Adaptör proteinler ortak olarak SH2 (Src- homology-2) bölgesi içerirler. Bu proteinler, SH2 bölgeleriyle reseptöre bağlanırlar ve RTK ile efektör proteinleri arasında bağlantıyı kurarlar. Fosfat proteinler ile RTK aktivasyonunu sonlandırılır. Buna göre sinyal iletimi tersinir özelliktedir ve RTK ile kontrol altındadır (Blume-Jensen ve Hunter, 2001).



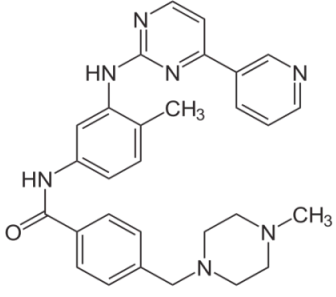
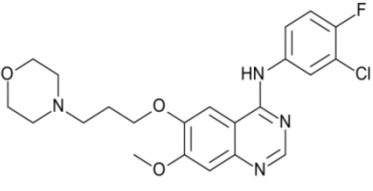
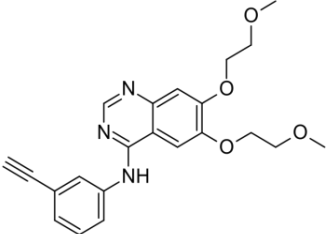
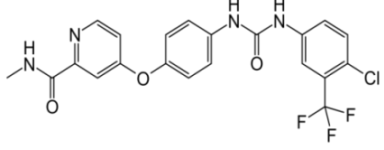
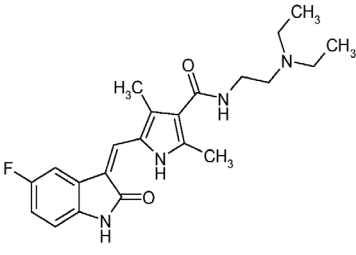
Şekil 1. Reseptör tirozin kinazların aktivasyonu (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).

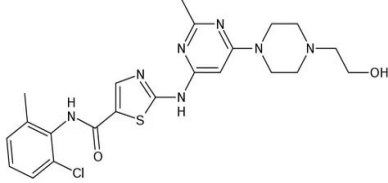
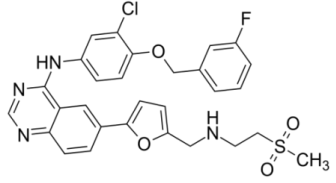
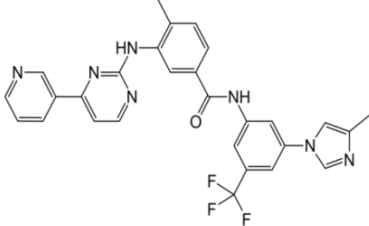
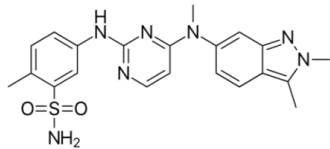
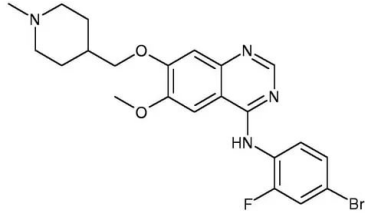
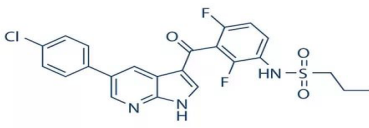
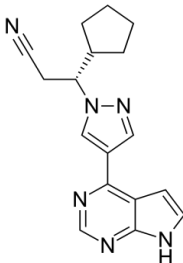
yaklaşımında etkilidirler (Hartmann et al., 2009; Pawson, 2002, Zhang et al., 2009, Sharma et al., 2016). Genel olarak etki mekanizmaları tirozin kinazın katalitik bağlanma bölgesinde yarışmalı ATP inhibisyonudur; ancak her bileşiğin hedeflediği kinaz spektrumu, farmakokinetikleri ve yan etkileri birbirinden farklıdır (Hartmann et al., 2009). TKI Tablo 1'de sınıflandırılmıştır. TKI'nın avantajı birden fazla reseptörü inhibe etmesi ve bundan dolayı sinyal oluşturma olasılığının artmasıdır. Bir avantajı da bu bileşikler oral olarak kullanıldığı için hastalara kullanım kolaylığı sunma-

