



## HÜCRE İÇİ SİNYAL YOLAKLARINI HEDEFLEYEN KEMOTERAPÖTİK AJANLAR

Sevgi Uğur MUTLUAY<sup>1\*</sup>, Leyla Didem KOZACI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı, 06800, Ankara, Türkiye

**Özet:** Kanser tedavisinde, konvansiyonel kemoterapötikler 1940'lı yıllardan beri klinikte kullanılmaktadırlar. Etkililikleri uzun yıllardır kanıtlanmış olsa da seçicilik sorunu ve ciddi yan etkilere yol açmaları bu ajanların kullanımını kısıtlar. Mevcut tedavilerin dezavantajları ve yeni anti-kanser ilaçlarına olan ihtiyaç araştırmaların bu yöne kaymasına neden olmuştur. Son 20 yılda kanserin moleküler mekanizmalarının da aydınlatılması ile yeni ilaçlar için hedef olabilecek proteinler tanımlanmıştır. Bu hedeflerden başlıcaları PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK, Ubikitin-Proteazom ve Hedgehog yolaklarıdır. Bu yolakların ve efektörlerinin birçok kanser tipinde rolü olduğu gösterilmiştir. Hücre içi sinyal mekanizmalarında görev alan ve bu yolaklarla ilişkili bulunan protein kinazlar üzerlerinde en çok çalışma yapılan moleküllerdir. Tirozin ve serin/treonin kinazlara özgü birçok inhibitör molekül ve/veya monoklonal antikor geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Yaklaşık 20 alt sınıftan oluşan reseptör tirozin kinazların (RTK) birçok üyesinin kanserle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda öne çıkan RTK'lar; EGFR, PDGFR, VEGFR, FLT3 ve ALK olarak sıralanabilir. Diğer protein kinazlardan Src, BTK, CDK ve AMPK'nın kanser gelişimi ile ilgili kritik süreçlere aracılık ettiği bildirilmiştir. Bu hedeflerin yanısıra potansiyel moleküler hedefler ve bu hedeflere yönelik kemoterapötik ajanlar da belirlenmiştir. NOTCH, JAK-STAT, Nükleer Faktör Kappa B, Wnt/  $\beta$ -Catenin yolaklarını, İnsülin, FGF, HGF, GSK-3 reseptörlerini, Protein Kinaz C, Aurora Kinaz ve Hsp90 aktivitesini inhibe etmeye yönelik geliştirilen birçok molekül klinik çalışma aşamasındadır.

**Anahtar kelimeler:** Kanser, Kemoterapi, Sinyal yolları, Hedefe yönelik tedavi, Protein kinaz inhibitörleri


### Chemotherapeutic Agents Targeting Intracellular Signaling Pathways


**Abstract:** In cancer treatment, conventional chemotherapeutics have been in clinical use since 1940s. Even though their efficacy has been established for many years, selectivity problem and serious side effects limit their use. Disadvantages of available therapies and need for novel anti-cancer drugs induced a shift in research towards that direction. Over the past 20 years, by shedding light on molecular mechanisms of cancer, intracellular proteins, that might be targets for new drugs, have been defined. Of these targets, primary ones are; PI3K/Akt/mTOR, Ras/Raf/MEK/ERK, Ubiquitin-Proteasom and Hedgehog pathways. These pathways and their downstream effectors shown to play a role in many cancer types. Protein kinases, which are involved in intracellular signaling pathways and found to be related to those pathways, are the molecules that are most studied. Many inhibitor molecules and/or monoclonal antibodies specific to tyrosine and serine/threonine kinases have been developed and brought into use. Several members of tyrosine kinase family, which consists of around 20 subclasses, have been shown to be related to cancer. In this regard, prominent receptor tyrosine kinases can be sorted as EGFR, PDGFR, VEGFR, FLT3 and ALK. Other protein kinases; Src, BTK, CDK and AMPK have been reported to mediate critical processes in cancer development. Beside those targets, potential molecular targets and chemotherapeutic agents to these targets have been defined. Many molecules, that were developed to inhibit NOTCH, JAK-STAT, Nuclear Factor Kappa B, Wnt/  $\beta$ -Catenin pathways, Insulin, FGF, HGF, GSK-3 receptors, Protein Kinase C, Aurora Kinase and Hsp90 activity, are in stage of clinical study.

**Keywords:** Cancer, Chemotherapy, Signaling pathways, Targeted therapy, Protein kinase inhibitors

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Translasyonel Tıp Ana Bilim Dalı, 06800i Ankara, Türkiye

E mail: sevgimutluay@gmail.com (S. U. MUTLUAY)

Sevgi Uğur MUTLUAY  <https://orcid.org/0000-0002-8794-6397>

Leyla Didem KOZACI  <https://orcid.org/0000-0001-5422-1640>

Gönderi: 14 Kasım 2020

Kabul: 11 Ocak 2021

Yayınlanma: 01 Mayıs 2021

Received: November 14, 2020

Accepted: January 11, 2021

Published: May 01, 2021

Cite as: Mutluay SU, Kozacı LD. 2021. Chemotherapeutic agents targeting intracellular signaling pathways. BSJ Health Sci, 4(2): 175-184.

### 1. Giriş

Kanser hastalığına ilişkin bilinen en eski kayıtlar M.Ö. 3000'lü yıllara kadar uzanır. Antik Mısır dönemine ait papirüslerde bir seri kanser vakasının tanımlandığı metinlere rastlanmıştır. M.Ö. 400'lü yıllarda Hipokrat'ın ve M.S. 130-200 yıllarında yaşamış olan Galen'in de kanser hakkında çalışmaları olduğu bilinmektedir. Hastalığı ve tümörleri tanımlamak için, Yunanca yengeç anlamına gelen "carcinus" ve şişlik anlamına gelen "oncos" kelimeleri ilk defa bu dönemde kullanılmıştır.

Kanser hastalığı çok genel olarak bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması, birikmesi ve bu hücrelerin organizmanın normal işleyişini bozması ile karakterize edilir. Tek bir organı etkileyebilir ya da yayılım göstererek çoklu organ tutulumu yapabilir. Tedavisi için belirli standartlar olmakla beraber her kanser tipi için farklı yaklaşımlar ve tedaviler mevcuttur. Başlıca tedavi seçenekleri kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi olarak sıralanabilir. Kemoterapötik ajanlar ilk olarak 1940'lı yıllarda kullanıma girmiştir. Etkilerini



kontROLSÜZ hücre bölünmesini ve DNA replikasyonunu önleyerek ya da mikrotübül dinamikleri ile etkisine girerek gösterirler. Bu gruptaki konvansiyonel kemoterapötikler; alkilleyici ajanlar, topoizomera inhibitörleri, antrasiklinler, bitkisel alkaloidler, pirimidin ve pürin antimetabolitleridir. Konvansiyonel kemoterapötiklerin sağ kalım oranını artırdıkları, tümör boyutunu küçülttükleri, progresyonu yavaşlattıkları bilinmektedir. Ancak klinik etkililikleri kanser tipine ve hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Bunun yanı sıra kullanılan ajanlar vücutta kanserli hücreler dışında diğer hücreleri de etkilerler. Bunun sonucu olarak, tedavi gören hastalarda saç dökülmesi, bulantı, ağrı, kardiyotoksisite ve immün sistemin baskılanması sonucu ortaya çıkan yan etkiler oldukça sık görülür. Mevcut birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen, bunlardan hiçbiri yeterince etkili ve spesifik değildir. Bu nedenle, ilaç geliştirme çalışmalarında, var olan tedavilere üstün gelecek moleküllerin geliştirilmesi odak noktası haline gelmiştir. Bu doğrultuda son 20 yılda birçok ilaç piyasaya sürülmüştür. Geliştirilen başlıca yeni jenerasyon ilaçlar; küçük inhibitör moleküller ve monoklonal antikorlar olarak sıralanabilir. Bu ilaçlar konvansiyonel ilaçların aksine sitotoksik değil, sitostatiktirler. Etkilerini hücre membranı ya da sitoplazmasında bulunan reseptörlerle, ya da bu reseptörlerin downstream sinyal yollarındaki efektörleri ile etkileşime girerek gösterirler (Baudino, 2015). Sonuç olarak kanserli hücrede DNA biyosentezinin ve hücre replikasyon mekanizmalarının bozulmasına yol açarlar (Bagnyukova et al., 2010).

