

İMİDAZOPİRİDİN TÜREVLERİNİN KANSER HÜCRE SİNYALİNDEKİ ETKİLERİ

Effects of Imidazopyridine Derivatives on Cancer Cell Signaling

Hazal CEYLAN¹ Erkan YURTCU¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

ÖZ

Kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapötiklerin etkinliklerinin sınırlı olması yeni ajanların keşfini gerektirmektedir. İmidazopiridin iskelesine sahip bileşikler çeşitli kimyasal modifikasyonlara açık olması sebebiyle yeni ajanların geliştirilmesi için umut verici potansiyele sahiptir. Hücre içi sinyal yolları normal hücre fiziolojisinde gerekli olup bozuklukları kanser dahil çok sayıda hastalığın patogeneğinde rol oynar. Çok sayıda çalışma ile imidazopiridinlerin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik ve apoptotik özellikleri gösterilmiş olsa da sınırlı sayıda çalışma bu bileşiklerin sinyal yolları üzerindeki etkilerini araştırmayı hedeflemiştir. Elde edilen veriler bu grup bileşiklerin sinyal yolları üzerinde etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, imidazopiridin, sinyal

ABSTRACT

The limited effectiveness of conventional chemotherapeutics used in cancer treatment requires the discovery of new agents. Compounds with imidazopyridine scaffolds have promising potential for the development of new agents because they are open to various chemical modifications. Intracellular signaling pathways are essential in normal cell physiology, and their defects play a role in the pathogenesis of many diseases, including cancer. Although numerous studies have demonstrated the cytotoxic and apoptotic properties of imidazopyridines on cancer cells, a limited number of studies have aimed to investigate the effects of these compounds on signaling pathways. Obtained data show that this group of compounds is effective on signaling pathways.

Keywords: Cancer, imidazopyridine, signaling



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905335735434

Geliş Tarihi / Received: 18.04.2024

Dr. Erkan YURTCU

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: erkanyurtcu@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 21.05.2024

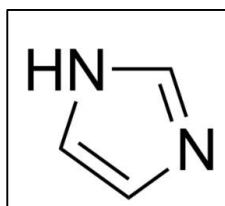
GİRİŞ

Kanser hem çevresel hem de genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı karmaşık bir hastalıktır. Dünya çapında kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporuna göre, 2020 yılında dünya çapında tahminen 19.3 milyon yeni kanser vakası (18.1 milyon melanom dışı cilt kanseri hariç) ve neredeyse 10 milyon kanser ölümü (melanom dışı cilt kanseri hariç 9.9 milyon) meydana gelmiştir (1). Son on yılda kanserin görülme sıklığı ve ölüm oranı endişe verici oranda artmıştır (2). Kanser tedavisinde kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi temel klinik yaklaşımlardır ve kemoterapi en pratik yöntemdir. Bu nedenle, çeşitli kanser türlerini farklı mekanizmalar yoluyla tedavi etmek için çok sayıda kemoterapötik ilaç kullanılmaktadır.

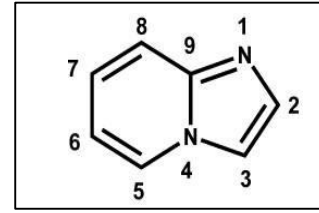
Konvansiyonel kemoterapötiklerin etkinliğine rağmen çok sayıda yan etkiye sahip olması, yüksek toksisite düzeyleri ve zamanla ilaç ya da ilaçlara karşı gelişen direnç, araştırmacıları yan etkileri daha az, daha seçici, hastalığın yayılmasını daha fazla önleyebilen ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilir bileşikler keşfetmeye ve geliştirmeye yöneltmiştir. Bu sebeple yeni tür imidazol iskeletine sahip heterosiklik bileşiklerin sentezi önemli bir potansiyele sahiptir (2).

1. İmidazopiridin iskeleti ve tıbbi açıdan önemi

İçerisinde özellikle nitrojen atomu taşıyan heterosiklik bileşikler yüzyılı aşkın bir süredir organik kimyanın ilgi çekici moleküllerinden olmuştur (3). 1840'lı yıllarda keşfedilen imidazol (1,3-diaza-2,4-siklopentadien) $C_3N_2H_4$ kapalı formülüne sahip olup 1 ve 3 pozisyonlarda iki adet azot atomu içerir. Molekül düzlemsel yapıdadır ve beş üyeli aromatik bir halkadır (Resim 1) (4). Elektronca zengin olan azol ailesinin bir üyesi olan imidazol hem proton alıcısı hem de vericisi olarak hareket edebilir. Proteinlere zayıf etkileşimlerle bağlanabilmesine ek olarak biyolojik sistemlerde iyon-dipol, katyon- π , π - π etkileşimleri, van der Waals etkileşimleri yapabilir. Bu yolla hedef-ilac etkileşimlerinde birçok farklı türde bağ yapabilir (5). İmidazol halkası, birçok önemli doğal üründe bulunur. Klinikte sıklıkla kullanılabilmesinden dolayı ilgi çekici birçok biyoaktif heterosiklik bileşiğin yapısına katılır. İmidazo [1,2-a] piridinlerin (Resim 2) bu ayrıcalıklı yapısına yönelik farklı sentetik stratejiler geliştirilmektedir. Bunlar, yoğunlaşma, çok bileşenli, oksidatif bağlanma, tandem reaksiyon, amino oksijenasyon, hidroaminasyon reaksiyonu vb. gibi bazı alt kategorilere ayrılmıştır (6).

