

ANTİKANSER İLAÇLAR

(ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR)

Prof. Dr. MERAL TUNÇBİLEK

ANTİMETABOLİT BİLEŞİKLER

Antikanserojen antimetabolitler, genellikle antiviral antimetabolitlerde olduğu gibi, nükleik asitlere veya bunların temel yapılarına katılan koenzimlere yapısal benzerlik gösteren bileşiklerdir. Bu benzerlikleri ile polimer olan nükleik asitlerin polimerizasyonunu veya bunların biyosentezleri için gerekli polimeraz enzimlerin aktivitesini durdurarak tümör inhibisyonu gösterirler. Ancak bu grup maddeler, organizmaya verildiğinde kanser hücrelerinin DNA yapımı ile normal sağlıklı hücrenin DNA yapımını ayıramamaktadır. Bu nedenle bileşiklerin sitostatik özellikleri, seçimli olmayıp çok toksiktirler ve klinik kullanımları sınırlıdır. Bu grup bileşikleri başlıca üç grup altında incelemek mümkündür:

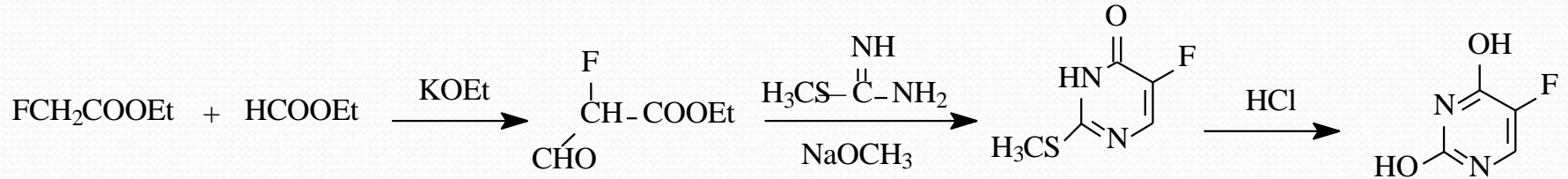
- 1.Substrat analogları
- 2.Nükleozit analogları
- 3.Folik asit analogları

Substrat analogları

Pürin ve pirimidin nükleobazlarının analoglarıdır, bu nedenle enzim üzerinde kendilerine özgü noktalara karşı onlarla yarışır ve bağlanmalarını inhibe ederler. **Fluorourasil** pirimidin substrat analoglarına; **merkaptopürin**, **tiyoguanin**, pürin substrat analoglarına örnektir.

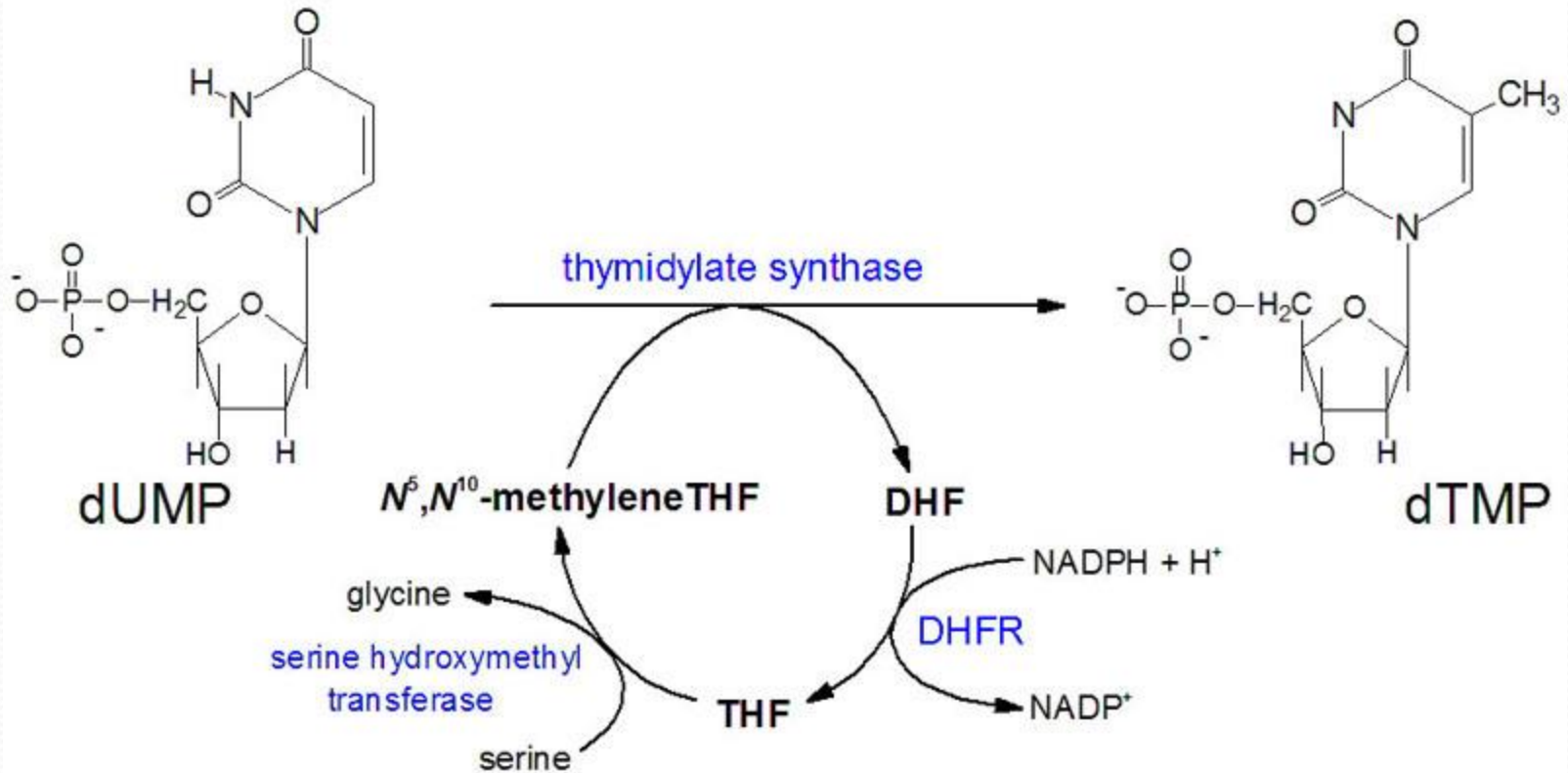
Pirimidin substrat analogları

Fluorourasil: 5-Fluoro-2,6-dihidroksipirimidin

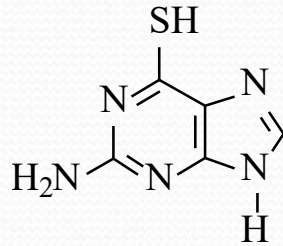


Bazı tümör türlerinde hücrelerin, normal pirimidin bazı olan urasilin, timidine dönmesini “**timidilat sentetaz**” enzimini inhibe ederek önler. Böylece DNA replikasyonu engellenir.

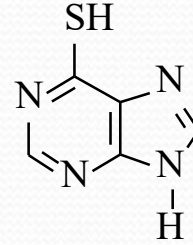
Timidilat sentetaz deoxyuridine monophosphate (dUMP)₁ metilleyerek timidin monofosfat (dTMP) oluşturur. 5-FU ile bu önlenir



Pürin substrat analogları : Bu grupta 6-merkaptopürin ve 6-tioguanin adlı ilaçlar vardır.



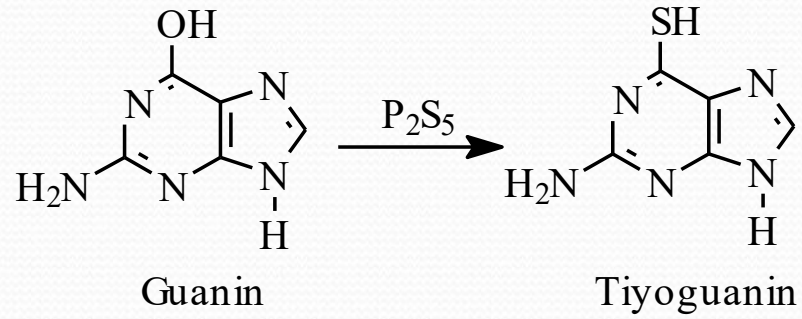
Tiyoguanin



Merkaptopürin

Vücutta ribozla birleştirilmek ve fosfatlanmak suretiyle tıpkı doğal purin bazları gibi hücrelerde kendine uyan ribo-nükleotide (tiyoinozinata) metabolize edilir. **Tiyoinozinat**, doğal metabolit olan **inozinatın** antimetabolitidir. İnozinatı **adenilat ve guanilat prekürsörlerine** dönüştüren iki ayrı enzime karşı onunla yarışır. Sonuçta DNA, RNA ve bazı enzimlerin oluşumu önlenmiş olur. 6-Merkaptopurinin ikincil bir etkisi, metotreksat gibi purin bazlarının biyosentezini de bozmasıdır.

Tiyoguanin ise guaninden hareketle benzer şekilde elde edilir.



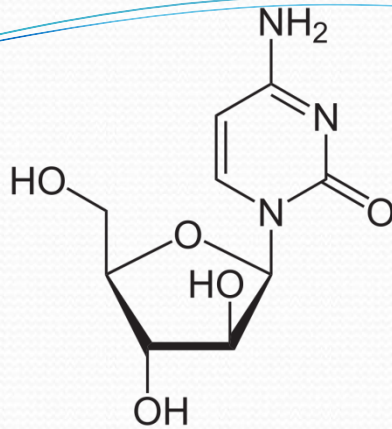
2. Nükleozit Analogları :

Antimetabolit sitostatiklerin ikinci grubunu oluşturan nükleozit analogları içinde **sitarabin** (cytosine arabinoside (ara-C)), **tegafur** (prodrug of 5-fluorouracil (5-FU)) ve **pentostatin** (deoxycoformycin), önemli klinik kullanım alanı bulmuşsada kendilerine karşılık gelen nükleik asitlerden aktivite açısından fazlaca üstünlükleri gözlenmemiştir.

Sitarabin, akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfositik lösemi (ALL), kronik myeloid lösemi (CML) ve non-hodgkin lenfoma (NHL) tedavisinde kullanılan bir kemoterapi ilacıdır.

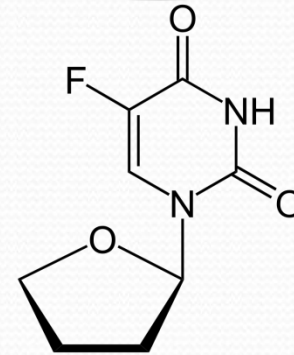
Tegafur, mide, meme, akciğer, kolon ve karaciğer gibi birçok kanser türünde etkilidir.