Farmakolojik açıdan ele alındığında, söz konusu reseptörler ve sinyal yollarındaki her bir bileşen yeni ilaç molekülleri için potansiyel birer hedeflerdir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, kanser patofizyolojisinde rol alan birçok reseptör, sinyal yolağı ve yollardaki bileşenler moleküler düzeyde tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda aynı yolların birden fazla reseptör tarafından aktive edildiği, farklı yollardaki efektörlerin birbirleri ile iletişimde olduğu ve yolların aktivitelerinin bu etkileşimlere bağlı olarak değişebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, tek bir kanser tipinden birden fazla reseptörün, proteinin ve/veya yolağın beraber sorumlu olduğu ya da aynı yolların farklı kanser tiplerinde de rol aldığı bilinmektedir.

Geliştirilen yeni jenerasyon ilaçlardan bir kısmı hedef proteinlere spesifik olmakla beraber etkilerini birden fazla reseptörle ve/veya sinyal yolağı ile etkileşerek gösteren moleküller de mevcuttur. Bu ilaçlar etki mekanizmalarına göre tek bir kanser tipinde ya da birden fazla kanser tipinde etkili olabilirler. Klinikte tek başlarına ya da diğer ajanlarla kombine olarak kullanılabilirler.

Bu derlemede tedavide kullanılan ilaçlar moleküler hedeflerine göre verilecek, söz konusu hedeflerin fizyolojik görevlerine, hastalığın patolojisindeki rollerine ve ilaçların hangi yolla etkilerini gösterdiğine değinilecektir. Derlemenin son bölümünde kanser tedavisi için onay almamış ve denenmekte olan

moleküller, ayrıca bu aday moleküllerle hedeflenen sinyal yolları ve bileşenlerinden de bahsedilecektir.

## 2. Moleküler Hedefler ve Kullanılan Terapötik Ajanlar

### 2.1. Terapötik Hedef Olarak Hücre İçi Sinyal Yolları

Hücre içi sinyalizasyon yollarının birçoğu direkt ya da indirekt olarak kanser hücrelerinin gelişimi, proliferasyonu ve hayatta kalmasına aracılık eder. Kanser patolojisinde öne çıkan iki yolağın PI3K/Akt/mTOR ve Ras/Raf/MEK/ERK yollarıdır.

#### 2.2.1. PI3K/Akt yolağı ve mTOR

PI3K/Akt yolağı hücrede transkripsiyon, translasyon, apoptoz ve hücre döngüsünün idamesi gibi birçok önemli süreçten sorumludur (Asati et al., 2016). Yolağın aşırı aktivasyonunun akut myeloid lösemi (AML) ve meme, kolorektal, hepatosellüler, over kanseri gibi hastalığın çeşitli tipleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yolağın aktivitesi fosfat ve tensin homoloğu PTEN tarafından negatif olarak regüle edilir.

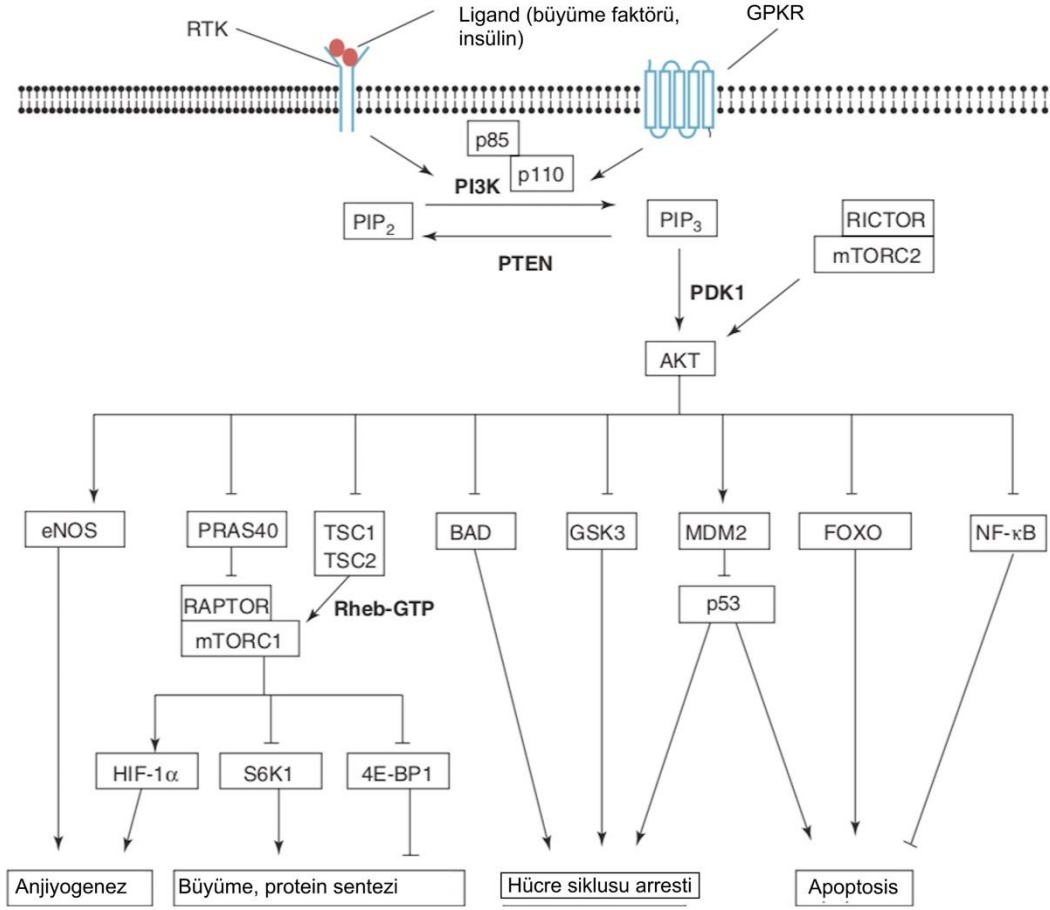
Fosfoinozitol-3 kinazlar ya da Fosfotidilinozitol-3 kinazlar (PI3K) yapısal ve işlevsel olarak farklılık gösteren 4 ayrı sınıftan oluşan bir enzim ailesidir. Söz konusu sınıflardaki enzimlerin aktivasyonu tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörleri, G proteini kenetli reseptörler, integrinler veya Ras onkogeni gibi farklı yollar aracılığı ile gerçekleşebilir. Aktif hale gelen PI3K membrana bağlı fosfoinozitolidler (PtdIns) aracılığı ile Akt'i fosforile eder (Asati et al., 2016). Akt (protein kinaz b) serin/treonin kinaz sınıfından bir protein kinazdır. 3 farklı izoformu bulunur. Kanserde en sık olarak aktive olan protein kinazlardan biridir.

mTOR, PI3K/Akt yolağının downstream efektörüdür (Şekil 1). Hücre metabolizması ve büyümesinde önemli işlevleri olan bir serin/treonin kinazdır. Kanserli hücrelerde regülasyonun sıklıkla bozulduğu ve azalmış mTOR aktivitesinin artmış yaşam süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Harvey, 2019). mTOR, kompleks 1 ve 2 olmak üzere (mTORC1 ve mTORC2) iki formda bulunabilir. Akt tarafından direkt ya da indirekt olarak aktive edilebilir (Asati et al., 2016).

PI3K/Akt/mTOR yolağını hedef alan ve kullanımda olan ilaçlardan bazıları; PI3K inhibitörleri; Idelalisib, Copanlisib, Duvelisib, Alpelisib ve mTOR inhibitörleri; Everolimus, Temsirolimus olarak sıralanabilir. Akt'ye spesifik inhibitörler geliştirilmiş ancak etkililikleri yeterli bulunmamıştır. Bununla beraber klinik çalışma aşamasında olan spesifik Akt inhibitörleri de vardır (Nitulescu et al., 2016).

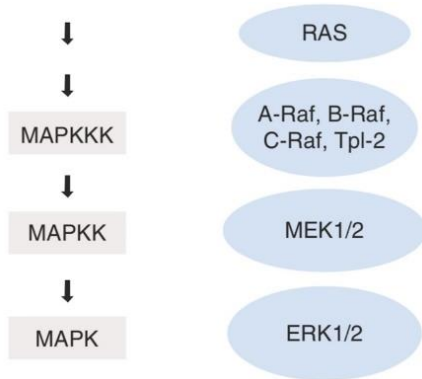
#### 2.2.2. Ras/Raf/MEK/ERK yolağı (MAPK/ERK yolağı)

Ras/Raf/MEK/ERK yolağı hücre dışından gelen uyarıların nükleusa aktarılmasına aracılık eder. Reseptörler aracılığı ile alınan sinyal yolaktaki kinazların (Raf ya da MAPKKK, MEK ya da MAPKK, ERK ya da MAPK) seri fosforilasyonu ile üç aşamada nükleusa ulaştırılır.