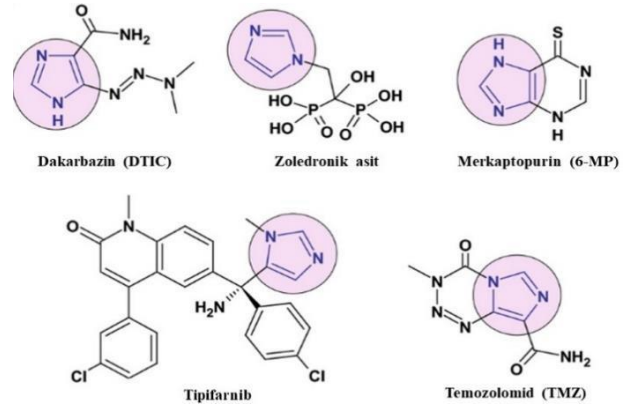


Resim 1: İmidazol (1,3-diaza-2,4-siklopentadien)



Resim 2: İmidazo [1,2-a] piridinlerin yapı iskelesi

Bir imidazol türevi olan imidazopiridin yapı iskelesi çok sayıda ticari ilaç formülasyonunda ve ilaç adaylarında sıklıkla bulunması nedeniyle tıbbi kimyada önemli bir ilgi görmüştür. İmidazoller antikanser, antifungal, antiviral, antibakteriyel, antitüberküloz, antiparaziter, antiinflamatuar, antinöropatik, antiobezite ve antihipertansif gibi çok çeşitli biyolojik aktivitelere ve diğer tıbbi özelliklere sahiptir (7-18). Halen klinikte çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan dakarbazin, zoledronik asit, merkaptopurin, tipifarnib, temozolomid vb. imidazol türevi ilaçlardır (Resim 3). Bu moleküller kanseri kontrol etme konusunda dikkate değer farmasötik potansiyele sahip olup etkinliklerinin artırılması ve yan etkilerin azaltılması için yoğun çalışmalar devam etmektedir (19).



Resim 3: Dakarbazin, zoledronik asit, merkaptopurin, tipifarnib, temozolomid (19)

İmidazopiridinler, kanser hücrelerinin düzgün çalışması ve çoğalması için gerekli olan birçok hücre yolunu etkileme yeteneğine sahiptir. Bu yüzden potansiyeli yüksek, değerli, antikanser ajanlar olarak kabul edilmektedirler. İçerisinde bizim de bulunduğumuz çok sayıda araştırma grubu bu bileşiklerin antikanser özelliklerini değişik açılardan değerlendirmiştir (20,21). Bu derlemede imidazopiridin iskeletine sahip çeşitli bileşiklerin gösterdiği antikanser etkinlikler değerlendirilecektir. Bu amaçla kanser hücrelerinde etkili olan sinyal yollarının genel özellikleri tartışılarak bu yollar üzerinde etkili olan imidazopiridin bileşiklerine ilişkin sonuçları yayımlanmış çalışmalara toplu bir bakış atılması amaçlanmıştır. Metin içerisinde adı geçen bileşiklerin kimyasal formülleri, hangi hücre hatlarında denendiği ve etkilediği sinyal yolu ayrıca bir tablo halinde sunulmuştur.

Tablo: İmidazopiridin bileşik iskeleleri, kanser tipleri ve sinyal yolları

Bileşik adı/ Kimyasal formül	Hücre dizisi	Sinyal yolağı	Referans
7d-1-Benzyl-5-bromo-3-(2-(4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl)hydrazono)indolin-2-one	MCF7 A549	EGFR VEGFR-2	(8)
6a-2-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4(5H)one10-3-(2-(3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-one (10a)	MCF7	EGFR HER2	(28)
IMPA-2-2-Amino-4-(p-toyl)-4H-pyrano[2',3':4,5]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonitrile	A549	P38MAPK	(29)
IMPA-6- 2-Amino-4-(4-fluorophenyl)-4H-pyrano[2',3':4,5]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonitrile	Hep3B	PI3K/Akt/mTor	(35)
DZW310 (6-(5-((2,4-difluorophenyl)sulfonamido)-6-methoxy-pyridin-3-yl)-N-(3-fluoro-4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide)	HepG2 MHCC97	AKT/mTOR	(9)
6-3-[(4-Chlorophenyl)diazenyl]- 2,7- dimethylimidazo[1,2-a]pyridine	WM115	ERK1/	(38)
IP-Se-06 (3-(2-methoxyphenyl)selanyl)-7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine	HepG2	PI3K/Akt/mTor	(37)
IP-Se-06 (3-(2-methoxyphenyl)selanyl)-7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine	A172	PI3K/Akt/mTor	(39)
35-4-Fluoro-N-(2-methoxy-5-(6-methyl-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)pyridin-3-yl)benzenesulfonamide	T47D MCF7	STAT3	(45)
HS-146-2,4-difluoro-N-(5-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridin- 6-yl)pyridin 3-yl) benzenesulfonamide	MCF7	STAT3	(7)
3f (1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine)	MCF7 T47	STAT3	(46)
DIP-2-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)-1-(3-(2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-5-(3-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)ethanone	T47D BT-474 SK-BR-3	STAT3	(46)
39-N-(1,1-dioxidobenzo[b]thiophen-6-yl)-2-(7-methoxy-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)acetamide	MDA-MB231-417	STAT3	(46)
C188-N-(1',2-Dihydroxy-1,2'-binaphthalen-4'-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide	HCC70 MDA-MB-468 MDA-MB-231	Wnt/ β -katenin	(49)
CG0009-2-(4-((2-(diethylamino)ethyl)(methylamino)phenyl)-N-(4-methylpyridin-3-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-7-carboxamide	MCF7 HS578T MDA-MB-435 MDA-MB-231 NCI/ADR-RES BT549 HCT-116	GSK3	(50)