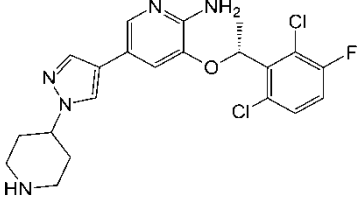
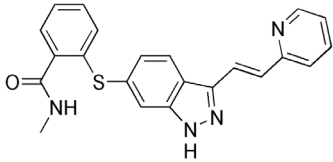
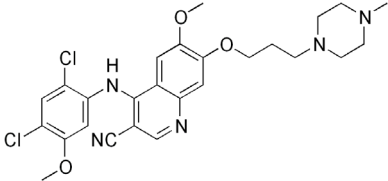
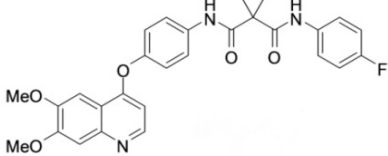
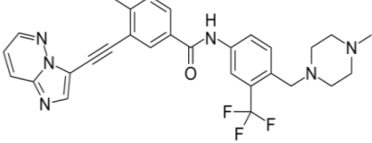
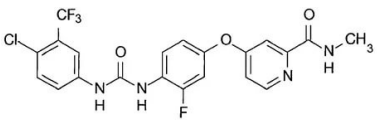
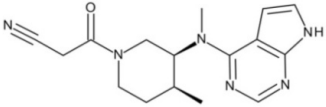
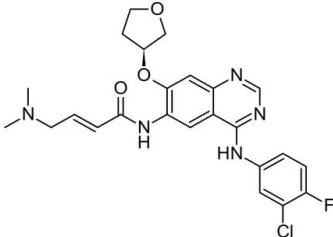
sıdır (Das ve Wakelee, 2012).

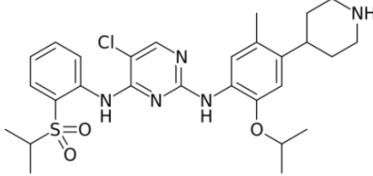
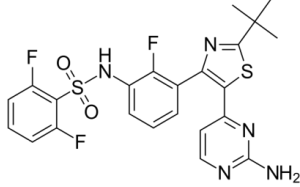
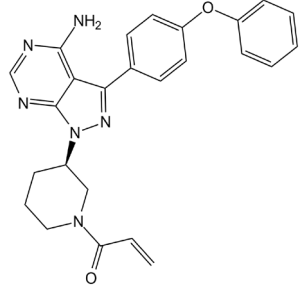
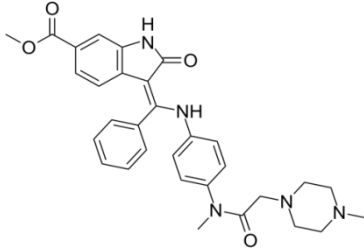
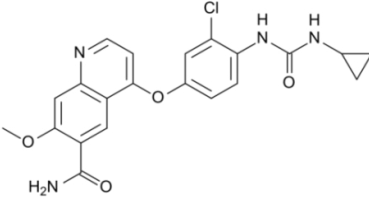
Protein kinazların aktivitesinin artması kanser oluşumundaki rolünü ortaya çıkarmış, bu aktivitele- rin inhibe edildiğinde de kanserin tedavi edilebileceği düşünülmüştür. Bu araştırmalar sonucunda sentezle- nen ilk tirozin kinaz inhibitörü bileşik imatinib me- silattır ve hedefe yönelik tedavide kullanılan öncü bir bileşiktir. Tirozin kinazların neden olduğu bazı hasta- lıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (Yenerel, 2010).

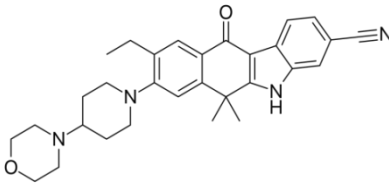
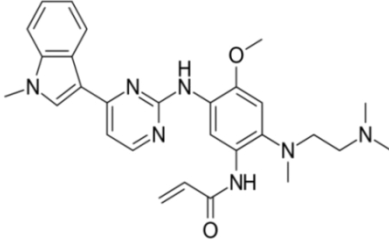
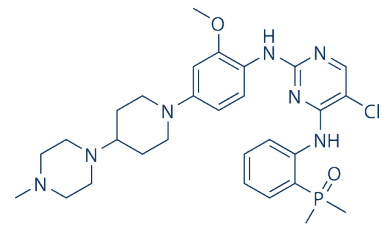
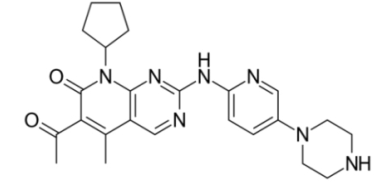
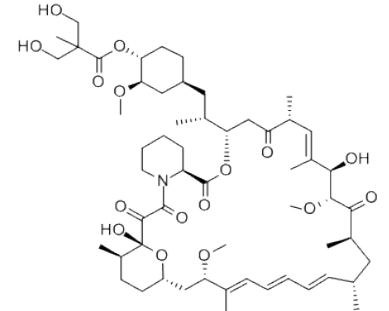
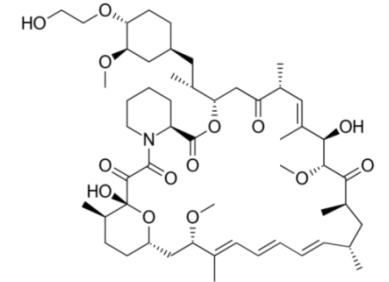
Tablo 1. Tirozin kinaz inhibitörlerinin sınıflandırılması