Şekil 1. PI3K/Akt/mTOR yolu ve downstream efektörleri (Harvey, 2019).

Ras'lar GTPaz aktivitesi gösteren proteinlerdir. Hücrede GTP bağlı (aktif) veya GDP bağlı formları (inaktif) ile, iki konformasyon arasında gidip gelerek hücre içi sinyal iletimine aracılık ederler. Hücre proliferasyonu, apoptoz, migrasyon ve diferansiyasyon gibi hücrel olayların kontrolünde yer alırlar. Kanserde en sık görülen formları N-Ras, H-Ras ve K-Ras'tır. Ras aktivasyonunun en sık olarak pankreatik (%90), tiroid (%50), kolon (%50), akciğer (%30) kanserlerinde ve AML'de (%30) görüldüğü bildirilmiştir (Asati et al., 2016). Hücre dışından gelen uyarılar sonucunda GTP bağlanan Ras Raf1 aktive eder. Kaskad, sırasıyla MEK ve ERK aktivasyonları ile devam eder (Şekil 2).



Şekil 2. MAPK/ERK yolu (Harvey, 2019).

Raf, MEK, ERK mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) olarak adlandırılırlar. Raf ve ERK serin/treonin protein kinaz, MEK ise serin/tirozin/treonin kinaz sınıflarında yer alır.

Bu yolaktaki kinazları hedef alan ilaçlar; Vemurafenib, Encoreafenib ve Dabrafenib BRAF inhibitörü, Trametinib, Cobimetinib ve Binmetinib MEK inhibitörleridir (Yaeger ve Corcoran, 2019). Klinik kullanımda etkilerini Ras üzerinden gösteren moleküller henüz bulunmamakla beraber (Keeton et al., 2017), erken dönem klinik deneme aşamasında olan K-Ras (Kirsten Siçan Sarkoma Viral Onkogen Homoloğu) inhibitörleri mevcuttur (Lanman et al., 2020; Nagasaka et al., 2020).

### 2.1.3. Ubikitin-Proteazom yolu

Ubikitin ve proteazom organizmadaki hasar görmüş ya da işlevsel olmayan proteinlerin atılmasında görevlidirler. Hücre içi proteinlerin yaklaşık %80'i bu yolakla degrade edilir. Yolağın, hücre döngüsü, apoptoz, transkripsiyon DNA onarımı gibi birçok önemli hücrel olayda rolü olduğu bilinmektedir (Manasanch ve Orlowski, 2017). Protein yıkımı için ilk aşamada hedef proteinler poliubikitin zincirleri ile etiketlenir. Bu aşamada ubikitin aktivasyonuna E1, ubikitin konjugasyonuna E2, ve ubikitin substrata bağlanmasına E3 enzimi aracılık eder. Poliubikitin bağlı proteinler 26S proteazomu için hedefler ve sonuç olarak proteinlerin proteazom tarafından yıkımı

gerçekleşir.

*In vitro* çalışmalarda proteazom inhibitörlerinin tümörlerde antiproliferatif ve pro-apoptotik etkileri olduğu gösterilmiştir (Manasanch ve Orlowski, 2017). Bortezomib klinik kullanıma giren ilk proteazom inhibitörüdür. Proteazom inhibitörlerinin anti-kanser etkilerinin tam olarak hangi mekanizmalarla ile gerçekleştirdikleri tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmaların aydınlatılması ve yeni moleküllerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

Proteazom dışında yolaktaki E1, E2 ve E3 enzimlerinin de kemoterapötik ajanlar için hedef olabileceği önerilmiştir. Bu doğrultuda da çalışmalar devam etmekte olup E3 immuno-modülatörü olarak etkinlik gösteren Talidomide ve Lenalidomid multipl myelomda kullanılan onaylı tedavilerdir (Morrow et al., 2015).

#### 2.1.4.Hedgehog yolağı

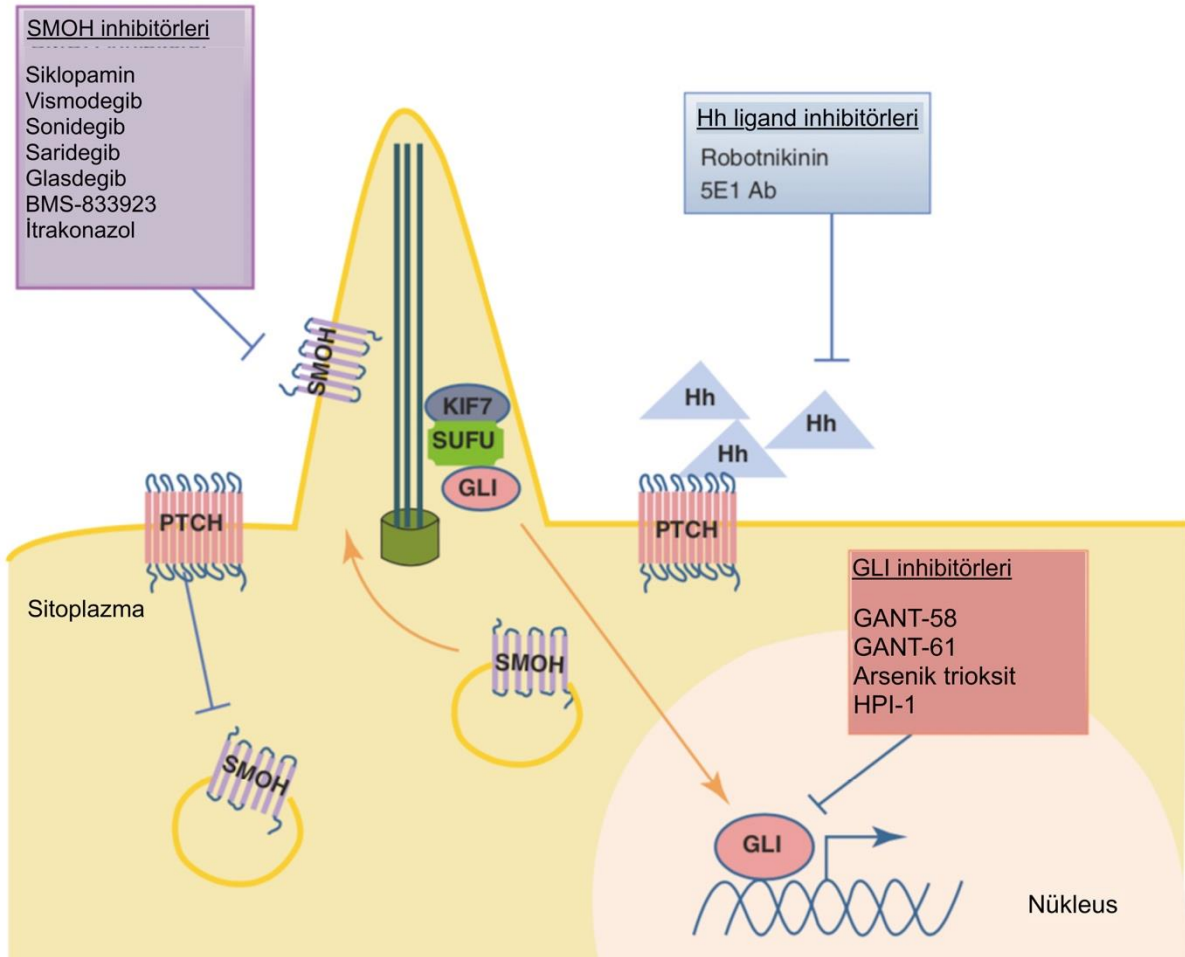
Hedgehog (Hh) yolağı embriyonik gelişimin majör düzenleyicisidir. Embriyoda hücre proliferasyonundan, diferansiyasyonundan, doku paterni oluşumundan sorumludur. Yetişkinlerde de aktif olan bu yolağın doku homeostatisinin sağlanmasında önemli işlevleri vardır (Gupta et al., 2010). Hh sinyal yolağının temel elemanları; Patched reseptörü (Ptch1, Ptch2), Smoothened reseptör (Smo), Hedhegog ligandları (Sonic Hh, Indian Hh, Desert

Hh) ve represör komplekstir. Represör kompleksi; GLI (glioma-associated onkogen), SUFU (Supressor of Fused), KIF7 (kinesin family member 7), PKA (protein kinaz A), GSK3 $\beta$  (glikojen sentaz kinaz) ve CK1 (Casein kinaz 1)'dir. Ligand yokluğunda Smo Ptch tarafından bazal olarak inhibe edilir. Smo'ya liganda bağlanmasını takiben inhibisyon kalkar ve represör kompleksteki GLI serbest hale geçer. Serbestleşen GLI nükleusa giderek hedef genlerinin transkripsiyonunu indükler (Şekil 3). Yolağın ayrıca Smo ligandlarından bağımsız olarak, mTOR, MAPK, EGFR, FGF aracılığı ile de aktifleştiği bildirilmiştir (Skoda et al., 2018).