A172; Glioblastoma, A375; Melanoma, A549; Akciğer, BT-474; Meme, BT549; Meme, HCC70; Meme, HCT-116; Kolon, Hep3B; Hepatosellüler, HepG2; Hepatosellüler, HS578T; Meme, MCF7; Meme, MDA-MB-231; Meme, MDA-MB231-4175; Meme, MDA-MB-435; Meme, MDA-MB-468; Meme, MHCC97; Hepatosellüler, NCI/ADR-RES; Meme, SK-BR-3; Meme, T47; Meme, T47D; Meme, WM115; Melanoma

2. Kanser gelişimine önemli sinyal yolları ve imidazopiridinlerin etkileri

a. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör (EGFR) yolağı

İnsanlarda, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) içeren ErbB/HER protein-tirozin kinaz ailesi, proliferatif hücre sinyalini düzenleyen ve hem normal hücre fizyolojisinde hem de kanser gibi hastalıklarda önemli rol oynayan yapısal olarak ilişkili dört reseptör tirozin kinazdan (RTK) oluşur (22).

ErbB/HER protein-tirozin kinaz ailesi hücrenin çoğalması, hayatta kalması, farklılaşması ve göçünde merkezi rol oynar. Bu moleküller sitoplazmik membranın iç ve dış bölümlerini birbirine bağlar ve hücre içi düzenleyici uyarıları ileterek çeşitli dış uyarılara hücre tepkileri tetikler. Aralarında büyüme faktörlerinin de olduğu çok sayıda ligand EGFR'ye bağlanabilir ve ligand bağlanmasını takiben reseptör aktifleşerek dimerize olur. Transotofosforile olan reseptör bundan sonra hücre içi hedefi olan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK)/mikrotübülle ilişkili protein kinazlar (MAPK), Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Protein kinaz B (Akt), Rat sarkoma (RAS)/hızla ivmelenen fibrosarkom (RAF), sarkoma (SRC),

fosfolipaz C gama (PLC- γ)-Protein Kinaz C (PKC), Jun N-terminal kinaz (JNK) ve Janus kinazlar (JAK)/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yolları dahil olmak üzere çok sayıda benzersiz sinyal yolağını uyarır (23). Kolon, meme ve yumurtalık alt tipleri gibi birçok tümör türü, EGFR'nin aşırı ifadenmesinden ya da mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca tümörlerde EGFR pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir (24).

Birçok kanser türünde EGFR aşırı eksprese edildiğinden ve/veya mutasyona uğradığından, spesifik olarak EGFR'yi hedefleyen terapötiklerin geliştirilmesine önem verilmiştir. Şu anda, EGFR'ye özgü kanser ilaçlarının iki sınıfı vardır: transmembran reseptörünün hücre dışı alanına bağlanan ve dimerizasyonunu bloke eden monoklonal antikorlar (mAb) ve adenosin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesine bağlanan küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) (25). EGFR hedefli ilaçlar şu anda yaygındır, küresel olarak onaylanmıştır ve dünya çapında yılda yüz binlerce hasta için kullanılmaktadır (26).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü uyarıldığı zaman, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2

(VEGFR-2)'ye bağlanarak tümör anjiyogenezinden sorumlu ana faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ifadenin artmasına neden olur. Bu nedenle Amerikan İlaç ve Eczacılık Dairesi (FDA) onaylı VEGFR-2 inhibitörleri (örn; sorafenib), potansiyel antikanser ilaçları olarak kabul edilmiştir (27). Al-Muntaser ve arkadaşları, EGFR ve VEGFR-2 arasındaki bu etkileşimi hedefleyerek her iki reseptörü de bloke edebilecek imidazopridin türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bunlar arasında 7d adını verdikleri bileşiğin MCF7 ve A549 hücrelerinde sırasıyla 2.93 ve 9.57 μM konsantrasyonlarda inhibitör etki (IC50) gösterdiğini belirlemişlerdir. Bileşik 7d sorafenibe göre daha yüksek dozda VEGFR-2 inhibisyonu sağlayabilmiştir ve araştırmacılar bu etkiye bağlı olarak MCF7 hücrelerinin döngüsünün durarak apoptozise girdiğini ispatlamışlardır (8).