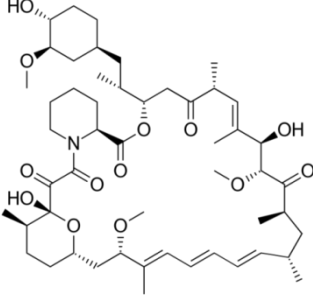
Tirozin kinaz inhibitörleri	Hedefler	Kimyasal formül	Endikasyonları
Imatinib Gleevec® Fiximax® Glivon® İmavec® İmagliv® İmatenil® İmatis® FDA: 2001	BCR-ABL PDGFR ARG KIT VEGF DDR1 NQO2		-Kronik myeloid lösemi -Gastrointestinal stromal tümör -Akut lenfoblastik lösemi
Gefitinib Iressa® FDA: 2003	EGFR		-Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
Erlotinib Tarceva® Ertinob® FDA: 2004	EGFR		-Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri -Metastatik pankreatik kanser
Sorafenib Nexavar® FDA: 2005	KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 PDGFR-B		-İlerlemiş böbrek hücreli karsinom
Sunitinib Sutent® FDA: 2006	PDGFR (α,β) VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3, KIT, FLT3, CSF-1R, RET		-İlerlemiş böbrek hücreli karsinom -Gastrointestinal stromal tümör

<p>Dasatinib Sprycel® FDA: 2006</p>	<p>BCR-ABL, ARG KIT, PDGFR SRC, EPHA2 DDR1, TEC BTK</p>		<p>-Kronik myeloid lösemi, -Akut lenfoblastik lösemi</p>
<p>Lapatinib Tykerb® FDA: 2007</p>	<p>EGFR, HER2</p>		<p>-Metastatik meme kanseri</p>
<p>Nilotinib Tasigna® FDA: 2007</p>	<p>BCR-ABL, PDGFR, ARG KIT, VEGF DDR1, NQO2</p>		<p>-Kronik myeloid lösemi</p>
<p>Pazopanib Votrient® FDA: 2009</p>	<p>VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3</p>		<p>-İlerlemiş böbrek hücreli karsinom -Yumuşak doku sarkomları</p>
<p>Vandetanib Caprelsa® FDA: 2011</p>	<p>EGFR, VEGFR RET</p>		<p>-Tiroid kanseri</p>
<p>Vemurafenib Zelboraf® FDA: 2011</p>	<p>BRAF, MEK</p>		<p>-Yayılmış melanoma</p>
<p>Ruksolitininib Jakafi® Jakavi® FDA: 2011</p>	<p>EGFR, VEGFR, RET</p>		<p>-Primer myelofibrozis</p>

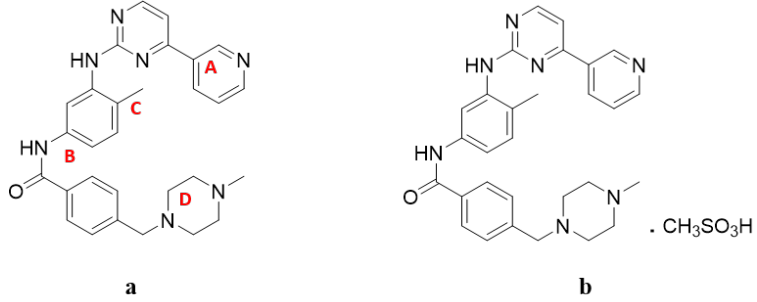
<p>Krizotinib Xalkori® FDA: 2011</p>	<p>ALK, MET, RON</p>		<p>-Akut lenfoblastik lösemi -Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri</p>
<p>Aksitinib Inlyta® FDA: 2012</p>	<p>VEGFR-1, VEGFR 2, VEGFR-3</p>		<p>-İlerlemiş böbrek hücreli karsinom</p>
<p>Bosutinib Bosulif® FDA: 2012</p>	<p>BCR-ABL, SRC</p>		<p>-Kronik myeloid lösemi</p>
<p>Kabozantinib Cometriq® FDA: 2012</p>	<p>RET, MET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, KIT, FLT-3,</p>		<p>-Tiroid kanseri</p>
<p>Ponatinib Iclusig® FDA: 2012</p>	<p>BCR-ABL</p>		<p>-Kronik myeloid lösemi -Akut lenfoblastik Lösemi</p>
<p>Regorafenib Stivarga® FDA: 2012</p>	<p>VEGFR-2 TIE</p>		<p>-Metastatik kolorektal kanser -Gastrointestinal stromal tümör</p>
<p>Tofacitinib Tasocitinib® FDA: 2012</p>	<p>JAK1 ve JAK3</p>		<p>-Romatoid artrit</p>
<p>Afatinib Gilotrif® FDA: 2013</p>	<p>EGFR, HER2, HER4</p>		<p>-Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri</p>