Pentostatin, *Streptomyces* türlerinden *S.antibioticus* 'un fermentasyon ortamından elde edilen biyoteknolojik bir üründür. Henüz sentetik olarak üretimi yapılmamaktadır.



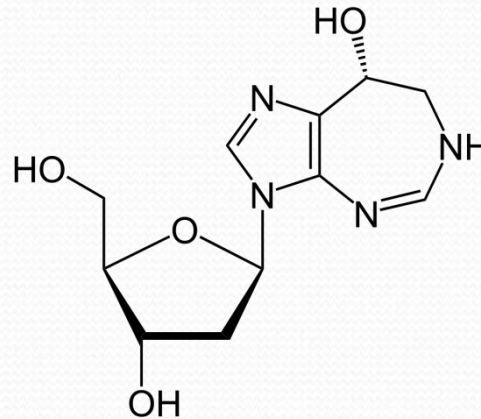
Sitarabin

4-Amino-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-dihidroksi-5-(hidroksimetil)oksolan-2-il]pirimidin-2-on



Tegafur

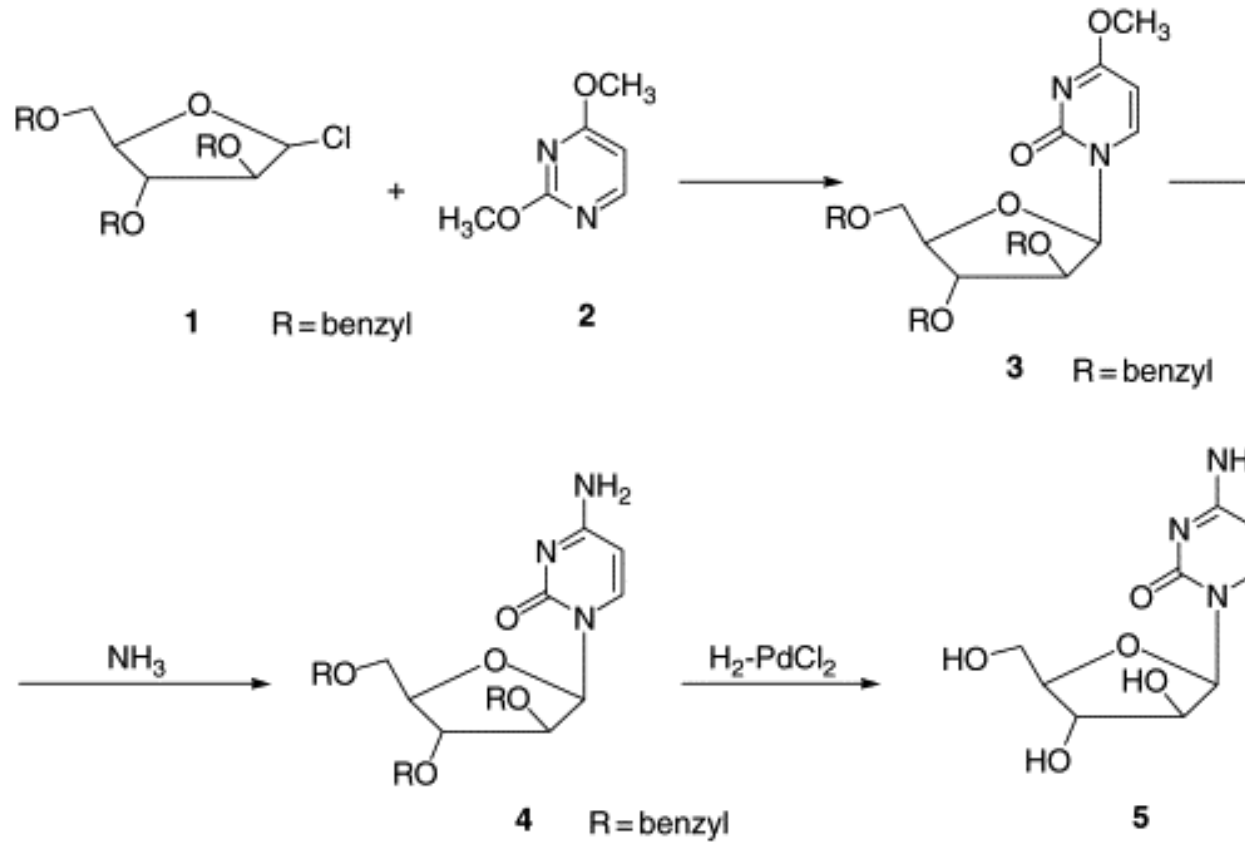
5-Fluoro-1-(oksolan-2-il)pirimidin-2,4-dion



Pentostatin

(8R)-3-[(2R,4S,5R)-4-Hidroksi-5-(hidroksimetil)oksolan-2-il]-7,8-dihidroksi-4H-imidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol

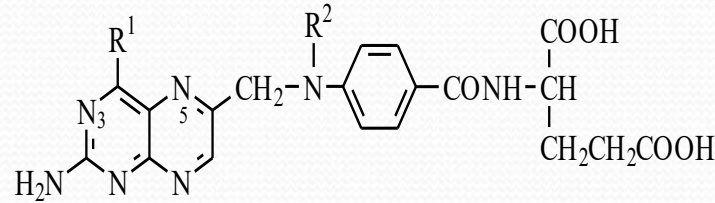
Sitarabin Sentezi



3. Folik asit analogları:

Bu grupta metotreksat ve aminopterin vardır. Her iki ilacın da yapısı folik asidinkine benzer.

Tablo Tedaviye girmiş bazı folik asit analogları



Bileşik	R ¹	R ²
Folik asit	-OH	-H
Metotreksat	-NH ₂	-CH ₃
Aminopterin	-NH ₂	-H

Metotreksat: 4-Amino-4-deoksi-10-metilpteroil-L-glutamik asit

Folik asit

(2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1H-pteridin-6-yl)methylamino]benzoyl]amino]pentanedioic acid

Metotreksat: 4-Amino-4-deoksi-10-metilpiteroil-L-glutamik asit

Vitamin şeklinde besinler içinde alınan folik asidin vücuttaki yararlı şekli **folinik asit** ve diğer **tetrahidrofolat türevi koenzimlerdir**. Bu koenzimler, timidilatın, purinlerin, metionin ve glisin'in sentezinde rol oynayan tek **karbon transferi reaksiyonları** için gereklidir. **Metotreksat** folik asidin tetrahidrofolata dönüşümü sırasında kullanılan **dihidrofolat redüktaz enziminin aktif noktasına sıkı bir şekilde bağlanarak (kovalen olmayan) enzimi inhibe eder**. Tetrahidrofolat sentezinin inhibisyonu DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli purin bazlarının (adenin ve guanin) sentezinin durmasına yol açar. Metotreksatın toksik etkileri dışardan ilaç olarak verilen folinik asit tarafından antagonize edilir.

Folat redüktaz Dihidrofolat redüktaz



Folik asit → Dihidrofolik asit → tetrahidrofolat

Hidroksiüre: Hidroksikarbamit

Bileşik, hidroksilamin hidroklorür ve sodyum siyanattan elde edilir. Oluşan ürün, amberlit IRA-410 dan geçirilerek oluşan sodyum klorürün uzaklaşması sağlanır.



Hidroksiüre, demir iyonları ile kompleks yaparak **deoksiribonükleaz enziminin** aktive olmasını önler; böylece ribonükleotidin 2-deoksiribonükleotide dönüşümünü engeller. Tümör oluşum senkronizasyonuna etkilidir. Bunun için **DNA-sentez inhibitörü** olarak tanımlanır. Genellikle kronik granülositer lösemide başarı ile kullanılır. Özellikle alkilleyici ajan busülfan ile sonuç alınamayan durumlarda tercihen kullanılır.

SİTOSTATİK ANTİBİYOTİKLER

Sitostatik etki gösteren bazı antibiyotikler, toksik özellikleri nedeniyle bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmamaktadır. Sitostatik özelliklerinin saptanmasından sonra bu bileşiklerin **antikanser** olarak kullanılabilecekleri düşünülmüş ve aşağıdaki gruplar içindeki maddeler tedaviye sunulmuştur:

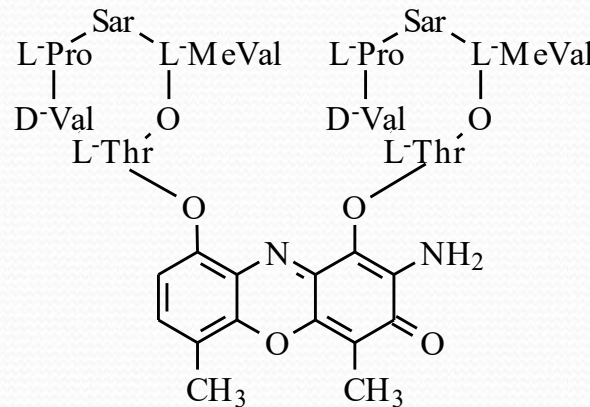
1. Polipeptit antibiyotikler (aktinomisin ve bleomisin)
2. Antrasiklin grubu antibiyotikler
3. Antrakininon ve akridin grubu antibiyotikler
4. Mitomisin

Polipeptit yapısında antibiyotikler

Aktinomisin ve bleomisin, polipeptit yapısında tedaviye sokulmuş bileşiklere örnektir. Genellikle DNA bağımlı RNA sentezini inhibe ederler. Tümör hücresi gelişim siklusunun S ve G₂ fazlarına etkilidirler.