Yolağın disfonksiyonun en sık olarak bazal hücreli karsinomlar ve medullablastomalar olmak üzere akciğer, prostat, meme, pankreas gibi kanser tiplerinde görüldüğü bilinmektedir (Gupta et al., 2010). Klinikte Smo antagonistleri olan Sonidegib ve Vismodegib kullanılmaktadır.

#### 2.2. Terapötik Hedef Olarak Protein Kinazlar

Protein kinazlar sinyal iletiminde fosfat gruplarının transferinden sorumlu katalitik enzimlerdir. İşlevlerindeki bozukluğun kanser patofizyolojisinde rol aldığı ilk olarak 1980'lerin başında keşfedilmiştir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).



Şekil 3. Hedgehog yolağı (Harvey, 2019).

Kanser araştırmalarında dönüm noktası niteliğinde olan bu bulgu ile protein kinazlar üzerinde yapılan çalışmalar hız kazanmış, kısa sürede yapısı ve işlevleri hakkında birçok veri elde edilmiştir. Protein kinazlar küçük inhibitör moleküller ve/veya monoklonal antikolar için iyi birer hedeftirler Günümüzde protein kinazların aktivitesini engellemeye yönelik birçok tedavi yaklaşımı mevcuttur.

Protein kinazlar substratlarında fosforilledikleri protein rezidüsüne göre gruplara ayrılırlar. Tirozin kinazlar, serin/treonin kinazlar ve karma tip kinazlar kanser patolojisinde öne çıkan kinazlardır. Tirozin kinazlar da kendi içinde reseptör tirozin kinazlar ve nonreseptör tirozin kinazlar olarak ikiye ayrılırlar. Reseptör tirozin kinazlar hücre membranına bağlı reseptörlerdir ve yaklaşık olarak 20 alt sınıfı kapsayan geniş bir ailedir. Nonreseptör tirozin kinazlar ise sitoplazmada yerleşim gösterirler ve başlıca 9 alt sınıfa ayrılırlar (Gocek et al., 2014). Reseptör tirozin kinazlar temel olarak ekstrasellüler N-terminali, hidrofobik transmembranal bölge, sitoplazmik C-terminalinden oluşur. Reseptörün N-terminali ligand bağlama bölgesidir ve farklı sınıftaki reseptör tirozin kinazlar arasında değişkenlik gösterir. C-terminali reseptörün tirozin kinaz aktivitesinden sorumlu katalitik alanı içerir ve bütün reseptör tirozin kinazlarda ortakdır. Reseptör tirozin kinaz molekülleri inaktif haldeyken monomerler halinde bulunurlar. Ligandın bağlanmasıyla dimerize olan reseptör moleküllerinin katalitik bölgedeki tirozin rezidüleri otofosforillenir. Fosforile olan tirozin rezidüleri yapılarında SH2 ve PTB alanları içeren efektör ve adaptör moleküller için bağlanma bölgeleridir. Söz konusu moleküllerin reseptöre bağlanmasıyla downstream sinyal yolları aktif hale gelir. Kanserde rolü olduğu gösterilen başlıca reseptör tirozin kinazlar EGFR, VEGFR, PDGFR ve IR'lerdir. Nonreseptör tirozin kinazların yapısı sınıflar arasında değişkenlik gösterir, Bununla beraber SH1, SH2 ve SH3 alanlarında yüksek derecede homoloji gösterirler. SH1 enzimin katalitik bölgesi, SH2 fosfo-tirozin (P-tyr) bağlama bölgesidir, SH3 protein-protein etkileşimlerine aracılık eder. Kanserde öne çıkan başlıca nonreseptör tirozin kinazlar Src, Jak, Abl, olarak sıralanabilir. Her bir nonreseptör tirozin kinazın downstream yolağı farklılık gösterebilir ya da aynı yollar farklı nonreseptör tirozin kinazlar tarafından aktive edilebilir. Protein kinaz ailesinin diğer bir grubunu oluşturan serin/treonin kinazlar da, tirozin kinazlar gibi, membrana bağlı reseptör proteinler ya da sitoplazmik proteinler olarak bulunabilirler. PI3K, Akt, mTOR, Protein Kinaz C (PKC), MAPK, Raf ve AMPK kanserdeki sinyal yollarında en sık karşılaşılan serin/treonin kinazlar arasında yer alır.

### **2.2.1. Reseptör tirozin kinazları hedef alan kemoterapötik ajanlar**

#### **Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) inhibitörleri**

EGFR ailesi ErbB1 (EGFR/ HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) ve ErbB4 (HER4) olmak üzere 4 üyeden oluşur.

Bu reseptörlerin otofosforilasyonu PI3K/Akt ve MAPK/ERK yollarını aktive eder. Skuamöz hücreli akciğer karsinomları, meme, kolorektal, epitelyal baş ve boyun kanserlerinde aşırı ifadeleri söz konusudur. Tirozin kinaz inhibitörleri lapatinib ve gefitinib (Seshacharyulu et al., 2012) ayrıca monoklonal antikolar trastuzumab ve perutuzumab (Harvey, 2019) etkilerini EGFR ve HER2'yi bloke ederek gösterirler.

#### **Vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR) inhibitörleri**

VEGF anjiyogenezden sorumlu başlıca faktörlerden biridir. Anjiyogenez hem fizyolojik (embriyo, yara iyileşmesi vb) hem de patolojik süreçlerde (tümör dokusunda) görülebilir. VEGF'nin her iki durumda da rolü olduğu bilinmektedir (Arora ve Scholar, 2005). VEGFR farklı işlevleri olan 3 alt gruba ayrılır. VEGFR-1 (Flt-1) endotel hücrelerin migrasyonuna, VEGFR-2 (FLK-1) endotel hücre proliferasyonuna, VEGFR-3 ise lenfatik damar oluşumuna aracılık eder. VEGF'nin çoğunlukla metastatik kolorektal kanser, metastatik renal hücre karsinomu, rekürren ya da metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlardan Sorafenib VEGFR-2 ve VEGFR-3'ü; Bevacizumab VEGF'yi inhibe ederek downstream sinyal yollarını aktive olmasını engellerler (Baudino, 2015).

#### **Platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü (PDGFR) inhibitörleri**

PDGF, VEGF'ye benzer şekilde, özellikle embriyonik dönemdeki anjiogenezde rol alır. Mevcut veriler PDGFR'nin aşırı aktivasyonun yeni tümör oluşumu ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. PDGF reseptörlerinin uyarılması ile MAPK ve JAK/STAT kaskadları aktive olur. Glioblastomada reseptörlerin mutasyona uğradığı ya da ifadelerinin arttığı bildirilmiştir. PDGFR'yi hedefleyen mevcut moleküllerin çoğu multikinaz inhibitörlerdir. Bunlardan Sunitinib, Sorafenin, Pazopanib, Cediranib, Motesanib, Axitinib, Linifenib PDGFR'nin yanısıra VEGFR'yi de hedef alır (Heldin, 2013).

#### **FMS benzeri tirozin kinaz 3 reseptörü (FLT3) inhibitörleri**

FLT3 reseptörü majör olarak hematopoezis ile ilişkili olaylara aracılık eder. Birçok akut lösemide aşırı ifade edildiği, AML'de mutasyona uğradığı bildirilmiştir. Diğer reseptör tirozin kinazlarda olduğu gibi, FLT3'e ligand bağlanması sonucu PI3K ve MAPK yolları aktif hale gelir. FLT3'ü hedef alan birçok molekül geliştirilmiştir. Bunların bir kısmı selektif olmayan ajanlardır ve bu yollarındaki diğer bileşenleri ya da reseptör tirozin kinazları inhibe ederler. Gilteritinib, quizartinib, crenolanib ikinci jenerasyon protein kinaz inhibitörleridir ve FLT3'ü selektif olarak bloke ederler (Antar et al., 2020).

#### **Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) inhibitörleri**

ALK ilk olarak anaplastik büyük hücreli lenfomada (ALCL) keşfedilmiştir. Reseptörün fizyolojik fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir. Sinir sistemi gelişimi ile ilişkili olabileceği önerilmiştir. ALCL, NSCLC,

nöroblastoma ve glioblastoma tümörlerinde ALK mutasyonları bildirilmiştir (Pulford et al., 2004). Diğer reseptör tirozin kinazlarda olduğu gibi ALK reseptör aktivasyonu downstream sinyal yolları olan Ras/MAPK, PI3K/AKT ve JAK/STAT yollarının uyarılması ile sonuçlanır (Solomon et al., 2014). Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib tedavide kullanılan ALK inhibitörleridir.