<p>Ceritinib Zykadia® FDA: 2014 (ALK)</p> <p>FDA: 2017 (KHDAK)</p>	ALK		<p>-Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif</p> <p>- Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)</p>
<p>Dabrafenib Tafinlar® FDA: 2014</p>	BRAF V600E veya V600K		<p>-Metastatik melanoma</p> <p>-KHDAK</p>
<p>İbrutinib Imbruvica® FDA: 2015</p>	BTK		<p>-Kronik lenfositik lösemi(CLL),</p> <p>-Küçük lenfositik lenfoma(SLL),</p> <p>-Waldenström makroglobulinemi(WM),</p> <p>-Marjinal bölge lenfoma(MZL)</p>
<p>Cetuximab Erbix® FDA: 2013</p>	EGFR	-	<p>-Metastatik kolorektal kanser</p> <p>-Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Kanser</p> <p>-Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri</p> <p>-Skuamöz Hücre Cilt Kanser</p>
<p>Nintedanib Ofev® FDA: 2015</p>	VEGFR1-3, PDGFRα/β, FGFR1-3, FTL3		<p>-İdiyopatik pulmoner fibröz</p>
<p>Lenvatinib Lenvima® FDA: 2016</p>	VEGFR1-3, PDGFRα, KIT, RET		<p>-Farklılaşmış tiroid kanseri</p> <p>-Renal hücre kanseri</p>

<p>Alectinib Alecensa® FDA: 2016</p>	<p>ALK, RET</p>		<p>-Anaplastik lenfomakinaz-pozitif -KHDAK</p>
<p>Osimertinib Tagrisso® FDA: 2017</p>	<p>EGFR-T970M</p>		<p>-Pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri</p>
<p>Brigatinib Alunbrig® FDA: 2017</p>	<p>ALK, ROS1, IGF-1.</p>		<p>-İlerlemiş ya da tolere edemeyen ALK pozitif metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri</p>
<p>Palbociclib Ibrance® FDA: 2017</p>	<p>HER2</p>		<p>-Negatif ileri veya metastatik meme kanseri</p>
<p>Temsirolimus Torisel® FDA: 2007</p>	<p>FKBP12 mTOR</p>		<p>-İleri böbrek kanseri</p>
<p>Everolimus Afinitor® FDA: 2012</p>	<p>FKBP12 mTOR</p>		<p>-Negatif meme kanseri -Pankreas kökenli progresif nöroendokrin tümörler -İleri renal hücreli karsinom</p>

<p>Sirolimus Rapamune® FDA: 2015</p>	<p>FKBP12 mTOR</p>		<p>-Böbrek transplantasyonu</p>
---	------------------------	---	---------------------------------

İmatinib



Şekil 3. a. 2-Fenilaminopirimidin'den imatinib gelişimi. **b.** İmatinib mesilat

İmatinib, biyokimyacı Nicholas Lydon tarafından 1990'lı yıllarda hedefe yönelik olarak geliştirilmiş bir ilaçtır (Deininger et al., 2005; Pavlovsky et al., 2009). İmatinib, hedef olarak protein kinaz C (PKC) üzerinde, 2-fenil aminopirimidin türevi olarak tanımlanmıştır (Şekil 3) ve BCR-ABL'i inhibe eder (Deininger et al., 2005).

2-Fenil aminopirimidinden, hem serin / treonin hem de tirozin kinaz inhibitörü birçok bileşik sentezlenmiştir. Pirimidine 3. konumundan bir 3-piridil grubunun (Şekil 3) bağlanması ile bileşiklerin hücrel aktivitesi artmıştır. Tirozin kinaz inhibitörlerinin aktivitesi, bir benzamid ve benzamide bağlı fenil halkasının (Şekil 3) bağlanması ile artırılırken, anilino-fenil halkasının bağlanması ile PKC kaybı olmuştur (Deininger et al., 2005). Tirozin kinazları inhibe edici özelliği ve BCR-ABL selektivitesi, aminofenil halkasına 6-metil grubunun bağlanması ile artmıştır (Şekil 3). Bağlayıcı amid grubu ve benzen halkası, anilin grubunun mutajenik potansiyelini ortadan kaldırmıştır. Bileşiklerin ilk haline N-metilpiperazin grubunun bağlanmasıyla, sudaki çözünürlüğü ve oral biyoyararlanımı belirgin bir şekilde artırılmıştır (Rossari et al., 2018) (Şekil 3). STI571 (önceleri CGP57148B, günümüzde imatinib mesilat; Gleevec / Glivec, Novartis, Basel, İsviçre) BCR-ABL hücrelerini inhibe eden en yüksek seçiciliğe sahip olduğu için klinik gelişim açısından en çok umut veren bileşik olarak ortaya çıkmıştır (Deininger et al., 2005).