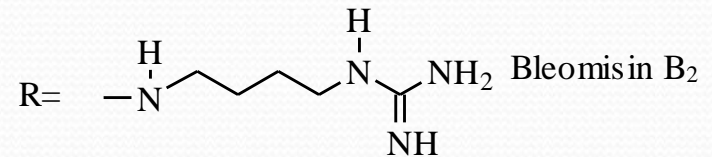
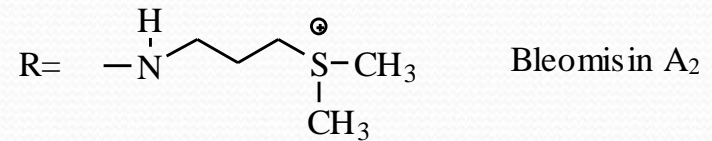
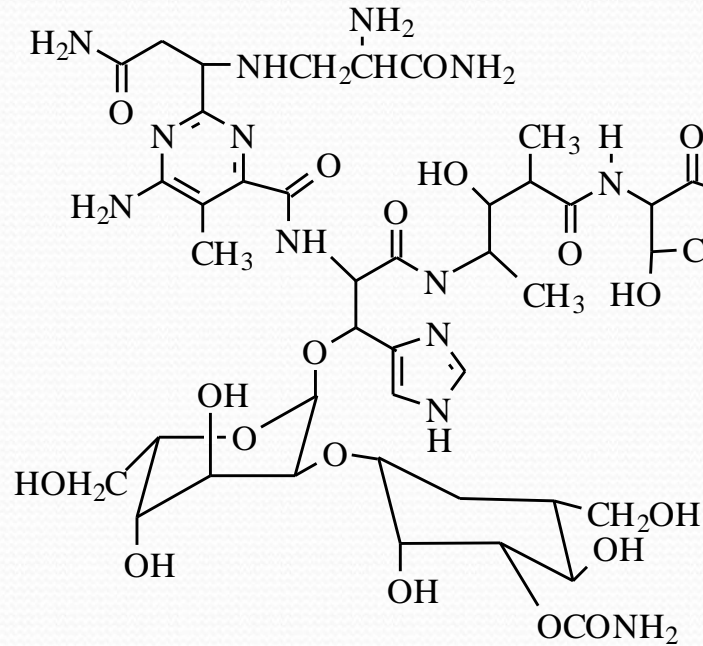
Aktinomisin-D (Daktinomisin)

1940 yılında Waksman tarafından *Actinomyces antibioticus*'dan izole edilmiş, siklik pentapeptit yapısında bir kromopeptittir. Kromofor özelliği, fenoksaazon türevi olmasındandır. DNA çift zinciri içinde, komşu guanozin-sitozin baz çiftleri arasında enine yerleşmek suretiyle intercalation yapar; böylece DNA sentezini ve mRNA sentezini bozar. Düzlemsel konjuge yapıdadır. Çeşitli siklik peptit yan zincirleri vardır. Chorion ve testis karsinomlarında kullanılır. *Actinomyces antibioticus* kültür filtratının alüminyum oksit kromatografi kolonundan geçirilmesiyle saflaştırılarak elde edilir.



Bleomisin

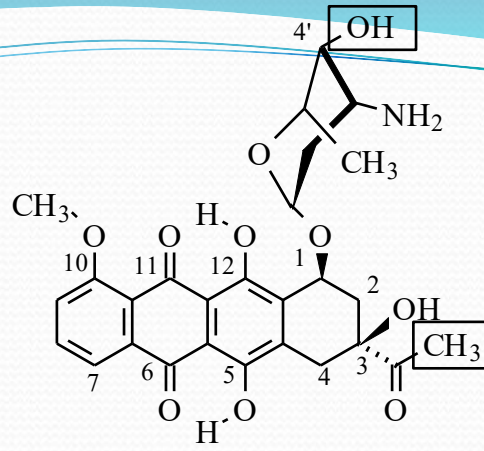
Streptomyces verticillus'tan elde edilen, dört amino asit ve iki monosakkaritten oluşan glikopeptit yapısında bir antibiyotiktir. En uçtaki terminal tiyazolde bulunan 4-karboksamido sübstitüentine göre; 3-dimetil-sülfinyumpropil amin taşıyan **bleomisin-A₂**, 4-(guanidino)butilamin taşıyan ise **bleomisin-B₂** olarak tanımlanır. Bir disakkarit olan şeker kısmı, L-glukoz ve buna iki numaralı konumdan bağlı 3-O-karbamoil-D-mannozdan oluşmuştur.



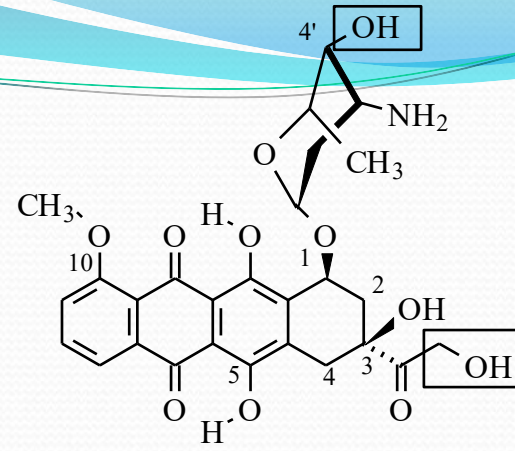
Hücrelerde serbest radikaller oluşturarak DNA zincirlerinde kırılmalara neden olur. Özellikle redoks reaksiyonu için gerekli oksijen radikali oluşumu ile pirimidin ve pürin bazlarının DNA dan parçalanmasına etki gösterir. Kemik iliği toksisitesi ve immün supresif etkisi oldukça azdır. Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, testicular cancer, ovarian cancer, cervical cancer'de etkilidir.

2. Antrasiklin grubu

Bu grup antibiyotikler, *streptomyces* türlerinden elde edilen daunorubisin, doksorubisin, zorubisin, epirubisin, idarubisin ve aklorubisindir. Temel yapı, tetrasiklin antibiyotiklerinde olduğu gibi naftasenden oluşmuş bir halka sistemidir. Bu dörtlü halka sisteminden A halkası doymuş olup, buradan amino şekerlerle glikozidik bağlanma vardır. B, C, D halkalarının 1,8-antrakinon yapısını oluşturdukları görülmektedir. Bu koplana hidrofobik antrakinon yapısı doymuş A halkası ile kondanse olmuştur.

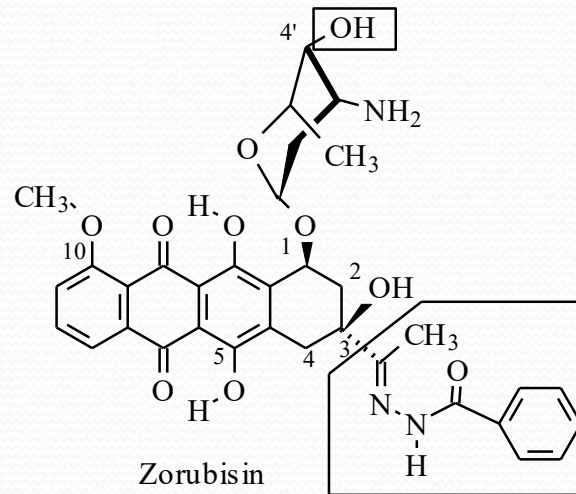


Daunorubisin

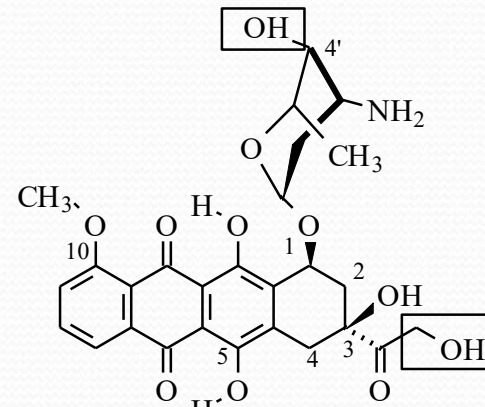


Doksorubisin

Zorubisin, daunorubisinin bir benzoilhidrazon türevidir. Epirubisin, doksorubisinin amino ozdaki 4'-konumundaki hidroksil grubunun epimerizasyonu ile oluşur.

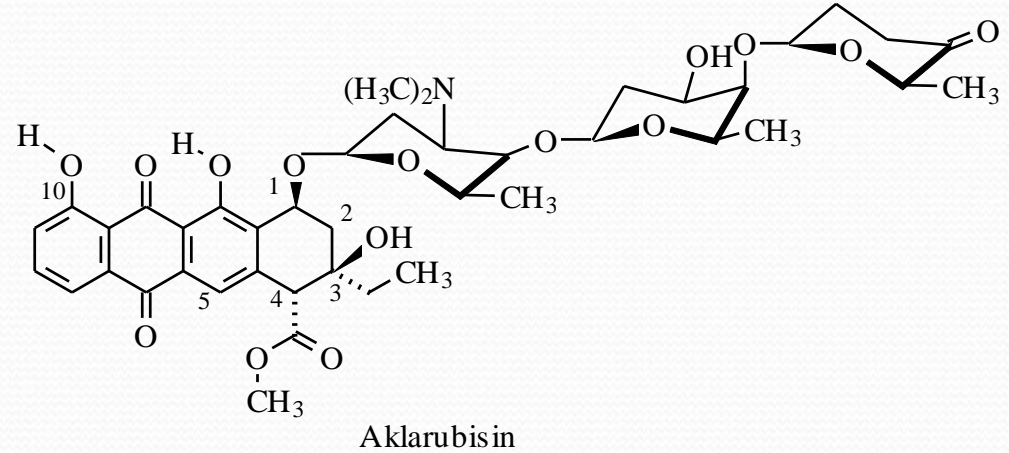
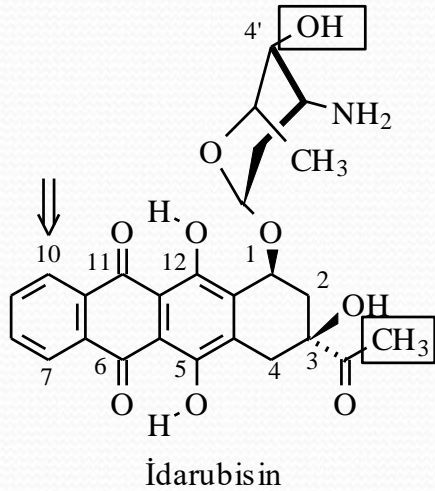


Zorubisin



Epirubisin

İdarubisin ise daurorubisindeki 10 numaralı konumda metoksi grubu yoktur. **Aklarubisin**, bir numaralı konumda trisakkarit taşır.



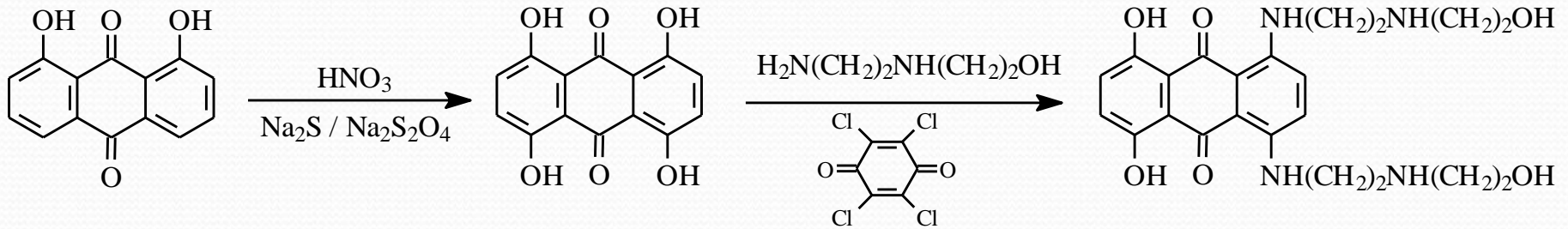
Bu bileşikler, en fazla tümör **S fazına** etki gösterirler. **DNA da nükleik asit sentezini ve topoisomerez-D'yi inhibe** ederler. Heliks inhibisyonu, çift heliksin oluşmasını serbest radikal inhibisyonu ile önler veya hücre membran geçirgenliğini artırır. Akut miyelo ve lenfatik lösemide kullanılırlar. Kardiyak radikal oluşumuna bağlı olarak toksisite ortaya çıkar, bu nedenle kullanımı sınırlanmıştır. Biyolojik ortamda, antrasiklin NADPH yardımıyla iki hidrojen alarak yapısındaki antrakinon antranole dönüşür.