Fakhry ve arkadaşları, sentezledikleri bileşik serisi içinde 6a ve 10a'nın EGFR reseptörüne bağlanarak HER2 inhibisyonuna yol açtığını göstermişlerdir. Bileşik 6a ve 10a'nın MCF7 hücreleri üzerinde sırasıyla 4.08 ve 3.37 μM konsantrasyonda inhibitör etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca her iki bileşiğin EGFR inhibitörü lapatinibe çok benzer konsantrasyonlarda EGFR ve HER2 aktivitelerini durdurduğunu tespit edilmiştir. Araştırmacılar iki etkili bu bileşiğin kanser hücrelerinin apoptozise girmesini sağlayacak etkin bir ilaç olduğunu ifade etmişlerdir (28). Bhavya ve arkadaşları, IMPA-2 ve IMPA-6 adını verdikleri bileşiklerin A549 hücrelerini sırasıyla 2.1 ve 3.2 μM konsantrasyonda inhibe ettiğini raporlamışlardır. Araştırmacılar sentezledikleri beş bileşik içinde IMPA-2 ve 6'nın p38 MAPK inhibisyonunu en güçlü şekilde gerçekleştirdiğini ve bu inhibisyon sonucunda apoptozis geliştiğini ve 3D sferoid kültür modelinde kanser boyutunun azaldığını göstermişlerdir (29).

b. Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Protein kinaz B (Akt) yolu

Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolu, RTK'lara yanıt olarak aktive edilir ve sinyalleri hücre zarından çekirdeğe iletir. Lipit kinaz aile üyesi olan PI3K hem serin/treonin (Ser/Thr) kinaz aktivitesine hem de inositol fosfolipitlerdeki inositol halkasının 3'-OH kısmını fosforile etme yeteneğine sahip olan fosfatidilinositol kinaz aktivitesine sahiptir. Şu anda bilinen PI3K'ler üç sınıfa ayrılmıştır: sınıf I (α , β , γ , δ), sınıf II (C2 α , C2 β , C2 γ) ve sınıf III (PIK3C3 olarak da bilinen VPS34) (25). Protein kinaz B olarak da bilinen ve bir serin ve treonin kinaz olan Akt'nin işlev bozukluğu kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara neden olur. Memelilerde üç Akt izoformu tanımlanmıştır: Akt1, Akt2 ve Akt3. Akt1 ve Akt2, pankreas dokusu gibi birçok dokuda bol bulunurken, Akt3 esas olarak beyinde ifade edilir. Farklı Akt izoformları kanserde farklı ve hayati roller oynar. Akt, RTK'ler tarafından aktive edilerek sınıf I PI3K'lerin bir veya daha fazla alt tipini uyarır (30-32).

Fosfatidilinositol-3 kinaz fosfatidilinositol 4,5-difosfattan (PIP2) lipid yapıda olan ikinci haberci fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfatı (PIP3) üretir. PIP3 memeli rapamisin hedefi (mTOR) ve 20'den fazla sitoplazmik proteini fosforile eden Akt'yi aktive eder. mTOR, mTOR kompleks1 (mTORC1) ve mTOR kompleks2 (mTORC2) olmak üzere iki fonksiyonel protein kompleksi halinde bulunan bir serin/treonin protein kinazdır. Bu kinaz hücre büyümesini ve hücre döngüsü ilerlemesini destekler (33). Protein kinaz B'nin fosforilasyonu, erken hepatosellüler karsinoma (HCC) nüksünde ve kötü prognozda rol oynar. HCC hastalarının %23'ünde Akt fosforile halde iken %5'inde mTOR, %15'inde ise fosfo-mTOR ifadenmesi artmıştır (34). Wu ve arkadaşları, DZW310 adlı bileşiğin Hep3B, HepG2 ve MHCC97 hücrelerinde ve ayrıca *in vivo* olarak PI3K/Akt/mTOR yolu üzerinden hareket ettiğini raporlamışlardır. DZW310'un sonuçları yayımlanan diğer çalışmalara göre oldukça etkin bir IC50 değerine sahip olduğu ifade edilmiştir. Bu değer Hep3B hücreleri için 10.30 nM iken HepG2 ve MHCC97 hücreleri için sırasıyla 866.80 ve 470.70 nM'dir. Bu bileşiğin *in vitro* olarak hücre bölünmesini engellerken anjiyogenez ve hücre göçünü engellediği gösterilmiştir. (35). Aliwaini ve arkadaşları ise bileşik 6 adını verdikleri imidazol türevinin A375 ve WM115 melanoma hücrelerinde Akt/mTOR yolu üzerinden hareket ederek PI3K sinyal yolunu baskıladığını göstermişlerdir. Bileşik 6'nın A375 ve WM115 hücrelerinde etkin sitotoksik dozunun sırasıyla 9.7 ve 11.35 μM olduğu belirlenmiştir (9).

Selenyum tiyol azlığından kaynaklanan oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, mitokondriyal işlev bozukluğu ve DNA hasarı gibi geniş bir yelpazedeki biyolojik süreçleri modüle eder. Organoselenyum bileşiklerinin antitümör etkinlikleri yüksektir ve kanser tedavisinde adenosin monofosfat tarafından aktive edilen protein kinaz (AMPK) yolu aracılığıyla nekrotoz, otofaji ve apoptozisi uyarır (36). dos Santos ve arkadaşları, selenize edilmiş imidazol bileşiklerinin hepatoma ve glioblastoma hücrelerinde etkilerini araştırmışlardır. IP-Se-06 adını verdikleri bileşik, HepG2 hepatoma hücrelerinde 0.03 μM IC50 değerine sahipken A172 glioblastoma hücrelerinde bu değer 1.8 μM 'dir. Hepatoma hücrelerinde ERK1/2 üzerinden hareket eden IP-Se-06'nın melanoma hücrelerinde Akt ve p38/MAPK yolları üzerinden hareket ederek PI3K yolunu baskıladı ve hücreleri apoptozise yönlendirdiği bildirilmiştir (33). Chen ve arkadaşları, 36 adını verdikleri bileşiğin T47D ve MCF7 meme kanseri hücrelerinde sırasıyla 35.3 ve 8.1 μM konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Bileşik 35'in PI3K α 'yı 1.12 μM konsantrasyonda inhibe ederek hücre döngüsünü durdurduğunu belirlenmiştir (39). Kim ve arkadaşları, HS-146 adını verdikleri bileşiğin MCF7 meme kanseri