İmatinib ile ATP, ABL (Abelson proto-onkogeni), c-kit (KIT geni tarafından kodlanan tirozin kinaz reseptörü) ve PDGF-R (Platelet derived growth faktör – tirozin kinaz reseptör) bağlı tirozin kinazın inaktif konformasyonuna bağlanmak için yarışır. Philadelphia (Ph) kromozomu ve BCR-ABL protein kinaz hakkında bilgiler ortaya çıktıktan sonra, imatinib, BCR-ABL-tirozin kinaza yönelik olarak geliştirilmiştir ve çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Droogendijk et al., 2006). 2001 yılında FDA tarafından onay almıştır. c-Kit reseptör tirozin kinazın potent bir inhibitörü olması nedeniyle sistemik mastositozis tedavisinde (Droogendijk et al., 2006), ve platelet-türevi growth faktör reseptör antagonisti olduğu için portopulmoner hipertansiyon tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Tapper et al., 2009).

İmatinibin etki mekanizması

İmatinib, 2-fenilaminopirimidin türevi bir protein kinaz inhibitörü olup, tirozin kinazların aktivitesini azaltır. İnsan vücudunda birçok tirozin kinaz enzimi olmakla birlikte, imatinib özellikle ABL, c-kit ve PDGF-R bağlı tirozin kinazlar üzerinde etkilidir. İmatinib BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü (Shah et al., 2004) olup, BCR-ABL bağlı tirozin kinazın aktivasyon bölgesinde Asp-Phe-Gly (DFG) motifinde etkilidir ve enzimin inaktif konformasyonuna bağlanır (Nagar, 2007). Bu bağlanma 2 şekildedir:

1. Aktivasyon halkası kısa süreli defosforile olduğunda imatinib enzime bağlanır ve kinaz aktivitesi azalır.

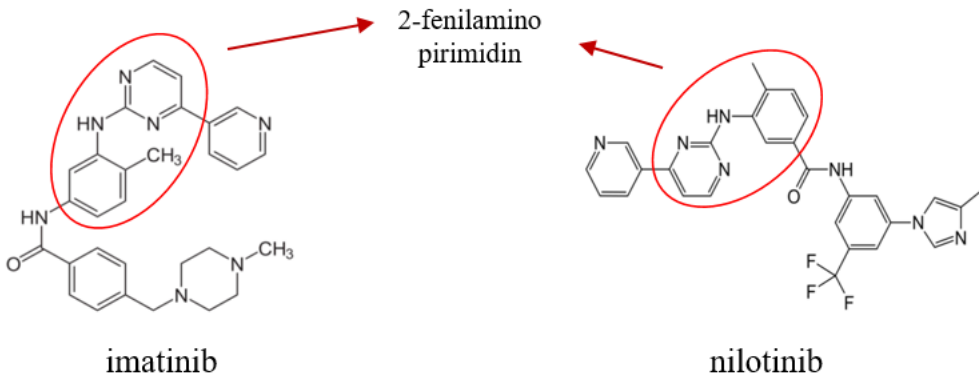
2. İmatinib, ATP-yarışmalı bir inhibitördür ve BCR-ABL kinaza bağlanarak fosforilasyon ile aktifleşmesini engeller. (Nagar, 2007)

Tirozin kinaz inhibitörlerinin kimyasal yapı-aktivite ilişkileri

BCR-ABL inhibitörleri

İmatinib (4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil] benzamid), **nilotinib** (4-Metil-N-[3-(4-metil-

1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamid), **dasatinib** (N-(2-Kloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroksietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-1,3-tiyazol-5-karboksamid), **bosutinib** (4-(2,4-Dikloro-5-metoksianilino)-6-metoksi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoksi]kinolin-3-karbonitril) ve **ponatinib** (3-(2-İmidazo[1,2-b]piridazin-3-il etinil)-4-metil-N-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]benzamid) bu gruptadır. BCR-ABL inhibitörü bileşiklerin kimyasal yapı-aktivite ilişkileri aşağıdaki gibi özetlenebilir.



Şekil 4. İmatinib ve nilotinib'deki ortak yapının gösterimi

2-Fenilaminopirimidin imatinib ve nilotinib için ortaktır. Her ikisinde de 3-piridil süstitüenti hidrojen bağı yaparak tirozin kinaz afinitesini artırır (Şekil 4). İmatinib ve nilotinib aynı yapısal alanda iyonlaşabilen azotu bulunan halkalara (piperazin ve imidazol) sahiptirler. İmatinib'in yüksek pKa'sı, organik kation taşıyıcı proteinlere bağlanmaya izin verirken nilotinib'in daha düşük pKa'sı bu proteinlere afinitiyi azaltır. Nilotinib'deki CF₃ kısmı, imatinib ile karşılaştırıldığında hidrofobik bağlanarak etki potensini artırır. Sitozolik BCR-ABL için seçicilik sağlayan bu bileşiklerdeki o-CH₃ süstitüentidir. İyonlaşabilir piperazin halkası, imatinibde olduğu gibi dasatinib ve bosutinib için de suda çözünürlüğü sağlamaktadır. Dasatinib'deki tiyazol halkası nedeniyle aktif bölgedeki bağlanma şekli değişmiştir. Bu durum, imatinib ve nilotinibe dirençli hastalarda etki potensini ve terapötik yararlılığı artırır. Ponatinib, imatinib yapısında bulunan piperazinilfenil ve nilotinib yapısındaki trifluorometil taşımakta ve bu sayede reseptörle daha etkin bağlanmaktadır. Ponatinib molekülündeki alkin köprüsü rigid bir yapı sağladığından, imatinibe dirençli T3151 mutantlarında kinaz bağlanmasına olanak sağlar (Lemke et al., 2017; Wu et al., 2015).