### 2.2.2 Diğer protein kinazları hedef alan kemoterapötik ajanlar

#### Src (Steroid receptor coactivator) inhibitörleri

Src proteinleri nonreseptör tirozin kinaz ailesinin en geniş grubunu oluşturur. Steroid hormon reseptörleri, reseptör tirozin kinazlar, G proteini ile kenetli reseptörler, Ras/Raf/Mek/Erk, PI3K/Akt yolları ve STAT3 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Parsons ve Parsons 2004; Gocek et al., 2014). Potent bir Src inhibitörü olan Dasatinib kronik myeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır (Montero et al., 2011).

#### Bruton's tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri

BTK'lar nonreseptör tirozin kinaz sınıfında yer alan protein kinazlardır. B lenfosit hücre gelişiminde ve B hücre reseptörlerinden (BCR) gelen sinyallerin hücre içine aktarılmasında rol alırlar. BCR sinyal yolağı B hücreli lösemi ya da lenfomalarda malign hücrelerin gelişimine aracılık eder (Burger ve Wiestner, 2018). BCR stimülasyonun PI3K/Akt, mTOR MAPK/ERK, NF-κB yollarını aktive ettiği ve JAK proteinleri ile de etkileşimde olduğu gösterilmiştir (Seda ve Mraz, 2015). Klinik kullanımda olan BTK inhibitörleri; Ibrutinib ve Acalabrutinib'in BCR'leri ve ilişkili olduğu downstream sinyal kaskadlarının aktivasyonunu önledikleri gösterilmiştir.

#### Siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri

CDK'lar serin/treonin kinaz ailesinde yer alan proteinlerdir. Siklinlerle beraber hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alırlar. İşlev görebilmeleri için siklinle kompleks oluşturmaları gerekir. Aktif siklin-CDK kompleksi hücrede DNA replikasyonu ve mitozda rolü olan proteinleri fosforile eder. Siklin-CDK kompleksinin artmış aktivitesi kontrolsüz hücre bölünmesiyle sonuçlanır. Çeşitli kanser tiplerinde Siklin D seviyelerinin yükseldiği, CDK4 ve CDK9 aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (Canavese et al., 2012; Sánchez-Martínez et al., 2015). Bu doğrultuda CDK aktivitesinin inhibisyonu kanser tedavisi için iyi bir hedef olarak görülmektedir. 1990'lardan beri birçok CDK inhibitörü geliştirilmiş ve çalışmalar devam etmektedir (Sánchez-Martínez et al., 2015). Ribosiklib, Palbosiklib, Abemasiklib hormon duyarlı metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan CDK4/6 inhibitörleridir (Harvey, 2019).

#### AMPK (AMPK ile aktive olan protein kinaz) İnhibitörleri

AMPK hücre içi enerji dengesinin idamesinde görev alan, serin/treonin kinaz ailesinden bir enzimdir. AMPK aktivasyonun çeşitli kanser tiplerinde tümör gelişimini önlediği bildirilmiştir. Moleküler düzeyde yapılan

çalışmalarda AMPK'nin hücre içi sinyal yolları ve bu yollardaki elemanları ile etkileşimde olduğu, mTOR'u ve siklin bağımlı kinazı inhibe ettiği, p53'ü aktive ettiği gösterilmiştir (Rehman et al., 2014). Apoptotik, otofajik ve anti-tümöral etkileri bu yollarla olan etkileşimleri ile açıklanmıştır. Eldeki veriler doğrultusunda kanser tedavisinde AMPK aktivasyonun hedeflenebileceği öne sürülmüştür. Buna paralel olarak da epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler de AMPK aktivatörü Metformin'in hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğuna işaret etmektedir (W Li et al., 2015).

### 2.3. Diğer moleküler yapıları hedefleyen kemoterapötik ajanlar

#### 2.3.1. Steroid reseptör antagonistleri

Steroid hormonlarının ve reseptörlerinin kanserdeki rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Meme kanseri özellikle progesteron ve östrojen, prostat kanseri androjen ile ilişkilidir (Harvey, 2019). Steroid reseptörlerinin bir alt grubu nükleer reseptörlerdir. Nükleer reseptörler sitoplazma ya da nükleusta yerleşim gösterirler. Ligand bağlanmasını takiben aktif hale gelen nükleer steroid reseptörler nükleusta transkripsiyon faktörlerini modüle ederek gen ekspresyonu ile ilgili süreçleri etkilerler. Transkripsiyon faktörlerinin (TF) ve bu faktörleri modüle eden proteinler onkogenik sinyalizasyona da aracılık ederler (Levitzi ve Klein, 2010). TF modülatörü olan steroid reseptörleri hücre proliferasyonu, metastasis, anjiyonez gibi olayları stimüle eder. Bu doğrultuda TF'ler ve TF modülatörleri kemoterapötikler için moleküler birer hedeftirler. Steroid reseptör yanıtının Src proteini ve EGFR, IGFR gibi tirozin kinaz reseptörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda steroid reseptörlere ligand bağlanması ile Erk ve PI3K yollarını aktive edildiği bildirilmiştir (Fox et al., 2009). Östrojen antagonistleri olan tamoksifen, fulvestrant meme kanseri başta olmak üzere çeşitli kanser tiplerinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmaları kompleks olmakla beraber söz konusu sinyal yollarını etkilemeleri mümkündür.

#### 2.3.2. Toll benzeri reseptör (TLR) agonistleri

TLR'ler doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarının oluşturulmasında görev alan reseptörlerdir. İnsanda 10 adet alt tipi olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda TLR'lerin immün sistem hücrelerinin yanısıra tümör hücrelerinde de ifade edildiği gösterilmiştir. TLR aktivasyonunun hücrede NF-κB yolağını aktive ettiği bilinmektedir (Lu 2014; Du, Jiang et al., 2016). Bununla beraber reseptör aktivasyonun tümör hücrelerinin proliferasyonuna aracılık ettiği gibi bazı durumlarda anti-tümör etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (Park et al., 2014). Bu dual etkinin mekanizması tam bilinmemekle beraber TLR agonistleri olan Imiquimod ve BCR klinikte kullanılmaktadır.

#### 2.3.3. Bcl2 protein inhibitörleri

Bcl2 protein ailesi hücrede apoptoz ile ilişkili olaylarda rol alırlar. Anti-apoptotik (BCL-2, BCL-X) ve pro-apoptotik (BAD, DID, BAX, BAK, PUMA) işlevleri olan birçok Bcl2 proteini tanımlanmıştır. Kanserde bu

proteinlerin ifadesinin değiştiği gözlemlenmiştir (Yip ve Reed, 2008). Tümör hücrelerinde apoptozu indükleyen kemoterapi ve radyasyon terapisi ile birlikte Bcl2 proteinlerini hedefleyen moleküllerin kullanılmasının yararlı olabileceği öne sürölmüştür (Thomas et al., 2013). Bcl2 proteinlerini hedefleyen aday moleküller yolaktaki anti-apoptotik proteinlerin aktivitesini azaltarak veya pro-apoptotik proteinlerin aktivitesini artırarak gösterirler. Kronik lenfatik lösemi tedavisinde kullanılan Venetoclax Bcl2 inhibitörüdür (Ashkenazi et al., 2017).