3. Antrakinin ve akridin grubu

Bu grup bileşikler, antrasiklin grubuna alternatif olarak sentetik yolla hazırlanmıştır. Bu türevlerden günümüzde **mitoksantron** ve **amsakrin** tedaviye sokulmuştur.

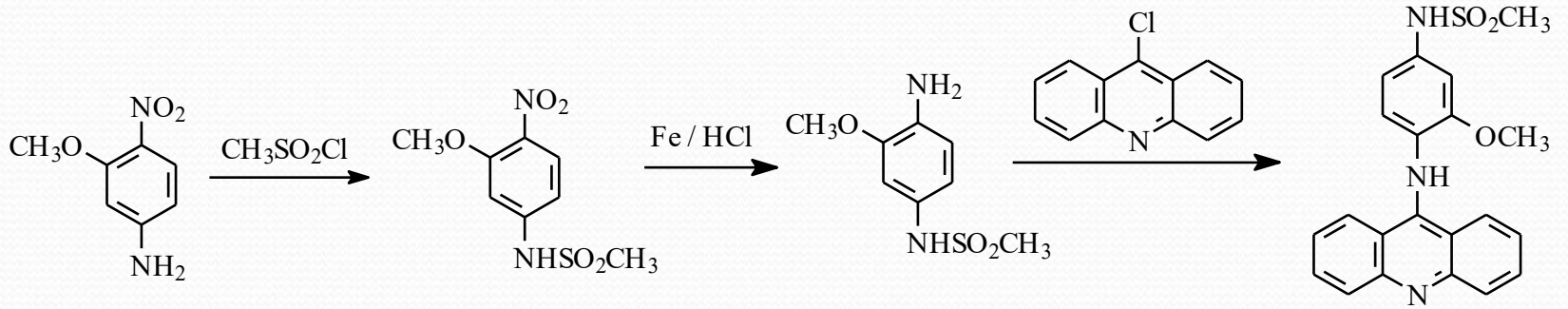
Mitoksantron: 1,4-Dihidroksi-5,8-bis[[2-[(2-hidroksietil)amino]etil]amino]-9,10-antrasendion

1,8-Dihidroksiantrakinin'dan (dantron) hareketle sentezlenir. Önce nitrolanarak 4,5-dinitro türevi elde edilir. Sodyum sülfür ve sodyum ditiyonat ile bazik ortamda redüklenir. Böylece 1,4,5,8-tetrahidroksiantrakinin elde edilir. 2-Aminoetilaminoetanol ve kloranil ile muamele edilerek mitoksantron sentez edilir.



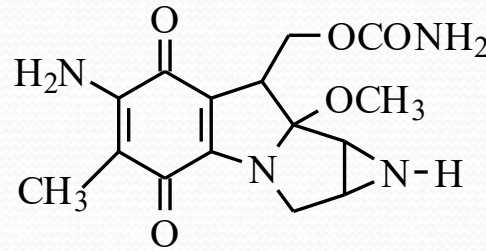
Genellikle tek başına veya kombinasyon tedavi içinde **meme kanserlerinde** kullanılır. Antrasiklin grubunun aksine kardiyotoksisitede bir azalma vardır. Ayrıca saç dökülmesi, stomatit, bulantı, kusma gibi yan etkiler görülmez. **DNA sentezini bloke ederek etki gösterir.** Reversibl etkili olduğu için normal dokudaki sitostatik etkileri ilaç kesilince ortadan kalkar.

Amsakrin: 9-[[4-Metilsülfonamino-2-metoksifenil]amino]akridin
4-Nitro-m-anisidinden hareketle önce amin metansülfonil klorürle açillendir. Sonra nitro grubu redüklenir. Elde edilen anilin türevi, 9-kloroakridin ile muamele edilerek amsakrin elde edilir.



Bir **akridin türevi** olan amsakrin akut miyelo ve lenfatik lösemide kullanılır. DNA molekülüne **interşelasyon** suretiyle girerek ve böylece yeni **DNA sentezini inhibe** ederek etki gösterir. Yan etki olarak kemik iliği depresyonu yapar. Kardiyotoksik etkisi yok denecek kadar azdır.

4. Mitomisin C: 6-Amino-8-[[[(aminokarbonil)oksi]metil]-1,1a,2,8,8a,8b-hekzahidro-8a-metoksi-5-metilazirino[2',3',3,4]pirolo[1,2-a]indol-4,7-dion



Streptomyces caespitosus kültüründen sekonder metabolit olarak elde edilen bir antibiyotiktir. Antibakteriyal ve tümör inhibitör özelliği vardır. Yapıda bazik indol azotu taşıyan bir kinondur. **Molekül, bu kinon yapısında kararlıdır.** Mitomisin-C, *in vitro* denemelerde aktif bulunmayan bir antibiyotiktir. Bir taraftan alkilleyiciler gibi etki gösterirken, diğer taraftan serbest radikal oluşturur. Serbest radikal oluşumu ile sitotoksik özellik gösterir. **Pankreas karsinomlarında** kullanılır.

Hormon ve Hormon Antagonistleri

- Hormonlara bağlı gelişen bazı tümörlerin tedavisinde kullanılır
- Aslında hormon ve hormon antagonistlerinin sitostatik etkileri yoktur.
- Bu tedavi daha çok prostat, meme ve uterusun korpus karsinomlarında yapılmaktadır.
- Tümör hücreleri normal hücreler gibi hormon reseptörlerine sahip oldukları için bu iki hücreyi birbirinden ayırmak mümkün değildir.
- Hormonlara bağlı olduğu varsayılan bazı kanser türleri:

- Meme kanserleri
- Prostat kanserleri
- Serviks kanserleri
- Over kanserleri
- Endometrium kanserleri
- Böbrek hücre kanserleri
- Melanomlar
- Lenfomi ve lösemi
- Tiroit kanserleri.

Ablatif tedavi: Bu tedavi şeklinde ya bez çıkarılır ya da hormon salgılanması ilaçla durdurulur.

Additif tedavi: Bu tedavi şeklinde de farklı seksüel hormon verilir.

Kompetitif tedavi: Hormon antagonistleri verilerek yapılan tedavi şeklidir. Burada antihormon veya hormon reseptörüne afinite gösteren sitostatikler kullanılır.

Bazı malign tümörler, hücrelerinin proliferasyonu bir hormon tarafından baskı altında tutulan dokulardan kaynaklanırlar. Bunlar söz konusu hormona bağımlı değil, fakat duyarlı olan tümörlerdir. Burada antineoplastik ilaç olarak inhibe edici hormon veya benzeri kullanılır. Örneğin prostat kanserinde östrojenlerin ve meme kanserinde androjenlerin kullanılması gibi.

İkinci bir tümör grubu, hücrelerinin proliferasyonu bir hormon tarafından inhibe değil, stimule edilen dokulardan kaynaklanır. İkinci durumda ise endokrin nitelikte olan üç tür yaklaşım söz konusudur.

1. Tümör proliferasyonunu stimule eden yani tümörün bağımlı olduğu hormonu salgılayan endokrin organ cerrahi olarak çıkarılır veya ışınlama ile yok edilir. Bu işleme **ablasyon** denir. Bu işlem o bezi tahrip eden ilaçlarla da yapılabilir.
2. Stimule eden hormonun, primer tümör hücrelerindeki veya metastazlardaki reseptörlerini bloke eden kompetitif antagonistler ile (tamoksifen) **palyatif tedavi**.
3. Stimule edici hormonu salgılayan endokrin hücrelerde desensitizasyonla blok yapan ilaçlar

Hipotalamus peptit hormonları:

Buserelin asetat intranasal ve **goserelin** intratekal olarak Prostat kanserinin palyatif tedavisinde kullanılırlar.

Dekapeptid yapılı bir hormon olan GnRH (Gonadotropin salıverici hormon) hipotalamusdan salıverilir ve ön hipofize taşınarak gonadotropinlerin (FSH ve LH) salıverilmesine neden olur. Uzun etki süreli GnRH analogları ilaç olarak uzun süre kullanıldıklarında başlangıçta GnRH salıverilmesini artırır; daha sonra gonadotropin salıveren hipofiz hücrelerinde desensiti-zasyon oluşturduğundan bu hücreler GnRH'ya cevap vermez olurlar dolayısıyla erkeklerde gonadotropin salıverilmesi ve testisten testesteron salıverilmesi durur.

Östrojenler ve antiöstrojenler

Östrojenler: Bu ilaçlar iki neoplazma türünün tedavisinde kullanılırlar.

Meme kanseri: Sadece geç menopozal dönemdeki kadınlarda meme kanserine karşı etkilidir. Ancak bu olguda bu ilaçların yerini **tamoksifen** almıştır. Etkilerini ön hipofizden gonadotropik hormonların salgılanmasını inhibe etmek suretiyle yapar. Premenopoz ve erken postmenopoz dönemindeki meme kanserlerinde kontraindikedir, tümörün gelişimini artırır.

Prostat kanseri: Östrojenler antiandrojenik etkinlikleri nedeniyle prostat kanserinde palyatif olarak kullanılır. Prostat tedavisinde östrojen kullanıldığında kanser gelişimi ve metastaz oldukça yavaşlatılmıştır. Ancak ağrının arttığı görülmüştür. FSH sekresyonu önlenir ve testosteron seviyesi düşer

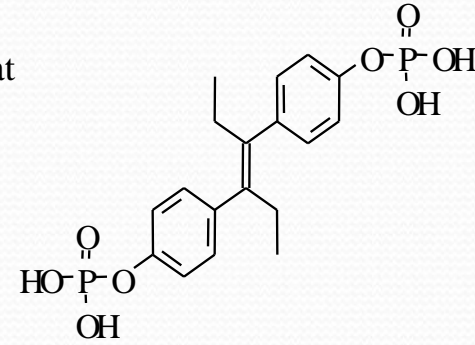
Nonsteroidal östrojenler olan fosfestrol, klorotrianisen ve alkilleyici grup taşıyan estramustin tedavide kullanılmaktadır.