EGFR ve EGFR/HER2 inhibitörleri

Gefitinib (N-(3-Kloro-4-fluorofenil)-7-metoksi-6-(3-morfolin-4-il-propoksi)kinazolin-4-amin), **erlotinib** (N-(3-Etilfenil)-6,7-bis(2-metoksietoksi)kinazolin-4-amin), **lapatinib** (N-[3-Kloro-4-[(3-fluorofenil)metoksi]fenil]-6-[5-[(2-metilsülfoniletilamino)metil]furan-2-il]kinazolin-4-amin), **vandetanib** (N-(4-Bromo-2-fluorofenil)-6-metoksi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoksi]kinazolin-4-amin), **ruksolitinib** ((3R)-3-Siklopentil-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirazol-1-il]propan nitril), **afatinib** ((E)-N-[4-(3-Kloro-4-fluoroanilino)-7-[(3S)-oksolan-3-il]oksikinazolin-6-il]-4-(dimetilamino)but-2-enamid), **osimertinib** (N-[2-[2-(Dimetilamino)etil-metilamino]-4-metoksi-5-[[4-(1-metilindol-3-il)pirimidin-2-il]amino]fenil]prop-2-enamid) ve **cetuximab** bileşikleri bu gruptadır (Tablo 1).

6. ve 7. Konumlardan oksijen atomu içeren yapılarla süstitüe edilmiş 4-anilinokinazolin, EGFR ve EGFR/HER2 inhibitörü bileşikler için farmakofor gruptur. Erlotinib ve gefitinib, yapısal benzerliklerinin yüksek olması nedeniyle aynı bağlanma modu-

na sahiptirler. Kinazolin halkasının 4. konumundaki anilin m-konumunda elektron çeken bir süstitüent (erlotinib için etinil; gefitinib, afatinib ve lapatinib için Cl) bulunması, EGFR kinaz seçiciliğini artırır. p-konumunda F gibi küçük süstitüentler bulunabilir (gefitinib, afatinib). p-konumundaki süstitüent hacminin büyümesi (vandetanib, lapatinib), HER2'nin inaktif konformasyonunu inhibe ederek aktiviteyi artırır (Lemke et al.,2017; Wu et al., 2015).

VEGFR inhibitörleri

Sorafenib (4-[4-[[4-Kloro-3-(trifluorometil)fenil]karbamoilamino]fenoksi]-N-metil-piridin-2-karboksamid), **sunitinib** (N-[2-(Dietilamino)etil]-5-[(Z)-(5-fluoro-2-okso-1H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-karboksamid), **pazopanib** (5-[[4-[(2,3-Dimetilindazol-6-il)-metilamino]pirimidin-2-il]amino]-2-metilbenzensulfonamid), **aksitinib** (N-Metil-2-[[3-[(E)-(2-(piridin-2-il etenil)-1H-indazol-6-il)sulfanil]benzamid), **kabozantinib** (1-N-[4-(6,7-Dimetoksikinolin-4-il) oksifenil]-1-N²-(4-fluorofenil)siklopropan-1,1-dikarboksamid), **regorafenib** (4-[4-[[4-Kloro-3-(trifluorometil)fenil]karbamoilamino]-3-fluorofenoksi]-N-metilpiridin-2-karboksamid), **lenvatinib** (4-[3-Kloro-4-(siklopropilkarbamoilamino)fenoksi]-7-metoksikinolin-6-karboksamid), **imatinib**, **nilotinib**, **vandetanib** ve **ruksolitininib** bileşikleri bu grupta yer alır (Tablo 1).

Bu gruptaki yapıların hepsi potansiyel olarak iyonize olabilen bir amin içerir ve bu TKI'ler, VEGFR kinazın aktif, inaktif veya her iki formuna da bağlanırlar. Sorafenib, lenvatinib ve regorafenib gibi bazı bileşikler PDGFR ve c-kit gibi enzimlere afinite gösterdikleri için multikinaz inhibitörleridir. Aktivite için geometrik izomeri önemlidir. Sunitinibin Z izomeri, E izomerinden 100 kat daha fazla aktiviteye sahiptir (Lemke et al.,2017).

SONUÇ

1970'li yıllardan itibaren KML'de allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile hastalık tedavi edilmeye başlanmış, daha sonraları BCR-ABL füzyon geninin hastalık patogenezinde yola çıkılarak hedeflenmiş tedaviler aranmaya başlanmıştır. 2001 yılında BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilatın klinik kullanımıyla KML tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır.