### 3. Potansiyel Moleküler Hedefler ve Aday Kemoterapötik Ajanlar

#### 3.1. JAK-STAT Yolağı

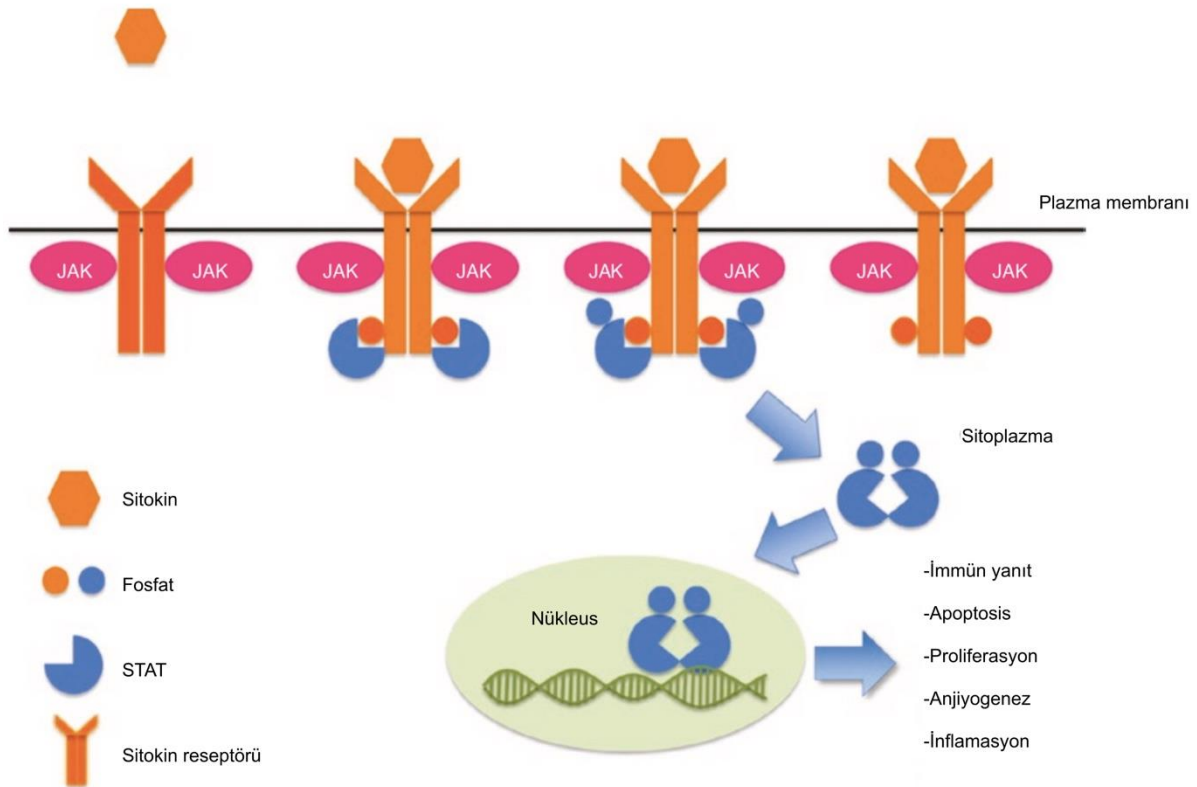
Janus kinaz'lar (JAK) nonreseptör tirozin kinazlardır. Hücre dışından gelen sitokin aracılı sinyallerin nükleusa iletilmesinde rol alırlar. Kendi içinde JAK1, JAK2, JAK3 ve Tirozin Kinaz 3 (TYK2) olmak üzere dörde ayrılırlar. Farklı gruplardaki bu JAK'lar farklı sitokin reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir. Hücre membranında bulunan reseptörlere ligandın bağlanması ve dimerizasyonu JAK'ların fosforilasyonunu indükler. Aktifleşen Jak reseptörün tirozin kinaz rezidüsünü fosforiller. Böylece reseptörler, STAT gibi yapısında SH2 alanı içeren proteinlerin bağlanması için uygun hale gelir. STAT'lar (signal transducer and transcription factor) hücrede immünite, proliferasyon, apoptoz ve diferansiyasyon gibi süreçlerde görev alan transkripsiyon faktörleridir. STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 olmak üzere tanımlanmış 7 adet STAT proteini

bulunmaktadır. STAT'ların N-terminali DNA bağlanma bölgesi, SH2 alanı STAT-reseptör, STAT-STAT, STAT-JAK etkileşimlerinden sorumlu bölgelerdir. STAT'lar reseptöre bağlanmalarının ardından JAK'lar tarafından fosforillenir. Fosforile STAT'lar reseptörden ayrılır hetero- ya da homodimerler halinde nükleusa geçerler. Burada gen ekspresyonu ile ilgili süreçleri regüle ederler (Şekil 4).

JAK/STAT yolağının lösemi, akciğer, gastrik, prostat ve kolon kanserleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Xin et al., 2020). JAK-STAT yolağı kanser dışında inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, gibi sitokin ilişkili hastalıklarda da rol alır. Bu hastalıklarda kullanılan birçok JAK ve STAT inhibitörü molekölü mevcuttur, fakat kanser terapisi için JAK-STAT yolağını hedef alan onaylanmış moleküller henüz bulunmamaktadır. Bu doğrultuda JAK'ları, ayrıca STAT3 ve STAT5'i hedefleyen moleküller üzerinde çalışmalar devam etmektedir (Groner ve von Manstein, 2017; Xin et al., 2020).

#### 3.2. Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) Yolağı

NF-κB protein kompleksi hücrede doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtların düzenlenmesinde rol alan bir transkripsiyon faktörüdür. Pro-inflamatuvar sitokinler ve viral proteinlerin varlığında, DNA hasarı gibi durumlarda TNF, TLR, T hücre reseptörleri aracılığıyla NF-κB yolağı aktive olur. Uyarıların yokluğunda NF-κB, inhibitör protein olan IκB ile kompleks halinde sitoplazmada bulunur.



Şekil 4. JAK-STAT yolağı (Harvey, 2019).

Reseptöre ligand bağlanması İkB fosforilasyonu, ubiquitinasyonu, NF-κB'nin kompleksten ayrılması ve nükleusa transferi ile sonuçlanan bir dizi olayı indükler. NF-κB'nin sürekli uyarımının çeşitli kanser tiplerinde görüldüğü bilinmektedir. NF-κB'nin PI3K/Akt, EGFR, STAT3 gibi diğer sinyalizasyon yolları ve elemanları ile iletişim halinde olduğu gösterilmiş, söz konusu aşırı aktivitede upstream sinyal yollarının kısmen rolü olduğu önerilmiştir (Li et al., 2015). NF-κB'nin normal hücrelerdeki işlevi nedeniyle yolağın aşırı inhibisyonun özellikle immün sistem depresyonu gibi istenmeyen etkilere yol açması mümkündür. Spesifik olarak NF-κB'yi hedefleyen ilaçların diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanımının etkili bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir. Bu doğrultuda yolağı hedefleyen immomodulatorlerin ve kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

### 3.3. NOTCH Yolağı

NOTCH sinyalizasyonu embriyogenesis ve hücreler arası iletişimin sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Çeşitli organ sistemlerinin gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. NOTCH reseptörleri transmembranal reseptörlerdir. Reseptörün ekstrasellüler bölgesine ligandın bağlanmasını takiben intrasellüler kısmı ayrılır ve nükleusa gider. Burada proliferasyon, survival ve diferensiyasyon gibi olaylarla ilişkili genleri regüle eder. Yolağın kanser patolojisindeki rolünün kanser tipine göre değiştiği düşünülmektedir. Literatürde NOTCH'un hem onkogenik nitelikte olduğu hem de tümör supresyonu yaptığına ilişkin veriler mevcuttur (Nowell ve Radtke, 2017). NOTCH yolağını hedefleyen gama-sekretaz inhibitörleri klinik çalışmalarda denenmektedir (Krishnamurthy ve Kurzrock, 2018).

### 3.4. Wnt/β-Catenin Yolağı

Wnt/β-Catenin sinyal yolağı hücrelerin normal büyüme ve gelişmesi için gereklidir. β-Catenin Wnt varlığında transkripsiyon faktörleri ile kompleks oluşturarak gen ekspresyonunu modüle eder. Wnt bulunmadığı durumlarda β-Catenin fosforilasyona uğrar ve proteazomlar tarafından degrade edilir. Yolağın Hedgehog ve Notch yolları ile önemli derecede kesiştiği bildirilmiştir (Krishnamurthy ve Kurzrock, 2018). Çeşitli antikolar ve küçük moleküller için hedef olarak görülmektedir. Hem Wnt/β-Catenin kompleksini, hem de Wnt ve β-Catenin'i ayrı ayrı hedefleyen inhibitörlerle yapılan çalışmalar devam etmektedir.

### 3.5. İnsülin Reseptörü (IR) ve İnsülin benzeri Büyüme Faktör Reseptörü (IGFR1) İnhibitorleri

Reseptör tirozin kinaz ailesinden olan İnsülin ve IGF de etkilerini majör olarak PI3K/Akt, mTOR ve MAPK yolları aracılığı ile gösterirler. IR ve IGFR yollarının meme, prostat, over ve kolorektal kanser, Ewin sarkoması, rabdomiyosarkoma ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Henüz IR ve IGFR'yi hedefleyen onaylanmış terapiler mevcut değildir. Tirozin kinaz inhibitörü linsitinib ve monoklonal antikör cixutumumab aday moleküller arasında yer alır (Harvey, 2019).