hücrelerinde PI3K/Akt yolağını baskıladığını göstermişlerdir. HS-146'nın, MDA-MB-231, SKBR3 ve BT-474 meme kanseri hücreleri üzerinde zayıf bir sitotoksik etkiye sahip olduğu, MCF7 hücreleri için IC50 değerinin 2.5 µM olduğu tespit edilmiştir (40).

c. Janus kinazlar (JAK) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yolağı

Janus kinazlar (JAK) ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yolağı, hücre dışı sinyallerin sitokinlerden ve büyüme faktörlerinden çekirdeğe iletilmesinde temel bir rol oynayan, gen ekspresyonunu modüle ettiği ve çok çeşitli hücresel süreçleri yönettiği önemli bir hücre içi sinyalleşme kaskadıdır. JAK-STAT grubu JAK'ları, STAT'ları ve ligand-reseptör kombinasyonlarını kapsar. JAK ailesinin dört bileşeni vardır: JAK1, JAK2, JAK3 ve reseptör olmayan tirozin-protein kinaz (TYK2). STAT ailesi yedi farklı genden oluşur: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 (41).

Çok yönlü bir kinaz olan JAK1, çeşitli hücresel yanıtlarda rol oynar. Bağışıklık tepkilerini düzenleyen interferonlar ve interlökinler (IL) dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerden gelen sinyallere aracılık etmede görevlidir. JAK2, eritropoietin, trombopoietin ve büyüme hormonu için olanlar da dahil olmak üzere birçok sitokin reseptörüne yönelik sinyallemeye önemlidir. JAK2'deki mutasyonlar belirli hematolojik bozukluklarla ilişkilirken JAK3 ise bağışıklık yanıtlarında çok önemlidir. İnterferon sinyallemesinde önemli bir oyuncu olan TYK2, antiviral savunma mekanizmalarına ve bağışıklık düzenlemesine katkıda bulunur (42).

STAT'lar çoğalma, farklılaşma, apoptozis, bağışıklık yanıtları, inflamatuvar tepkiler ve anjiyogenezin düzenlenmesinden ve sürdürülmesinden sorumlu olan transkripsiyon faktörleridir. STAT'ların hepsi hücrelerin normal büyüme düzenlenmesinden sorumludur. STAT1, interferonlara ve diğer immün düzenleyici sitokinlere yanıtta anahtardır. STAT2 antiviral ve antimikrobiyal savunmada rol oynar ve STAT1 ile birlikte çalışır. STAT3, hücre büyümesinin, hayatta kalmasının ve farklılaşmasının düzenlenmesi de dahil olmak üzere geniş bir işlev yelpazesine sahiptir. STAT3 çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından aktive edilir. Anormal STAT3 aktivitesi kanser, bağışıklık bozuklukları ve diğer hastalıklar ile ilişkilidir. STAT4 temel olarak IL-12 ve IL-23 sitokinlerinden gelen sinyalleri ileterek T yardımcı hücre farklılaşmasını ve bağışıklık tepkilerini düzenler. STAT5a ve STAT5b proteinleri oldukça benzerdir ve büyüme hormonu ve prolaktin sinyalini düzenleyenler de dahil olmak üzere çeşitli sitokinler tarafından aktive edilir. Büyüme, farklılaşma ve bağışıklık fonksiyonu için önemlidirler. STAT6 öncelikle IL-4 ve IL-13 sitokinleri tarafından aktive edilir ve alerjik yanıtlarda, inflamasyonda ve immün regülasyonda rol oynar (39).