İlaç

Formül

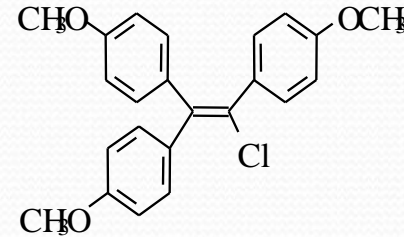
Fosfestrol

Dietilstilbestrol (*trans*- α,α' -Dietil-4,4'-stilbendiol) difosfat



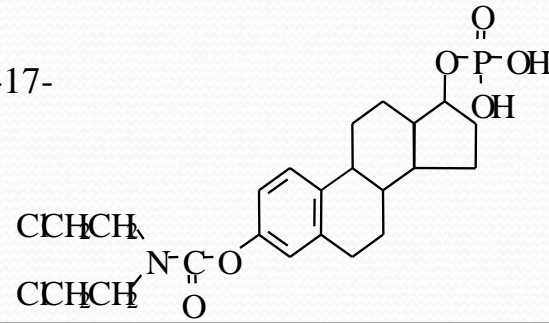
Klorotrianisen

Kloro-tris-(p-metoksifenil)etilen



Estramustin fosfat

Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-3- [bis(2-kloroetil)karbamat]-17-dihidrojen fosfat



Antiöstrojenler

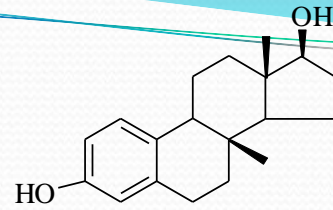
İkinci grup olan antiöstrojenler tıpkı antiandrojenler gibi **prostat kanserlerinde** kullanıldıkları gibi **meme kanserlerinde** de kullanılırlar.

Bunlar iki grupta incelenebilirler:

- Östrojen reseptör antagonistleri
- Aromataz inhibitörleri

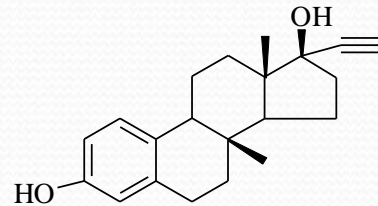
Östrojen reseptör antagonistleri

Meme kanserlerinde kullanılmaları yanısıra veteriner hekimlikte kanser riski olan hayvanlara koruyucu amaçla da verilmektedir. Hedef hücrelerdeki östrojen reseptörlerini kompetitif olarak bloke eden tam antagonist bir ilaç olan **klomifen sitrat** ve hedef hücrelerdeki östrojen reseptörlerini bloke ederek östrojenin etkinliğini antagonize eden selektif östrojen reseptör modülatörü **tamoksifen** vardır. Tamoksifenin antagonizmasının kompetitif şeklinde değil, reseptör proteininin sentezini inhibe etme şeklinde olduğuna inanılmaktadır. Agonistik etkinliği zayıf da olsa vardır, bu nedenle gerçekte parsiyel agonisttir. Ayrıca overler ile diğer dokularda aromataz enzimini inhibe eden, hedef organlar üzerindeki östrojen etkinliğini bu şekilde kaldıran **aromataz inhibitörleri** ilaçlar bulunur. **Premenopozal ya da postmenopozal ayrımı olmaksızın meme kanseri olgularında kullanılır.**

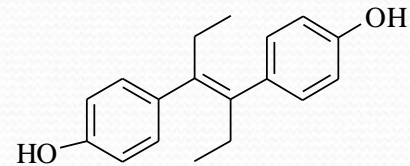


Oestradiol

AGONIST

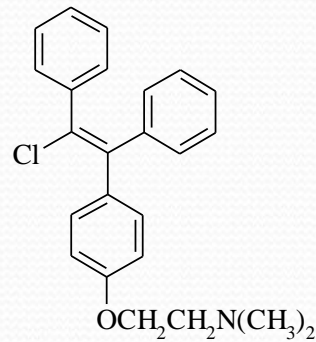


Ethinyl Oestradiol

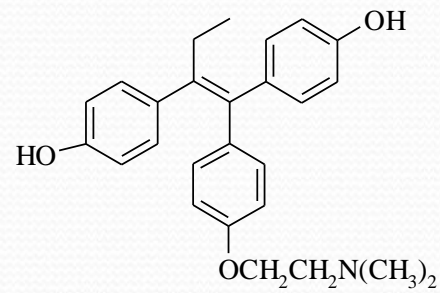


Transdiethyl stilbestrol

ANTAGONIST



Klomifen



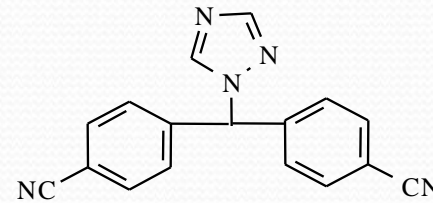
Tamoksifen

Aromataz inhibitörleri

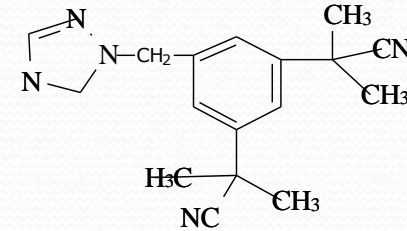
Aromataz enzimi, sadece overlerde bulunan bir enzim değildir. Perifer dokularda özellikle de **meme kanser hücrelerinde çok yaygındır**. Dokularda **androstenedion'u estrojenlere** dönüştüren aromatazı inhibe etmesine bağlı **antiöstrojenik** etkinliği nedeniyle, östrojen reseptörü pozitif olan pre- ve postmenopozal **meme kanserinin palyatif tedavisi** için kullanılır. **Steroid** yapıda olanlar yapıca androstenediona benzerler ve enzimin aktif noktasına selektif olarak bağlanırlar. Bunlar arasında **formestan** ve **testolakton** yer alır. **Nonsteroidal selektif aromataz inhibitörleri**, **anastrozal** ve **letrozol**dur. Estrojen sentezini, **androjenlerin, estrojenlere** dönüşmesi basamağında **periferik dokularda** (over dışında) bloke eden bir aromataz inhibitörü **aminoglutetimit**'dir. Önceki iki ilacın aksine dokularda adrenal kortekste kortikosteroid sentezini de bozduğu için birlikte glükokortikoid replasmanı yapılmalıdır.

Bileşik**Formül****Letrozol**

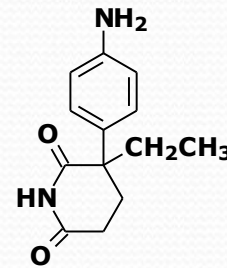
4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmetilen)bis[benzonitril]

**Anastrozol**

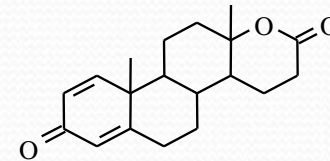
$\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetil)-1,3-benzodiazasetonitril

**Aminoglutetimit**

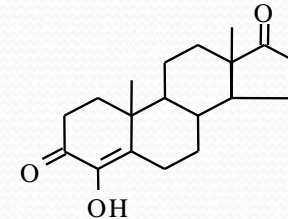
3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6-piperidindion

**Testolakton**

D-Homo-17 α -oksoandrosta-1,4-dien-3,17-dion



Formestan: 4-Hidroksiandrostat-4-en-3,17-dion



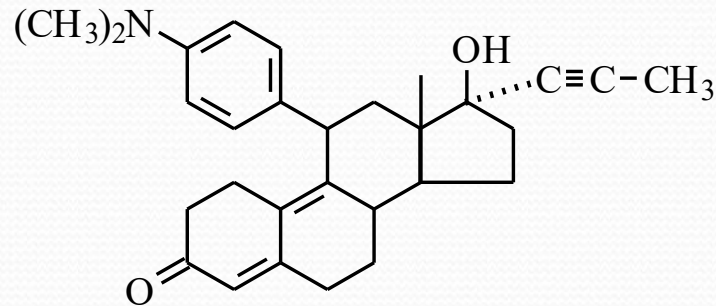
Aminoglutetimit, böbrek üstü bezi tümör tedavilerinde kullanılır. Ayrıca Cushing-sendromu tedavisinde de kullanılmaktadır. Aminoglutetimit, yorgunluk, halsizlik, ataksi, baş dönmesi, göz kararması, deri döküntüsüne neden olur.

Projesteron ve antiprojesteronlar

Projestinler: projesteron benzeri etkisi olan sentetik hormonal ilaçlardır. Antiöstrojenik etkileri nedeniyle, **endometriyum kanserinin** tedavisinde kullanılırlar. Endometriyumda östrojenler proliferatif etki yaptıkları halde, projestinler proliferasyonu inhibe ederler. Meme kanseri ve prostat kanserine karşı kısıtlı bir etkinliği vardır. **Megesterol asetat** ve **medroksiprojesteron asetat** sık kullanılan projestinlerdendir.

Antiprojestenik bileşikler antiöstrojenikler gibi, kanser tedavisinde önemli yer almamaktadır. Bu grup içinde sadece **mifepriston** antikanserojen olarak klinikte kullanılmaktadır. Projesteron reseptörlerine karşı projesterondan daha fazla afinite gösterir ve bu reseptörleri bloke eder; bu nedenle projesteron antagonistidir.

Mifepriston:(11 β ,17 β)-11-[4-(Dimetilamino)fenil]-17-hidroksi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-on.