### 3.6. Fibroblast Büyüme Faktör (FGF) Reseptörü İnhibitorleri

FGFR'ler de reseptör tirozin kinaz ailesinin alt sınıflarından biridir. Embriyonik gelişim, diferensiyasyon, proliferasyon, sağ kalım, migrasyon ve anjiyogenesis gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alırlar. Downstream efektörleri, diğer büyüme hormonlarında olduğu gibi, PI3K/Akt, mTOR, MAPK ve fosfolipaz bileşenlerini kapsar. Aşırı FGF sinyalizasyonu gastrik, akciğer ve meme gibi çeşitli kanser tipleri ile ilişkili bulunmuştur (Harvey, 2019). FGFR'yi hedefleyen monoklonal antikolarlar ve küçük inhibitör moleküllerin denendiği çalışmalar henüz Faz 1/2 aşamasında olup elde edilen veriler umut vaat edicidir (Touat et al., 2015).

### 3.7. Hepatosit Büyüme Faktör (HGF) /Met Reseptörü İnhibitorleri

Met reseptör tirozin kinaz ailesinin diğer bir üyesidir. Epitelyal ve endotel hücrelerde bulunur, tek ligandı HGF'dir. Majör olarak Ras/Raf/MAPK ve PI3K/Akt kaskadları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Normal hücrelerde Met ifadesi ve aktivitesi düşük seviyelerdeyken patolojik durumlarda artar. Klinik çalışmalarda Met aktivasyonunu azaltmaya yönelik farklı stratejiler denenmektedir. Direkt olarak HGF ya da Met'e bağlanan antikolar ve reseptörün kinaz aktivitesini inhibe eden Met inhibitörleri potansiyel tedavi seçenekleridir (Harvey, 2019).

### 3.8. Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3) İnhibitorleri

GSK-3 serin/treonin kinaz sınıfından bir nonreseptör kinazdır. Metabolizma, hücre döngüsünün idamesi, migrasyon, diferensiyasyon ve embriyogenesis gibi süreçlerde rolü vardır. Kolorektal, pankreatik, over ve meme kanserleri ayrıca melanoma ve glioblastoma ile ilişkili bulunmuştur. Kanser haricinde nörodejeneratif, psikiyatrik ve inflamatuvar hastalıklarda da rolü olduğu bilinmektedir. PI3K/Akt, MAPK, Wnt/β-Catenin, Notch ve Hedgehog yolları etkileşimde olduğu gösterilmiştir (McCubrey et al., 2014). Kanserde hem onkogenik hem tümör baskılayıcı özellikleri olduğu bildirilmiş, hücre içinde birçok yolla etkileşimde olmasından dolayı inhibisyonun çeşitli etkileri olabileceği öngörülmüştür. Bununla birlikte in vitro çalışmalarda GSK-3'ü hedefleyen küçük inhibitörler moleküllerin etkili olduğu bulunmuştur. Bu doğrultuda GSK-3 inhibitörlerinin denendiği devam eden ya da planlanan klinik çalışmalar mevcuttur.

### 3.9. Protein Kinaz C (PKC) İnhibitorleri

PKC'ler birçok farklı hücresel olayda görev alan serin/treonin kinazlardır. Klasik, konvansiyonel ve atipik olmak üzere 3 alt sınıfa ayrılırlar. Bu alt sınıfların sinyal iletiminde kullandıkları ikincil mesajcılar farklılık gösterir. Kanser dışında kardiyovasküler, immün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisi için de terapötik hedef olarak görülmektedirler. PKC izozimleri kanserli hücrede direkt veya indirekt olarak migrasyon, invazyon, proliferasyon ve apoptoz gibi süreçlerle ilişkilendirilmiştir. PKC'lerin moleküler düzeydeki işlevleri komplekstir. Ras/Raf/MEK/ERK ve PI3K/Akt



mTOR da dahil olmak üzere fazla sayıda yolakla etkileşir. Yapılan birçok çalışmada farklı PKC izozimlerinin farklı kanser tiplerinde artmış olduğu gösterilmiştir (Kang, 2014). Eldeki veriler doğrultusunda PKC'lerin hem tanıda biyobelirteç olarak hem de tedavide moleküler birer hedef olarak kullanılması mümkündür. Mevcut PKC inhibitörlerinin klinik etkililiği henüz kanıtlanmış değildir. Farklı izozimleri hedefleyen daha spesifik moleküllere ihtiyaç vardır ve çalışmalar bu doğrultuda devam etmektedir.

### 3.10. Aurora Kinaz İnhibitörleri

Aurora kinazlar serin/treonin kinaz sınıfında yer alırlar. Hücre bölünmesi sırasında iğ iplikçiklerinin oluşumuna, mikrotübüllerin stabilizasyonuna ve kromatidlerin doğru ayrışmasına aracılık eden mitotik regülatörlerdir. Hücre döngüsünün çeşitli fazlarında seviyeleri artış ve azalış gösterir. Aurora Kinaz A, Aurora Kinaz B ve Aurora Kinaz C olmak üzere üçe ayrılırlar. Yapılan çalışmalarda Aurora kinaz ifadesinin arttığı gözlenmiştir. Karaciğer, akciğer, prostat, over ve pankreatik kanserlerle ilişkili oldukları bildirilmiştir. Aurora A Ras/Raf/MEK1/ERK/MAPK yolağının downstream efektörüdür (D'Assoro et al., 2016). Ayrıca NF-κB yolağı aktive eder. Tümör baskılayıcı p53 genini de stabilize ettiği bildirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda Aurora Kinazlar anti-tümör hedefler olarak görülmektedir. Aurora kinaz inhibitörlerinin denendiği erken dönem klinik çalışmalar devam etmektedir.

### 3.11. Heat Shock Protein 90 (Hsp90) İnhibitörleri

Hsp'ler hücrel stres durumlarında ortaya çıkan şaperon proteinlerdir. Şaperonlar hücrede protein homeostasisinin korunmasında görev alırlar. Hasarlı proteinlerin katlanması ya da degradasyonundan, sinyal moleküllerinin post-translasyonel modifikasyonlarından, transkripsiyonel komplekslerin birleşmesi-ayrılmasından ve immunojenik proteinlerin modülasyonundan sorumludurlar. Yapılan çalışmalarda tümörlerin Hsp'leri artışına neden olduğu gösterilmiş ve HSP'lerin tümör hücrelerinin hayatta kalmasına, büyümesine, metastaz yapmalarına aracılık ettiği öne sürülmüştür (Mahalingam et al., 2009).

Her2, c-Src, Bcr-Abl, C-Raf, B-Raf, CDK4, PKB/Akt ve steroid hormon reseptörleri gibi onkogenik proteinlerin de işlevlerini sürdürebilmek için şaperon proteinleri kullandığı gösterilmiştir (Levitzi ve Klein, 2010). Hsp90 inhibisyonu ile söz konusu onkogenik proteinlerin işlevsiz hale getirilmesi, sonuç olarak PI3K/AKT ve Ras-Raf-ERK-MEK gibi sinyalizasyon yollarının aktivasyonunun önlenmesi mümkün olabilir. Bu doğrultuda Hsp90 inhibitörü olan Gamitrinib'in diğer anti kanser ajanlarla birlikte kullanımının klinikte etkili olabileceği önerilmiştir (Siegelin, 2013; Park et al. 2014).

## 4. Sonuç ve Öneriler

Kanser doğası gereği karmaşık ve tedavisi zor bir hastalıktır. Konvansiyonel kemoterapötiklerin kullanıldığı geleneksel tedavi yaklaşımı her zaman yeterince etkili ve spesifik değildir. Hastalığın moleküler

mekanizmalarının aydınlatılmaya başlanması ile hedefe yönelik tedavi yaklaşımları popülerlik kazanmaya başlamış, bu alanda birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir. Günümüze kadar hastalığın patofizyolojisinde rol alan yolaklar ve ilişkili proteinler hakkında birçok bilgi edinilmiş ve bu bilgiler doğrultusunda yeni ilaçlar geliştirilip kullanıma sunulmuştur. Bu alanda karşılaşılan en büyük güçlüklerden biri hücre içi sinyal ağının kompleks yapısıdır. Yolakların birbirleri ile sürekli iletişim halinde olması etkili ve spesifik kemoterapötik ajanların geliştirilmesini zorlaştırır. Bununla beraber mevcut veriler umut vaat edicidir, devam eden ve gelecekteki araştırmalarda eksik kalan parçaların tamamlanıp bu alanda ilerleme kaydedilmesi mümkün gözükmektedir.