İmatinib, kanserde hedefe yönelik ilaç gelişimini temsil eder ve KML, gastrointestinal stromal tümör, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, tiroid kanseri gibi kanserlerin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Başka kanserlerin ve hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini kanıtlayan çalışmalar vardır. Bazı hastalarda direnç geliştiği için (Shah et al.,

2002) imatinibe karşı oluşan direnç mekanizmalarını çözmek için çalışmalar yapılmaktadır. İmatinibin gelecekte birçok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği düşüncesinden dolayı, bu çalışmaların devamının getirilmesi gerekmektedir.

Bugün yeni tirozin kinaz inhibitörleri (Tablo 1) imatinib direnci veya imatinib intoleransı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, birçok protein kinaz inhibitörü bileşimin pre-klinik ve klinik çalışmaları devam etmektedir (Sharma et al., 2016; Rossari et al., 2018). Tirozin kinaz inhibitörü olarak hazırlanmış, farklı heterohalkalar taşıyan ve farklı kimyasal sınıflarda yer alan bileşikler için doğrulanmış ve test edilmiş QSAR ve 3D-QSAR modelleri uygulanmış, kabul edilebilir bir tahmin gücünde olduğu bildirilmiştir (Patil et al., 2017). Deneysel süreci devam eden ve onaylanan inhibitörlerin sayısının artması ile son zamanlara kadar son derece ölümcül olabilen BCR-ABL'nin tek spesifik mutasyonları için tedavi edici çözüme giderek yaklaşılmaktadır (Rossari et al., 2018).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Adamson, P.C., Blaney, S.M., Bagatell, R., Skolnik, J.M., Balis, F.M. (2006). *Principles and practice of pediatric oncology, General principles of chemotherapy*. Pizzo, P.A., Poplack, D.G, Editors, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (U.S.A.)
- Alıcı, S., İzmirli, M., Doğan, E. (2006). Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi, *Türk Onkoloji Dergisi*, 21, 2, 87-97.
- Armitage, P. (1985). Multistage models of carcinogenesis, *Environmental Health Perspectives*, 63, 195-201.
- Asati, V., Mahapatra D.K., Bharti, S.K. (2016), PI3k/Akt/Mtor and Ras/Raf/Mek/Erk Signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives, *The European Journal of Medicinal Chemistry*, 109, 314-341.
- Assi, R., Kantarjian, H., Short, N.J., Daver, N., Takahashi, K., Garcia-Manero, G., DiNardo, C., Burger, J., Cortes, J., Jain, N., Wierda, W., Chamoun, S., Konopleva, M., Jabbour, E. (2017). Safety and efficacy of blinatumomab in combination with a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of relapsed philadelphia chromosome-positive leukemia, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 17, 12, 897-901.