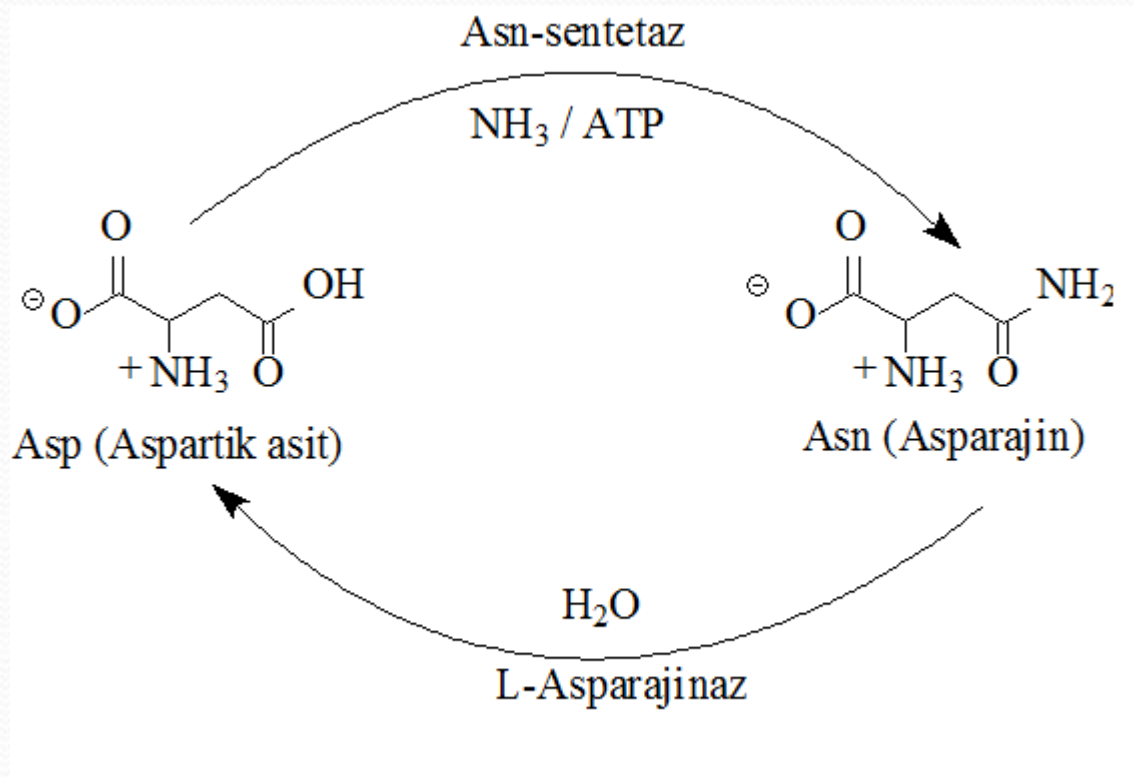
Androjenler ve antiandrojenler:

Bu bileşikler, siproteron asetat, flutamit, bikalutamid ve nilutamit'dir. Hedef hücrelerde testesteron reseptörlerini bloke ederek testis veya adrenal kaynaklı androjenlerin hedef hücrelerdeki etkisini antagonize ederler. Son üçü nonsteroidal yapıdadır. İlerlemiş prostat kanserinde tek başına ya da GnRH analogları ile beraber kullanılır.

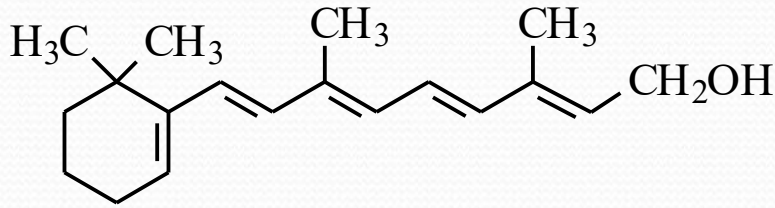
Glukokortikoidler: Antiproliferatif etkileri nedeniyle lösemi, lenfoma, beyin tümörleri, meme kanserleri gibi çeşitli kanser türlerinde kullanılırlar. Özellikle lösemi ve meme kanserlerinde glukokortikoid reseptörlerinin tümör hücrelerinde çok yoğun olduğu gözlenmiştir. Bir başka gözlemede, ACTH sekresyonunun inhibisyonu ile meme kanserlerinin remisyonuna neden olduğu saptanmıştır. En çok kullanılanı prednizondur.

Diğer sitostatik bileşikler

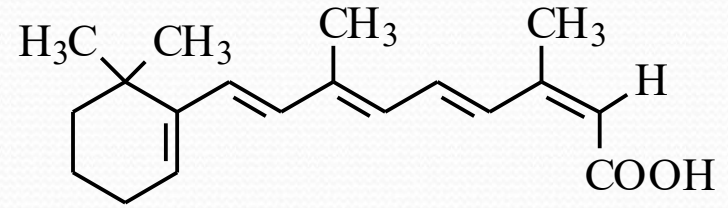
Asparajinaz: *E.coli* ve *Erwinia carotovora* kültürlerinden kazanılan bir enzimdir. Asparajin amino asidinin, **aspartik asid ve amonyak'a hidrolizini** katalize eder. Böylece vücutta **asparajin stokunu azaltır**. Bazı tür lösemilerde maliny hücrede aspartik asidi asparajine dönüştüren asparajin sentetaz enzimi azaldığından, bu hücreler canlılıklarını korumak için gerekli asparajini kandan almak zorundadırlar. Asparajinaz verildiğinde plazma asparajini, bu enzim tarafından aspartik aside dönüştürülerek ortadan kaldırılır. **Bunun sonucu yaşamları kandaki asparajine bağımlı olan tümör hücreleri yok edilmiş olur. Asparajin tümör hücrelerinde protein sentezi için gereklidir. Sonuçta DNA ve RNA sentezi yapılamaz. G₁ dönemine etkilidir.**



Retinoitler ve mopidamol: Retinolün epitel dokuların normal farklılaşmasında önemli rolü vardır. Yetersizliği halinde vücudun kimyasal karsinogene duyarlılığı çok artar. Akciğer tümörlerinde Vit-A düzeyindeki azalma, tümör-retinol ilişkisini göstermektedir. Retinol ve aşağıda verilen türevleri, antitümör bileşikler olarak klinikte kullanılmaktadırlar. Aktinik keratinoz, lökopeni ve mesane kanserlerinde kullanılır. Melenom metastazlarında kullanıldığında iyileşmeye neden olmaktadır. Solid tümör tedavilerinde denenmiş, yapılan faz-II denemelerinde henüz belirgin bir remisyona ulaşıldığı gösterilmemiştir.



Retinol (Vitamin A)



İsotretinoin (13-cis-A vitaminoik asit)

Radyoaktif izotoplar:

Radyoaktif izotoplarla tümör tedavisi ışın tedavisinin yardımcı bir şeklidir. Doku bu yolla dışarıdan ışınlanmakta ve ışın kaynağı organizma içine taşınmaktadır. Röntgen ışını ile dışarıdan yapılan ışın tedavisindeki bütün yan etkiler bu tip ışınlamada da aynen ortaya çıkar. Kullanılan bazı izotoplar:

Radyoaktif fosfor (^{32}P): β -Işınlayıcı bir radyoizotopdur. Bu ışınlar doku içinde ortalama 2 mm'lik bir mesafeye kadar nüfuz ederler. Özellikle neoplastik hücreler ve normal kemik iliği hücreleri gibi proliferasyonun hızlı olduğu hücrelerde ve kemikte toplanır. Ondört günlük yarılanma ömrü vardır. Fosfatlar halinde kullanılır. Polisitemi de başarı ile kullanılır. Başlangıç dozu 2.5-5 miliküridir. Böylece uzun süreli remisyon görülür. Uzun süreli tedavilerde hastada **yan etki olarak lösemi** görülür.

Radyoaktif iyot (^{131}I): β ve γ ışınlayıcı bir izotop olup yarılanma ömrü sekiz gündür. **Tiroit bezi kanserlerinde** ışın tedavisi amacıyla kullanılır. Her ne kadar normal tiroit çok fazla iyot tutsa da kanserli dokuda bu özellik yoktur. Ancak tiotropin vererek bu izotopun beze girişi artırılır. Diğer dokulara da zarar verir. 0.25 milikuri/g miktarda kullanılır.

İnterferon

Tümör hücre gelişimini antiproliferatif olarak inhibe eder. Bu etki sistemi ile antiviral etki mekanizması yanında sitoplazma membran özelliğini de değiştirir.

Tirozin kinaz inhibitörleri :

Tirozin kinaz, ATP'deki fosforun hedef proteine transferini sağlayarak, protein fosforilasyonunu katalizleyen bir enzimdir

Hücrelerin bölünmesinde, hücreler arası sinyal iletiminde, hücresel proliferasyonda ve farklılaşmada, hücrenin canlılığı ve hücre hareketi gibi önemli işlevlerde rol alır

Tirozin kinazlar; **reseptör protein kinazlar** (membran yerleşimli protein kinazlar) ve **non-reseptör protein kinazlar** (sitoplazmik protein kinazlar) olarak 2 sınıfa ayrılır

Resepör tirozin kinazlar (RTK), hücre-hücre iletişimine yardım eden sinyal taşıma yollarının temel bileşenidir

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)

Non-reseptör (sitoplazmik) protein kinazlar, ATP'deki fosfat grubunu tirozin amino asitine transfer eden fosfotransferaz enzimidir. Bu enzim sınıfında Src, ABL, fokal adezyonkinaz (FAK) ve januskinaz (JAK) proteinleri bulunmaktadır

Sitoplazmik tirozin kinazların devamlı aktivasyonu ve karsinojenik sinyal iletimi, transformasyon, tümör büyümesi, anjiojenez gibi malign fenotipe yönelik hücreyel olayları aktive eder

Protein kinazlar dört mekanizma aracılığıyla karsinojenik transformasyona neden olur

- a. Protoonkogenin retroviral transdüksiyonu
- b. GOF (Gain of function) mutasyonlar
- c. Aşırı protein kinaz sentezi
- d. Genomik rearanjmanlar

Tirozin Kinaz Enzim İnhibisyonu

Tirozin kinazlar farklı mekanizmalarla inhibe edilebilmektedir. Bunlar;

1.Küçük moleküller, ATP veya substratların bağlanma bölgesine bağlanarak kinazların aktivitesini doğrudan inhibe edebilirler. Bu inhibitörlerin bazıları enzimin geri dönüşümsüz inaktivasyonuna yol açarlar

2.Tirozin kinaz dimerizasyonunun engellenmesi ile tirozin kinazların birleşmesi inhibe edilebilir

3.RTK ve ligandlara karşı oluşan antikorlar ligand nötralizasyonunu ve ligand bağlanmasını engeller

4.Bazı tirozin kinazların stabilitesi, ısı şok proteinlerine bağlanması ile sağlanmaktadır. Bu ısı şok proteinleri TKI'nin BCR-ABL ve HER-2'ye bağlanmasına engel olur

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Büyüme faktörleri ve diğer hücre dışı ligandlar için hücre yüzey reseptörlerinden olan tirozin kinaz inhibitörleri farklı malignitelerde hedeflenmiş tedavi yaklaşımında etkilidirler

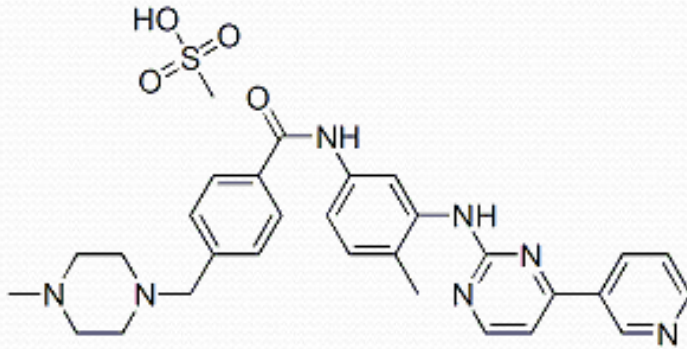
Genel olarak etki mekanizmaları tirozin kinazın katalitik bağlanma bölgesinde yarışmalı ATP inhibisyonudur; ancak her bileşiğin hedeflediği kinaz spektrumu, farmakokinetikleri ve yan etkileri birbirinden farklıdır