### Katkı Oranı Beyanı

LDK; konsept, gözden geçirme ve düzeltme, SUM; dizayn, literatür tarama ve yazma. Tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

### Çalışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

### Kaynaklar

- Antar AI, Otrrock ZK, Jabbour E, Mohty M, Bazarbachi B. 2020. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions. *Leukemia*, 34: 682-696. DOI: 10.1038/s41375-019-0694-3.
- Arora A, Scholar EM. 2005. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 315(3): 971-979. DOI: 10.1124/jpet.105.084145.
- Asati V, Mahapatra DK, Bharti SK. 2016. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives. *Eur J Med Chem*, 109: 314-341. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.012.
- Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Levenson JD, Souers AJ. 2017. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 16(4): 273-284. DOI: 10.1038/nrd.2016.253.
- Bagnyukova TV, Serebriiskii IG, Zhou Y, Hopper-Borge EA, Golemis EA et al. 2010. Chemotherapy and signaling. How can targeted therapies supercharge cytotoxic agents? *Cancer Biol Ther*, 10(9): 839-853. DOI: 10.4161/cbt.10.9.13738.
- Baudino AT. 2015. Targeted cancer therapy: The next generation of cancer treatment. *Curr Drug Discov Technol*, 12(1) : 3-20.
- Burger JA, Wiestner A. 2018. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer*, 18(3): 148-167. DOI: 10.1038/nrc.2017.121.
- Canavese M, Santo L, Raje N. 2012. Cyclin dependent kinases in cancer: potential for therapeutic intervention. *Cancer Biol Ther*, (7): 451-457. DOI: 10.4161/cbt.19589.
- D'Assoro AB, Haddad T, Galanis E. 2016. Aurora-A Kinase as a Promising Therapeutic Target in Cancer. *Front Oncol*, 5(295): DOI: 10.3389/fonc.2015.00295.
- Du B, Jiang QL, Cleveland J, Liu BR, Zhang D. 2016. Targeting Toll-like receptors against cancer. *J Cancer Metastasis*, 2: 463-470. DOI: 10.20517/2394-4722.2016.62.
- Fox EM, Andrade J, Shupnik MA. 2009. Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and

- nuclear pathways. *Steroids*, 74(7): 622-627. DOI: 10.1016/j.steroids.2008.10.014.
- Gocek E, Moulas AN, Studzinski GP. 2014. Non-receptor protein tyrosine kinases signaling pathways in normal and cancer cells. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 51(3): 125-137. DOI: 10.3109/10408363.2013.874403.
- Groner B, von Manstein V. 2017. Jak Stat signaling and cancer: Opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol*, 451: 1-14. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.033.
- Gupta S, Takebe N, Lorusso P. 2010. Targeting the hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2(4): 237-250. DOI: 10.1177/1758834010366430.
- Harvey AJ. 2019. Predictive biomarkers in oncology applications in precision medicine (ebook). Springer Nature Switzerland AG, 2019: 167-182. DOI: 10.1007/978-3-319-95228-4.
- Heldin CH. 2013. Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment. *Cell Commun Signal*, 11: 97. DOI: 10.1186/1478-811X-11-97.
- Kang JH. 2014. Protein kinase C (PKC) isozymes and cancer. *New J Sci*, 2014: 231418. DOI: 10.1155/2014/231418.
- Keeton AB, Salter EA, Piazza GA. 2017. The RAS-effector interaction as a drug target. *Cancer Res*, 77(2): 221-226. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0938.
- Krishnamurthy N, Kurzrock R. 2018. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway in cancer: Update on effectors and inhibitors. *Cancer Treat Rev*, 62: 50-60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.002.
- Lanman BA, Allen JR, Allen JG, Amegadzie AK, Ashton KS, Booker SK. 2020. Discovery of a covalent inhibitor of KRASG12C (AMG 510) for the treatment of solid tumors. *J Med Chem*, 63(1): 52-65. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01180.
- Levitzi A, Klein S. 2010. Signal transduction therapy of cancer. *Mol Aspects Med*, 31(4): 287-329. DOI: 10.1016/j.mam.2010.04.001.
- Li F, Zhang J, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME. 2015. NF-κB in cancer therapy. *Arch Toxicol*, 89: 711-731. DOI: 10.1007/s00204-015-1470-4.
- Li W, Saud SM, Young MR, Chen G, Hua B. 2015. Targeting AMPK for cancer prevention and treatment. *Oncotarget*, 6(10): 7365-7378. DOI: 10.18632/oncotarget.3629.
- Lu H. 2014. TLR Agonists for cancer immunotherapy: Tipping the balance between the immune stimulatory and inhibitory effects. *Front Immunol*, 5: 83. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00083.
- Mahalingam D, Swords R, Carew JS, Nawrocki ST, Bhalla K, Giles FJ. 2009. Targeting HSP90 for cancer therapy. *Br J Cancer*, 100(10): 1523-1529. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605066.
- Manasanch EE, Orlowski RZ. 2017. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 14(7): 417-433. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.206.
- McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, Davis NM, Sokolosky M. 2014. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer. *Oncotarget*, 5(10): 2881-2911. DOI: 10.18632/oncotarget.2037.
- Montero JC, Seoane S, Ocaña A, Pandiella A. 2011. Inhibition of Src family kinases and receptor tyrosine kinases by dasatinib: possible combinations in solid tumors. *Clin Cancer Res*, 17(17): 5546-5552; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2616.
- Morrow JK, Lin HK, Sun SC, Zhang S. 2015. Targeting ubiquitination for cancer therapies. *Future Med Chem*, 7(17): 2333-2350. DOI: 10.4155/fmc.15.148.
- Nagasaka M, Li Y, Sukari A, Ou S-HI, Al-Hallak MN, Azmi AS. 2020. KRAS G12C Game of Thrones, which direct KRAS inhibitor will claim the iron throne? *Cancer Treat Rev*, 84: 101974. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101974.
- Nitulescu GM, Margina D, Juzenas P, Peng Q, Olaru OT. 2016. Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use (Review). *Int J Oncol*, 48(3): 869-885. DOI: 10.3892/ijo.2015.3306.
- Nowell C, Radtke F. 2017. Notch as a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*, 17(3): 145-159. DOI: 10.1038/nrc.2016.145.
- Park HK, Lee JE, Lim J, Jo DE, Park SA, Suh PG. 2014. Combination treatment with doxorubicin and gamitrinib synergistically augments anticancer activity through enhanced activation of Bim. *BMC Cancer*, 14: 431. DOI: 10.1186/1471-2407-14-431.
- Parsons SJ, Parsons JT. 2004. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene*, 23(48): 7906-7909. DOI: 10.1038/sj.onc.1208160.
- Paul MK, Mukhopadhyay AK. 2004. Tyrosine kinase – Role and significance in cancer. *Int J Med Sci*, 1(2): 101-115. DOI: 10.7150/ijms.1.101.
- Pulford K, Morris SW, Turturro F. 2004. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol*, 199(3): 330-358. DOI: 10.1002/jcp.10472.
- Rehman G, Shehzad A, Khan AL, Hamayun M. 2014. Role of AMP-activated protein kinase in cancer therapy. *Arch Pharm (Weinheim)*, 347(7): 457-468. DOI: 10.1002/ardp.201300402.
- Sánchez-Martínez C, Gelbert LM, Lallena MJ, De Dios A. 2015. Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitors as anticancer drugs. *Bioorg Med Chem Lett*, 25(17): 3420-3435. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.05.100.
- Seda V, Mraz M. 2015. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol*, 94(3): 193-205. DOI: 10.1111/ejh.12427.
- Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. 2012. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 16(1): 15-31. DOI: 10.1517/14728222.2011.648617.
- Siegelin MD. 2013. Inhibition of the mitochondrial Hsp90 chaperone network: A novel, efficient treatment strategy for cancer? *Cancer Lett*, 333(2): 133-146. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.045.
- Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. 2018. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci*, 18(1): 8-20. DOI: 10.17305/bjbms.2018.2756.
- Solomon B, Wilner KD, Shaw AT. 2014. Current status of targeted therapy for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther*, 95(1): 15-23. DOI: 10.1038/clpt.2013.200.
- Thomas S, Quinn BA, Das SK, Dash R, Emdad L. 2013. Targeting the Bcl-2 family for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 17(1): 61-75. DOI: 10.1517/14728222.2013.733001.
- Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC. 2015. Targeting FGFR signaling in cancer. *Clin Cancer Res*, 21(12): 2684-2694. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2329.
- Xin P, Xu X, Deng C. 2020. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*, 80: 106210. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106210.
- Yaeger R, Corcoran RB. 2019. Targeting alterations in the RAF-MEK pathway. *Cancer Discov*, 9(3): 329-341. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1321.
- Yip K, Reed J. 2008. Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene*, 27: 6398-6406. DOI: 10.1038/onc.2008.307.