STAT3 yolu, G-proteinine bağlı reseptörler (GPCR), Toll benzeri reseptörler (TLR), src-homoloji bölgesi 2 alanı içeren fosfatazlar (SHP-1 ve SHP-2) ve tensin homoloğu (PTEN), protein tirozin fosfataz epsilon (PTPε) dahil olmak üzere çeşitli reseptörler tarafından düzenlenir. Sinyal aktive edildikten sonra STAT3, fosforile edilir, sitozolde dimerize olur ve myeloid hücre lösemi dizi 1 (Mcl-1), B hücre lenfoma-x1 (Bcl-x1) ve VEGF-A gibi hedef genlerinin transkripsiyonunu artırmak için çekirdeğe geçer. Böylece hücre çoğalmasını, apoptozu ve göçü düzenler. STAT3'ün bu fosforilasyon ile aktivasyonunun engellenmesi hedef tedavi için bir yaklaşımdır (43,44). Ravish ve arkadaşları, sentezledikleri bileşik serisi içinde bileşik 3f'nin meme kanseri hücreleri MCF7 ve T47'de STAT3 aktivasyonunu sırasıyla 9.27 ve 23.51 µM konsantrasyonda engellediğini göstermişlerdir (45). Yang ve arkadaşları, DIP adını verdikleri bileşiğin süre bağımlı şekilde meme kanser hücre hatları MCF7, T47D, BT-474 ve SK-BR-3'de STAT3'ün akış yukarı efektörlerini baskılayarak STAT3'ü inhibe ettiğini belirlemişlerdir. DIP'in IC50 konsantrasyonlarının MCF7, T47D, BT-474 ve SK-BR-3 hücrelerinde sırasıyla 4.8, 7.7, 4.9 ve 6.7 µM olduğu belirlenmiş olup bu hücrelerde apoptozisi uyarıp doksorubisinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (7). Huang ve arkadaşları, ise sentezledikleri 39 adlı bileşiğin üçlü negatif meme kanseri hücre hatlarında (MDA-MB-231, MDA-MB-468, HCC70 ve MDA-MB231-4175) STAT3'e doğrudan bağlandığını, 3 µM konsantrasyonda fosforilasyonu engelleyerek çekirdeğe girişini durdurduğunu belirlemişlerdir. Bileşik 39'un MDA-MB231-4175, HCC70 ve MDA-MB-468 hücrelerinde sırasıyla 2.5, 1.1 ve 2.5 µM konsantrasyonda büyüme engelleyici, apoptozisi uyardığı, hücrelerin kolonize olmalarını engellediği belirlenmiştir (46).

d. Wingless ile entegrasyon bölgesi (WNT)/β-katenin yolağı

Wingless ile entegrasyon bölgesi sinyal yolu, β-katenin bağımlı (kanonik) ve β-katenin bağımsız (kanonik olmayan) yollara göre sınıflandırılır. Kanonik Wnt yolunun tümör büyümesi, anjiyogenez, invazyon ve metastaz üzerinde kritik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Wnt/β-katenin sinyali hem hücre homeostazide hem de embriyonik gelişimde önemli etkilere sahiptir. Bu yolağın anormal aktivasyonu, arasında meme kanserinin de bulunduğu birçok karsinogenez sürecinde rol oynar. Ligandı olmadığı zaman β-katenin, aksin, adenomatoz polipozis koli (APC), glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3), kazein kinaz 1 (CK1) ve β-dönüştürücü tekrar içeren protein (β-TrCP) proteinleri tarafından oluşturulan ve yıkım kompleksi adı verilen bir protein kompleksi tarafından yıkım için işaretlenir. Ligandla bağlandığı zaman β-katenin çekirdeğe aktarılır ve survivin, hücresel miyelositomatozis (c-Myc), matriks metaloproteinazlar (MMP) gibi Wnt aşağı akış efektörlerinin ifadenmesini

arttırmak için T hücre faktörü (TCF)/lenfosit arttırıcı faktör (LEF) komplekslerinin transkripsiyon aktivitesini yükseltir (47,48). Bu nedenle Wnt/ β -katenin sinyalini hedef alan ajanlar potansiyel olarak antikanser ilaçlardır. He ve arkadaşları, C188 adını verdikleri bileşiğin MCF7 meme kanseri hücrelerinde 24.4 μ M konsantrasyonda Wnt/ β -katenin sinyalini baskılayarak hücre döngüsü ve bölünmesini durdurduğunu, apoptozisi uyardığını, invaziv yeteneği kısıtladığını göstermişlerdir (49). Öte yandan CG0009 adı verilen bileşiğin meme kanseri hücreleri (BT549, HS578T, MDA-MB-231, NCI/ADR-RES, T47D, MCF7 ve MDA-MB-435), melanoma hücre hattı M14 ve kolon kanser hücre hattı HCT116'da Wnt/ β -katenin yıkım kompleksi içinde yer alan GSK3'ün inaktive edici fosforilasyonunu arttırdığı, aktive edici fosforilasyonunu azalttığı rapor edilmiştir. CG0009'un IC50 konsantrasyonlarının MCF7, HS578T, MDA-MB-435, MDA-MB-231, NCI/ADR-RES, BT549 ve HCT116 hücre hatları için sırasıyla 0.49, 1, 4.3, 4.9, 11, 11 ve 0.22 μ M olduğu belirlenmiştir. Analiz edilen hücre hatlarında CG0009'un Siklin D1 üzerinden döngüyü durdurduğu ve apoptozisi uyardığı belirlenmiştir (50).

Sonuç olarak, çok sayıda çalışma imidazopiridin türevlerinin kanser hücrelerinde hücre döngüsünü durdurduğu, apoptozisi uyardığı ve kanser hücrelerinin invaziv karakterini baskıladığını göstermiştir. Bu derlemede ele alınan çalışmalar ise kanser hücre fizyolojisinde görülen bu değişikliklerin altında yatan sinyal yollarının nasıl etkilendiğini açıklamaya yöneliktir. Çeşitli kanser hücrelerinde sitotoksik ajan konsantrasyonları nM seviyelerden birkaç μ M seviyeye kadar çıkmaktadır ve bazı çalışmalarda *in vivo* ksenograft modellerde etkinlikler denenmiş ve umut verici sonuçlara ulaşılmıştır. Her yıl sürekli olarak yeni rapor edilen örnekler üretmesi nedeniyle bu alanın canlılığı ortadadır. Özellikle kanser gibi tedavisi halen çok zor olan hastalıklarda imidazopiridin türevlerinin gelecekte klinik kullanımda daha çok yer alması beklenmektedir.