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 sunmasıdır

Protein kinazların aktivitesinin artması kanser oluşumundaki rolünü ortaya çıkarmış, bu aktivitelerin inhibe edildiğinde de kanserin tedavi edilebileceği düşünülmüştür. Bu araştırmalar sonucunda sentezlenen ilk tirozin kinaz inhibitörü bileşik **imatinib mesilattır** ve hedefe yönelik tedavide kullanılan öncü bir bileşiktir. Tirozin kinazların neden olduğu bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür

Imatinib mesylate

Gleevec® Fiximax® Glivon® İmavec®
İmagliv® İmatenil® İmatis® FDA: 2001

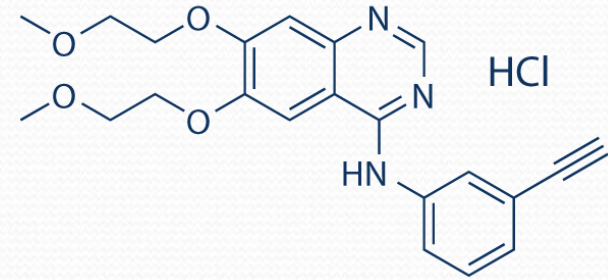


4-[(4-Methylpiperazin-1-yl)methyl]-N-[4-methyl-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino]phenyl]benzamide, methanesulfonic acid

- Kronik myeloid lösemi
- Gastrointestinal stromal tümör
- Akut lenfoblastik lösemi

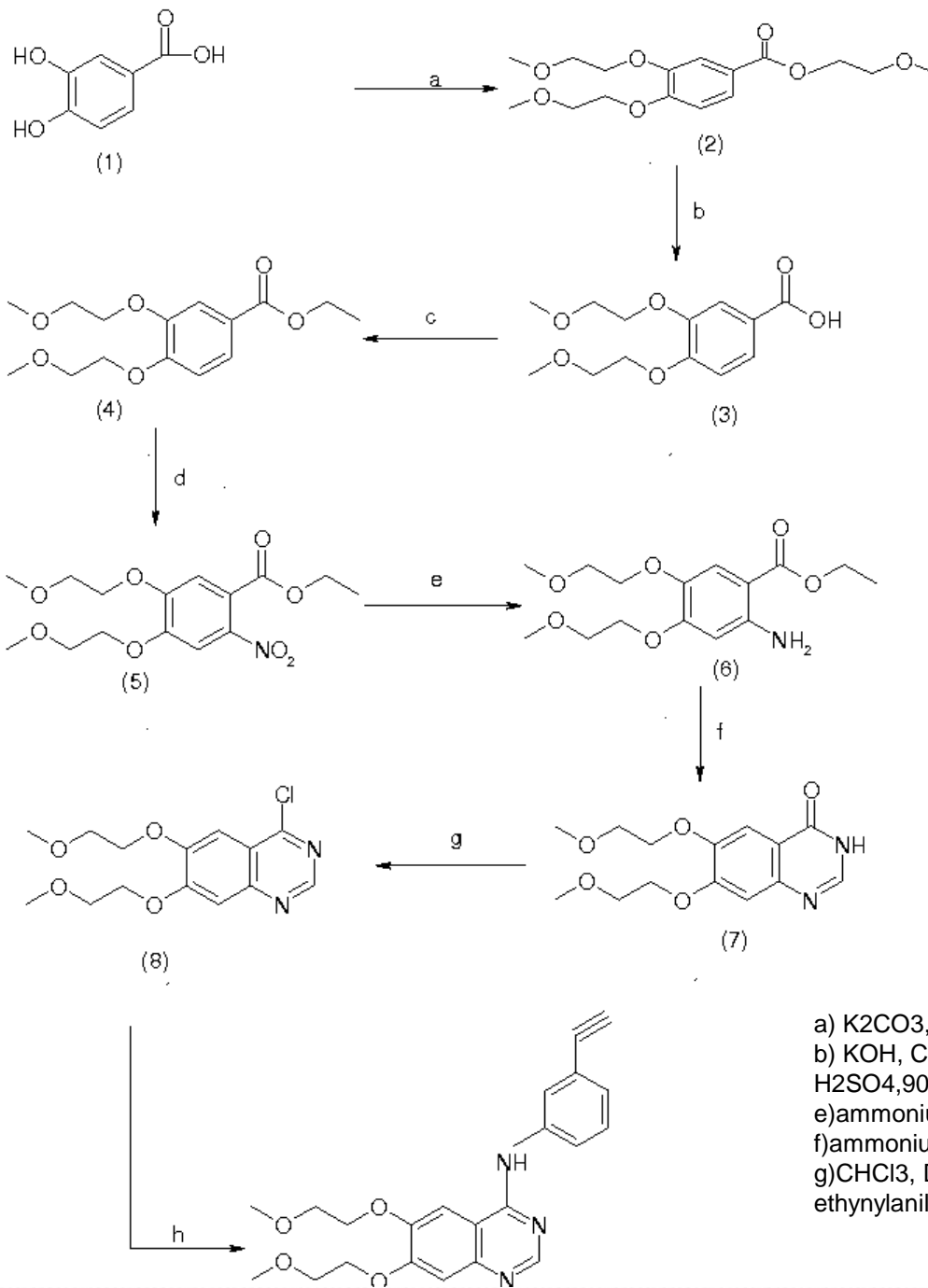
Erlotinib

Tarceva® Ertinob® FDA: 2004



N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine

- Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
- Metastatik pankreatik kanser

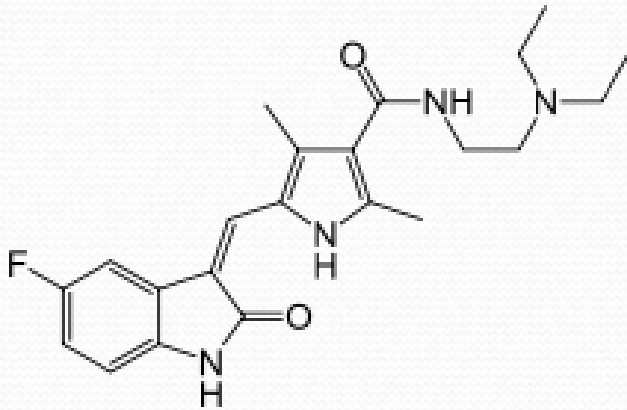


Erlotinib

- a) K_2CO_3 , $ClCH_2CH_2OCH_3$, TBAI, DMF, $85^\circ C$, 20h;
 b) KOH, CH_3CH_2OH , H_2O , 4h; c) CH_3CH_2OH , H_2SO_4 , $90^\circ C$; d) HNO_3 , glacial acetic acid, $0^\circ C$, 2h;
 e) ammonium formate, Pd/C, 2-propanol, $25^\circ C$, 20 min;
 f) ammonium formate, formamide, $160^\circ C$, 2h;
 g) $CHCl_3$, DMF, oxalylchloride, $80^\circ C$, 1.5h; h) H_2O , 3-ethynylaniline, HCl, $25^\circ C$, 1.5h.

Sunitinib

Sutent® FDA: 2006



N-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxamide

-İlerlemiş böbrek hücreli karsinom
-Gastrointestinal stromal tümör

Sorafenib

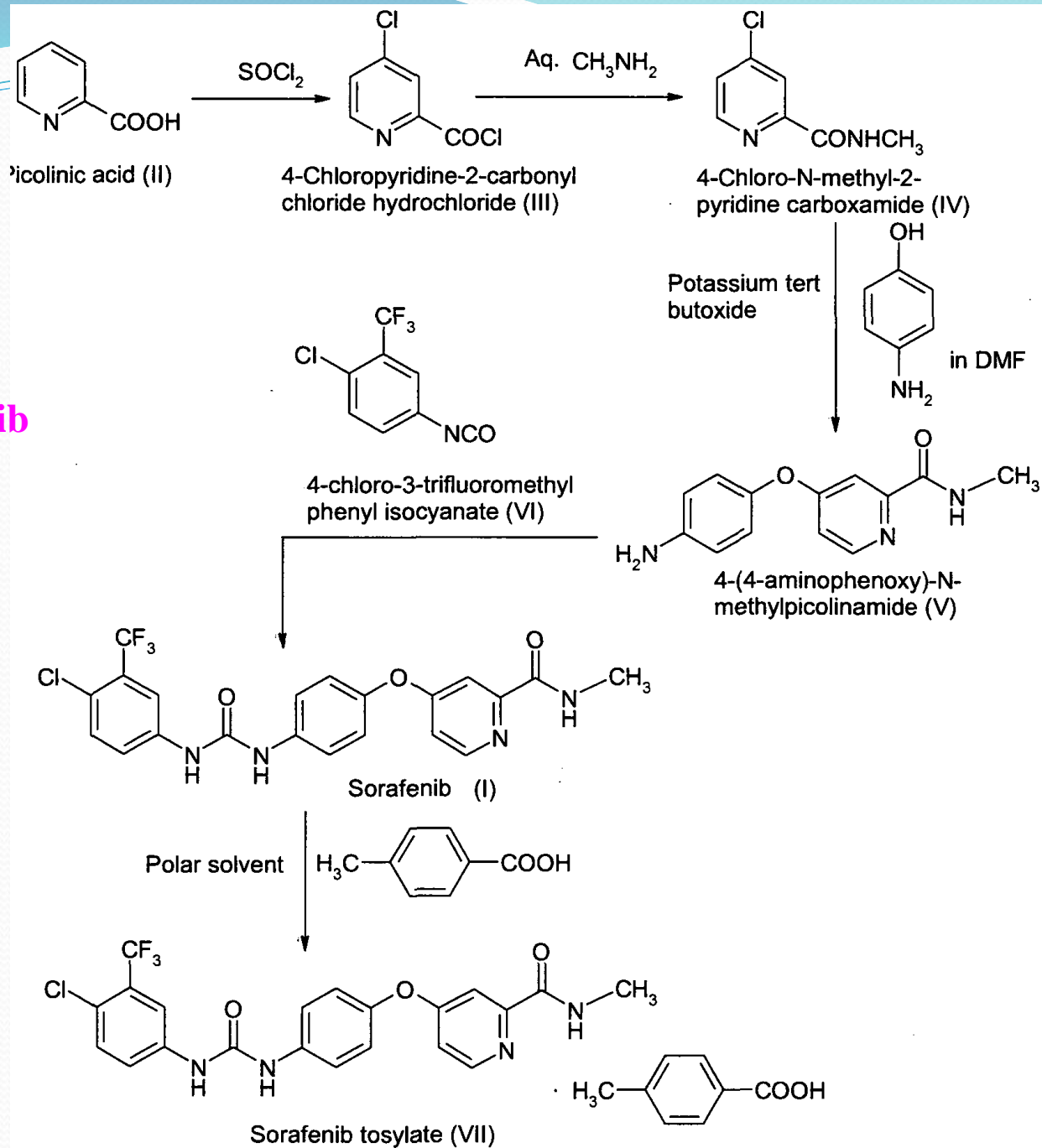
Nexavar® FDA: 2005



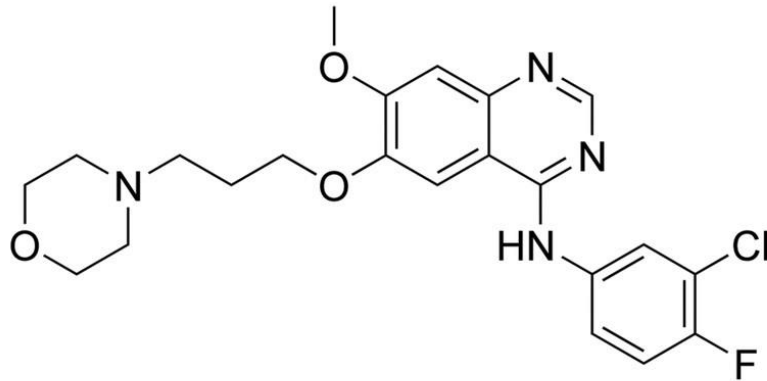
4-[4-({[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)phenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide

-İlerlemiş böbrek hücreli karsinom

Sorafenib



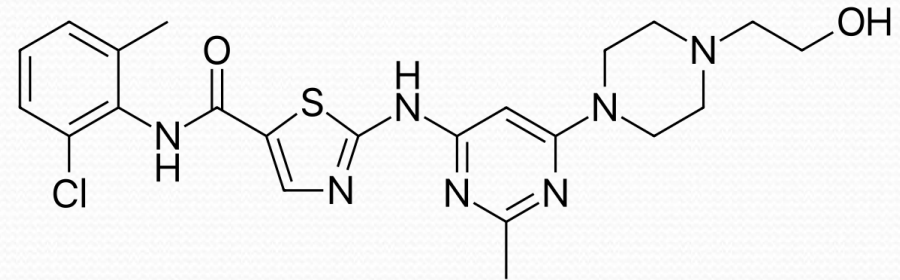
Gefitinib Iressa, FDA 2003



N-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholin-4-ylpropoxy)quinazolin-4-amine

-Metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

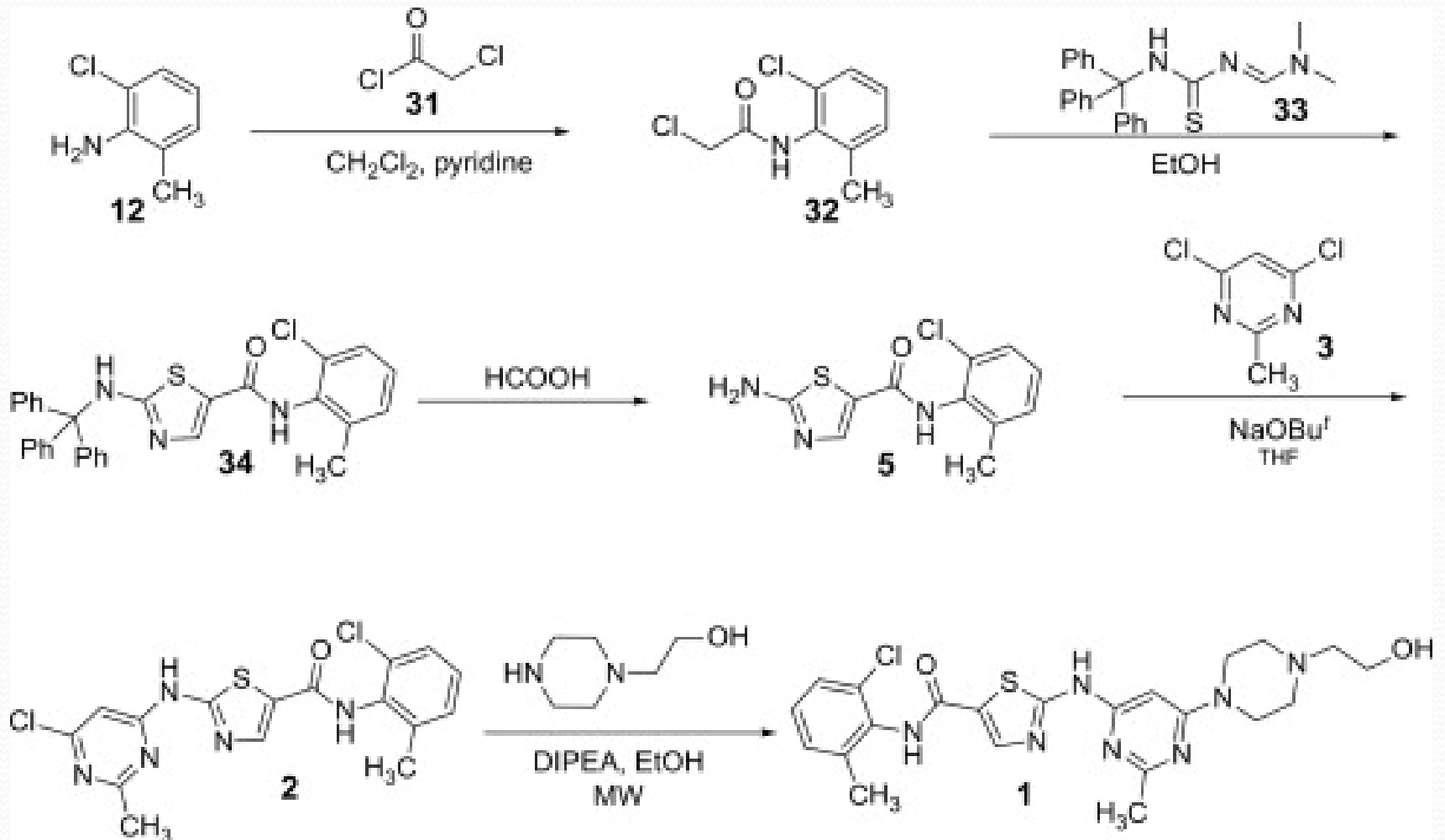
Dasatinib Sprycel® FDA: 2006



N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-[[6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl]amino]-1,3-thiazole-5-carboxamide

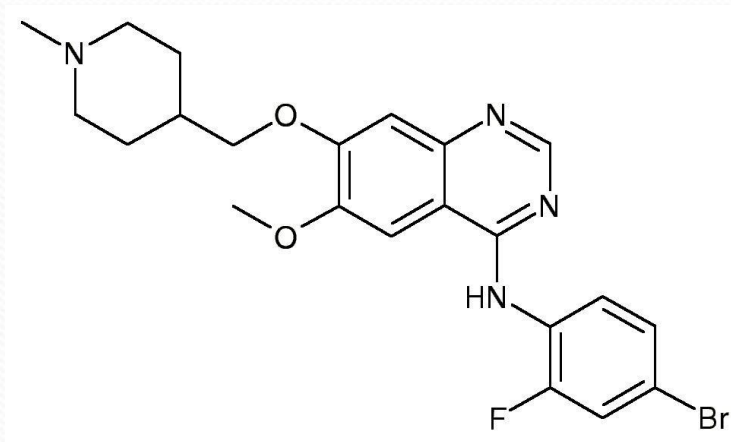
-Kronik myeloid lösemi,
-Akut lenfoblastik lösemi

Dasatinib



Vandetanib

Caprelsa® FDA: 2011

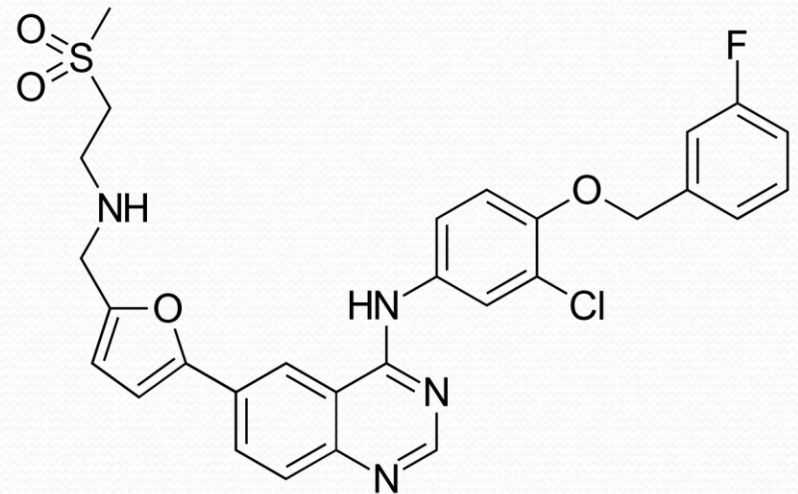


N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazolin-4-amine

-Tiroid kanseri

Lapatinib

Tykerb® FDA: 2007

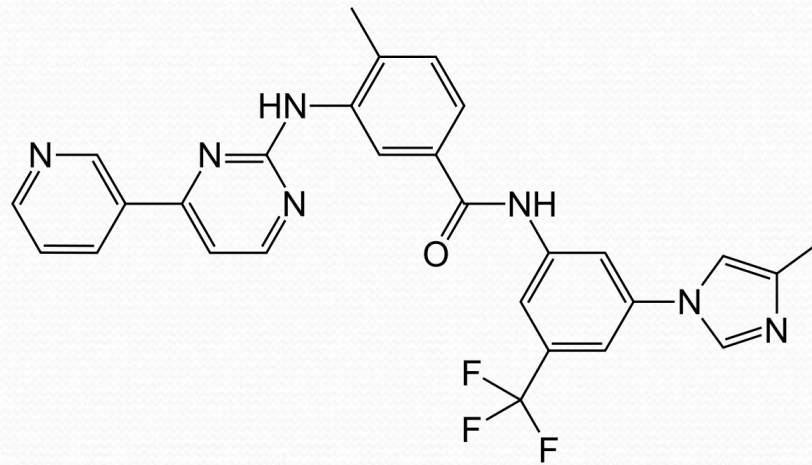


N-[3-chloro-4-[(3-fluorophenyl)methoxy]phenyl]-6-[5-[(2-methylsulfonyl)ethylamino)methyl]furan-2-yl]quinazolin-4-amine

-Metastatik meme kanseri

Nilotinib

Tasigna® FDA: 2007



4-Methyl-N-[3-(4-methylimidazol-1-yl)-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]benzamide

-Kronik myeloid lösemi