- Bcr-Abl Fusion Gene-National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov>, Eriřim Tarihi: Ocak 2018.
- Blume-Jensen, P., Hunter, T. (2001). Oncogenic kinase signaling, *Nature*, 411, 6835, 355-364.
- Calabresi, P., Welch, A.D. (1962). Chemotherapy of neoplastic diseases, *Annual Review of Medicine*, 13, 147-202.
- Cancer Statistics, <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>, Eriřim Tarihi: Temmuz 2018.
- Chabner, B.A., Roberts Jr., T.G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer, *Nature Reviews Cancer*, 5, 65-72.
- Das, M., Wakelee, H. (2012). Targeting VEGF in lung cancer, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16, 4, 395-406.
- Deininger, M., Buchdunger, E., Druker, B.J. (2005). The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia, *Blood*, 105, 7, 2640-2653.
- Droogendijk, H.J., Kluin-Nelemans, H.J.C., van Doormaal, J.J., Oranje, A.P., Van de Loosdrecht, A.A., van Daele, P.L.A. (2006). Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial, *Cancer*, 107(2), 345-351.
- Hanlon, K., Copland, M. (2017). Chronic myeloid leukaemia, *Medicine*, 45, 5, 287-291.
- Hartmann, J.T., Haap, M., Kopp, H.G., Lipp, H.P. (2009). Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects, *Current Drug Metabolism*, 10(5), 470-481.
- Hubbard, S.R., Miller, W.T. (2007). Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling, *Current Opinion Cell Biology*, 19, 2, 117-123.
- Krause, D.S., Van Etten, R.A. (2005). Tyrosine kinases as targets for cancer therapy, *The New England Journal of Medicine*, 353, 172-187.
- Kwak, E.L., Sordella, R., Bell, D.W., Godin-Heymann, N., Okimoto, R.A., Brannigan, B.W., Harris, P.L., Driscoll, D.R., Fidias, P., Lynch, T.J., Rabindran, S.K., McGinnis, J.P., Wissner, A., Sharma, S.V., Iselbacher, K.J., Settleman, J., Haber, D.A. (2005). Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(21), 7665-7670.
- Lemke, T.L., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2017). *Essentials of Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, Cancer Chemotherapy, 7th ed., Wolters Kluwer, Philadelphia (U.S.A.), 513.
- Luskin, M.R., DeAngelo, D.J. (2018). How to treat chronic myeloid leukemia (CML) in older adults, *Journal of Geriatric Oncology*, 18, 291-295.
- Luzzatto, L. (2011). Somatic mutations in cancer development, *Environmental Health*, 10, 1, S12.
- Luzzatto, L., Pandolfi, P.P. (2015). Causality and chance in the development of cancer, *The New England Journal of Medicine*, 373, 16, 84-88.
- Nagar, B. (2007). C-Abl Tyrosine kinase and inhibition by the cancer drug imatinib, *Journal of Nutrition*, 137, 1518-1523.
- Neet, K., Hunter, T. (1996). Vertebrate non-receptor protein-tyrosine kinase families. *Genes Cells*, 1, 2, 147-169.
- Patil, V.M., Gupta, S.P., Masand, N. (2017). Quantitative Structure-Activity Relationship Studies: Understanding the mechanism of tyrosine kinase inhibition, *Current Enzyme Inhibition*, 13, 139-159.
- Paul, M.K., Mukhopadhyay, A.K. (2004). Tyrosine kinase - Role and significance in cancer, *International Journal of Medicinal Science*, 1(2), 101-115.
- Pavlovsky, C., Kantarjian, H., Cortes, J.E. (2009). First-line therapy for chronic myeloid leukemia: past, present, and future, *American Journal of Hematology*, 84, 5, 287-293.
- Pawson T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases, *European Journal of Cancer*, 38, 5, 3-10.
- Ravandi, F., Kebriaei, P. (2009). Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Hematology/oncology clinics of North America*, 23, 5, 1043-1063.
- Rossari, F., Minutolo, F., Orciuolo, E. (2018). Past, present, and future of Bcr-Abl inhibitors: from chemical development to clinical efficacy, *Journal of Hematology and Oncology*, 11(1), 84.
- Savage, D.G., Antman, K.H. (2002). Imatinib mesylate - a new oral targeted therapy, *The New England Journal of Medicine*, 346, 9, 683-693.
- Seol, C.A., Cho, Y.U., Jang, S., Park, C.J., Lee, J.H., Lee, J.H., Lee, K.H., Seo, E.J. (2017). Prognostic significance of recurrent additional chromosomal abnormalities in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Cancer Genetics*, 216-217, 29-36.
- Shah, N.P., Nicoll, J.M., Nagar, B., Gorre, M.E., Paquette, R.L., Kuriyan, J., Sawyers, C.L. (2002). Multiple bcr/abl kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic myeloid leukaemia, *Cancer Cell*, 2, 117-125.
- Shah, N.P., Tran, C., Lee, F.Y., Chen, P., Norris, D., Sawyers, C.L. (2004). Overriding imatinib resistance with a novel abl kinase inhibitor, *Science*, 305, 399.

- Sharma, S., Singh, J., Ojha, R., Singh, H., Kaur, M., Bedi, P.M.S., Nepali, K. (2016). Design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for purines as kinase inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 298-346.
- Tapper, E.B., Knowles, D., Heffron, T., Lawrence, E.C., Csete, M. (2009). Portopulmonary hypertension: imatinib as a novel treatment and the emory experience with this condition, *Transplantation Proceedings*, 41, 5, 1969-1971.
- Teoh, S.T., Lunt, S.Y. (2018). Metabolism in cancer metastasis: bioenergetics, biosynthesis, and beyond, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 10, 2, e1406.
- Weisberg, E, Manley, P.W., Breitenstein, W., Brügger, J., Cowan-Jacob, S.W., Ray, A., Huntly, B., Fabbro, D., Fendrich, G., Hall-Meyers, E., Kung, A.L., Mestanzano, J., Daley, G.Q., Callahan, L., Catley, L., Cavazza, C., Mohammed, A., Neuberg, D., Wright, R.D., Gilliland, D.G., Griffin, J.D. (2005). Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr/Abl, *Cancer Cell*, 7, 2, 129-141.
- Wu, X.Z. (2006). A new classification system of anti-cancer drugs based on cell biological mechanisms, *Medical Hypotheses*, 66, 883-887.
- Wu, P., Nielsen, T.E., Clausen, M.H. (2015). FDA-Approved small-molecule kinase inhibitors, *Trends In Pharmacological Sciences*, 36, 7, 422-439.
- Yenerel, N.M. (2010), Tirozin kinaz inhibitörlerinin KML dışı kullanımı, XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. 97-99, 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya, Türkiye (2010).
- Zhang, J., Yang, P.L., Gray, N.S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, 9, 1, 28-39.
- Zwick, E., Bange, J., Ullrich, A. (2001). Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies, *Endocrine-Related Cancer*, 8, 3, 161-173.