Çatışma Beyanı: Yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/Planlama: HC, EY; Analiz/Yorum: HC, EY; Veri Sağlama: HC, EY; Yazım: HC, EY; Gözden Geçirme ve Düzeltme: HC, EY; Onaylama: HC, EY

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yoktur.

KAYNAKLAR

- Ding H, Yu X, Hang C, et al. Ailanthone: A novel potential drug for treating human cancer. *Oncol Lett.* 2020;1;20(2):1489-1503.
- Talib WH, Alsayed AR, Barakat M, Abu-Taha MI, Mahmud AI. Targeting drug chemo-resistance in cancer using natural products. *Biomedicines.* 2021;29;9(10):1353.
- Majumder A, Gupta R, Jain A. Microwave-assisted synthesis of nitrogen-containing heterocycles. *Green Chem Lett Rev.* 2013;1;6(2):151-182.
- Arellano AR, Garcia OG, Jaramillo JT. Synthesis of azolines and imidazoles and their use in drug design. *Med Chem (Los Angeles)* 2016;6(9):561-570.
- Ravi C, Adimurthy S. Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines: C-H functionalization in the direction of C-S bond formation. *Chem Rec.* 2017;17(10):1019-138.
- Bagdi AK, Santra S, Monir K, Hajra A. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: A decade update. *Chem Commun.* 2015;15;51(9):1555-1575.
- Yang MH, Sethi G, Ravish A, et al. Discovery of imidazopyridine-pyrazoline-hybrid structure as SHP-1 agonist that suppresses phospho-STAT3 signaling in human breast cancer cells. *Chemico-Biol Interact.* 2023;1;386:110780.
- Al-Muntaser SM, Al-Karmalawy AA, El-Naggar, et al. Novel 4-thiophenyl-pyrazole, pyridine, and pyrimidine derivatives as potential antitumor candidates targeting both EGFR and VEGFR-2; design, synthesis, biological evaluations, and in silico studies. *RSC Adv.* 2023;17;13(18):12184-12203.
- Aliwaini S, Awadallah AM, Morjan RY, et al. Novel imidazo[1,2-a]pyridine inhibits AKT/mTOR pathway and induces cell cycle arrest and apoptosis in melanoma and cervical cancer cells. *Oncol Lett.* 2019;1;18(1):830-837.
- Yang WC, Li J, Li J, Chen Q, Yang GF. Novel synthetic methods for *N*-cyano-1*H*-imidazole-4-carboxamides and their fungicidal activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;1;22(3):1455-1458.
- Feng S, Hong D, Wang B, et al. Discovery of imidazopyridine derivatives as highly potent respiratory syncytial virus fusion inhibitors. *ACS Med Chem Lett.* 2015;25;6(3):359-362.
- Padmavathi V, Prema kumari C, Venkatesh BC, Padmaja A. Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles. *Eur J Med Chem.* 2011;1;46(11):5317-5326.
- Pandey J, Tiwari VK, Verma SS, et al. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2009;1;44(8):3350-3355.
- Tatipaka HB, Gillespie JR, Chatterjee AK, et al. Substituted 2-phenyl-imidazopyridines: A new class of drug leads for human african trypanosomiasis. *J Med Chem.* 2014;13;57(3):828-835.
- Kankala S, Kankala RK, Gundepaka P, et al. Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptopbenzimidazole hybrids and their *in vivo* analgesic and anti-inflammatory activity studies. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;1;23(5):1306-1309.
- Chen X, Cao D, Liu C, et al. Discovery of 1*H*-Imidazo[4,5-*b*]pyridine derivatives as potent and selective bet inhibitors for the management of neuropathic pain. *J Med Chem.* 2023;13;66(13):8725-8744.
- Igawa H, Takahashi M, Kakegawa K, et al. Melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists lacking an aliphatic amine: Synthesis and structure-activity relationships of Novel 1-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)pyridin-2(1*H*)-one derivatives. *J Med Chem.* 2016;59;(3):1116-1139.
- Vakalopoulos A, Wunder F, Hartung IV, et al. New Generation of sGC Stimulators: Discovery of Imidazo[1,2-a]pyridine Carboxamide BAY 1165747 (BAY-747), a long-acting soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment

- of resistant hypertension. *J Med Chem.* 2023;8;66(11):7280-7303.
19. Khatun S, Singh A, Bader GN, Sofi FA. Imidazopyridine, a promising scaffold with potential medicinal applications and structural activity relationship (SAR): Recent advances. *J Biomol Struct Dynamics.* 2022;26;40(24):14279-14302.
20. Krause M, Foks H, Gobis K. Pharmacological potential and synthetic approaches of Imidazo[4,5-b]pyridine and Imidazo[4,5-c]pyridine derivatives. *Molecules.* 2017;22(3):399.
21. Kuş C, Özer E, Korkmaz Y, Yurtcu E, Dağalp R. Benzamide and benzamidine compounds as new inhibitors of urokinase type plasminogen activators. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18(20):1753-1758.
22. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J.* 2010;277(2):301-308.
23. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers.* 2017;9(5):52.
24. Shaban N, Kamashev D, Emelianova A, Buzdin A. Targeted inhibitors of EGFR: Structure, biology, biomarkers, and clinical applications. *Cells.* 2024;13(1):47.
25. Gharwan H, Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: Clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(4):209-227.
26. Lee HK, Noh MH, Hong SW, et al. Erlotinib activates different cell death pathways in EGFR-mutant lung cancer cells grown in 3D versus 2D culture systems. *Anticanc Res.* 2021;1;41(3):1261-1269.
27. Rini BI. Sorafenib. *Exp Opin Pharmacother.* 2006;1;7(4):453-461.
28. Fakhry MM, Mattar AA, Alsulaimany M, et al. New thiazolyl-pyrazoline derivatives as potential dual EGFR/HER2 inhibitors: Design, synthesis, anticancer activity evaluation and in silico study. *Molecules.* 2023;6;28(21):7455.
29. Bhavya K, Mantipally M, Roy S, et al. Novel imidazo[1,2-a]pyridine derivatives induce apoptosis and cell cycle arrest in non-small cell lung cancer by activating NADPH oxidase mediated oxidative stress. *Life Sci.* 2022;1;294:120334.
30. He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;16;6:425.
31. Wang Y, Zhang T, He X. Advances in the role of microRNAs associated with the PI3K/AKT signaling pathway in lung cancer. *Front Oncol.* 2023 19;13:1279822.
32. Mayer IA, Arteaga CL. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment. *Ann Rev Med.* 2016;67(1):11-28.
33. Da Costa Machado AK, Machado Cezerra, De Pinho Pessoa FMC, et al. Development and clinical applications of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors as a therapeutic option for leukemias. *Cancer Diagn Progn.* 2024;3;4(1):9-24.
34. Wen T, Thapa N, Cryns VL, Anderson RA. Regulation of phosphoinositide signaling by scaffolds at cytoplasmic membranes. *Biomolecules.* 2023;13(9):1297.
35. Wu Y, Xu X, Liu M, et al. DZW-310, a novel phosphoinositide 3-kinase inhibitor, attenuates the angiogenesis and growth of hepatocellular carcinoma cells via PI3K/AKT/mTOR axis. *Biochem Pharmacol.* 2022;1;201:115093.
36. Gandin V, Khalkar P, Braude J, Fernandes AP. Organic selenium compounds as potential chemotherapeutic agents for improved cancer treatment. *Free Rad Biol Med.* 2018;1;127:80-97.
37. dos Santos DC, Rafique J, Saba S, et al. IP-Se-06, a Selenylated Imidazo[1,2-a]pyridine, modulates intracellular redox state and causes Akt/mTOR/HIF-1 α and MAPK signaling inhibition, promoting antiproliferative effect and apoptosis in glioblastoma Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;22;2022:e3710449.
38. dos Santos DC, Rafique J, Saba S, et al. Apoptosis oxidative damage-mediated and antiproliferative effect of selenylated imidazo[1,2-a]pyridines on hepatocellular carcinoma HepG2 cells and in vivo. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021;35(3):e22663.
39. Chen R, Wang Z, Sima L, et al. Design, synthesis and evaluation of 2, 6, 8-substituted imidazopyridine derivatives as potent PI3K α inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2023;31;38(1):2155638.
40. Kim OH, Lee JH, Mah S, et al. HS-146, a novel phosphoinositide 3-kinase α inhibitor, induces the apoptosis and inhibits the metastatic ability of human breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2020;1;56(6):1509-1520.
41. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic. *Sig Transduct Target Ther.* 2021;26;6(1):1-33.
42. Garrido-Trigo A, Salas A. Molecular structure and function of Janus kinases: Implications for the development of inhibitors. *J Crohn's Colitis.* 2020;1;14(S_2):S713-24.
43. Kohal R, Bisht P, Gupta GD, Verma SK. Targeting JAK2/STAT3 for the treatment of cancer: A review on recent advancements in molecular development using structural analysis and SAR investigations. *Bioorg Chem.* 2024;1;143:107095.
44. Xue C, Yao Q, Gu X, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: Autoimmune disorders and cancer. *Sig Transduct Target Ther.* 2023;19;8(1):1-24.
45. Ravish A, Shivakumar R, Xi Z, et al. De Novo design of imidazopyridine-tethered pyrazolines that target phosphorylation of STAT3 in human breast cancer cells. *Bioengineering.* 2023;10(2):159.
46. Huang Q, Zhong Y, Li B, et al. Structure-based discovery of potent and selective small-molecule inhibitors targeting signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Eur J Med Chem.* 2021;5;221:113525.
47. Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(1):11-26.
48. Rahmani F, Avan A, Hashemy SI, Hassanian SM. Role of Wnt/ β -catenin signaling regulatory microRNAs in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2018;233(2):811-817.
49. He LJ, Yang DL, Chen HY, et al. A novel imidazopyridine derivative exhibits anticancer activity in breast cancer by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *Oncotargets Therapy.* 2020;9;13:10111-1021.
50. Kim HM, Kim CS, Lee JH, et al. CG0009, a novel glycogen synthase kinase 3 inhibitor, induces cell death through Cyclin D1 depletion in breast cancer cells. *PLoS ONE.* 2013;8(4):614906.