



TOPOİZOMERAZ II ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

TOPOISOMERASE II ENZYME INHIBITORS

Oğuzhan FIRAT^{1,2,*}, İlkay YILDIZ³

¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
Erzincan

³Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06560, Yenimahalle,
Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son yıllarda önemi daha da artan topoizomeraz II enzim inhibitörleri'nin Farmasötik Kimya bilimi açısından ve klinik kullanımları değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, klinik kullanımları olan bileşiklerin yanında geliştirilme aşamasında olan bazı bileşiklere de yer verilmiştir.

Sonuç ve Tartışma: Topoizomeraz II enzimi inhibisyonu hedefli kanser kemoterapisi ve bu mekanizmaya uygun, aktivitesi yüksek olup advers etkileri az olan ilaç geliştirme çabaları uzun yıllardır devam eden bir süreçtir. Sonuç olarak, bitkisel veya sentetik olarak elde edilen topoizomeraz II inhibitörlerinin kimyasal yapıları üzerinde uygun modifikasyonların yapılması, yüksek aktivitede birçok yeni ajanın klinik kullanımını mümkün kılmaktadır. Ayrıca kanser hastalarında sıklıkla görülen ilaç direncinin önüne geçilmesi, hedefe yönelik tedavi ve toksisitelerin azaltılması yeni ajanların keşfiyle sağlanabilecektir. Yeni ajanların kullanımının bireyselleştirilmiş tedavi yöntemleri arasında bulunmasının sağlanması ile hastalara en uygun tedavi sunulabilecektir.

Anahtar Kelimeler: antikanser, klinik eczacılık, topoizomeraz II

ABSTRACT

Objective: The use of topoisomerase II enzyme inhibitors, which have increased in importance in recent years, has been evaluated in terms of pharmaceutical chemistry and clinical use. In this context, compounds with clinical uses as well as certain compounds which are in the developmental stage are included.

Result and Discussion: Topoisomerase II enzyme inhibition targeted cancer chemotherapy and drug development efforts that are suitable for this mechanism, demonstrating high activity and less adverse effects have been ongoing for many years. As a conclusion, it provides clinical use of many new agents in high

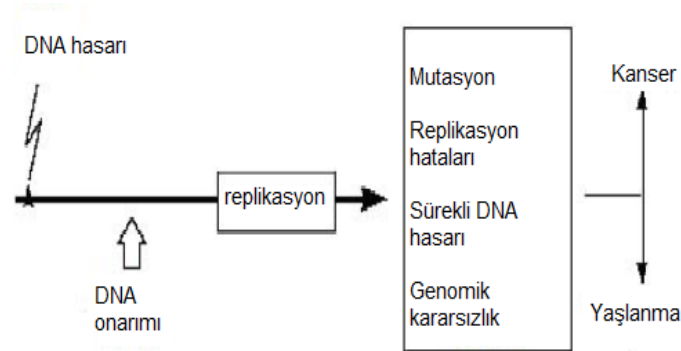
* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Oğuzhan Fırat
e-posta / e-mail: ogzhnfrt@gmail.com

activity by making appropriate modifications on the chemical structure of topoisomerase II inhibitors obtained herballly or synthetically. In addition, preventing drug resistance frequently seen in cancer patients, targeted treatment and reduced toxicities can be provided with the discovery of new agents. By ensuring that the use of new agents is among the individualized treatment methods, the most appropriate treatment will be provided to the patients.

Keywords: anticancer, clinical pharmacy, topoisomerase II

GİRİŞ

Kanser, DNA'daki genetik bilginin bozulması ile gelişen, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı olarak meydana gelen bir hastalıktır [1, 2]. Kanser tedavisinde cerrahi yöntemler ve radyoterapi uygulamalarına ek bir tedavi yöntemi olan kemoterapötik ilaçların kullanılması bazı tümörler için birincil tedavi olarak belirtilmektedir [3]. Kanser olgularının önlenmesinde, hücredeki DNA onarım mekanizmalarının ve bu mekanizmaların işlemlerini sağlayan DNA onarım genlerinin önemi büyüktür. Şekil 1.'de gösterildiği gibi bu mekanizmalar; hücre mutasyonunu, DNA hasarının devamlılığını, hücre ölümlerini, replikasyon hatalarını ve genomik kararsızlığı önlemek amacıyla kullanılmaktadır [4].



Şekil 1. DNA onarım fonksiyonları

DNA onarım mekanizmaları, DNA çift zincir kırığı onarımı ve baz hasarı onarım mekanizmaları olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Bu onarım mekanizmaları, nükleik asit metabolizmasında rol oynayan enzimlerin aktivitesiyle gerçekleşmektedir. Bu enzimler polimerazlar, DNA ligaz, DNA topoizomerazlar (topoizomeraz I ve II), nükleazlar, modifiye edici özel proteinler olarak belirtilmektedir [5]. DNA topoizomerazları, DNA'da geçici kırıklar oluşturan ve hücrelerin yaşamsal döngüsünü devam ettirmesi için gerekli olan ve evrimsel açıdan son derece iyi korunmuş çekirdek enzimlerdir [6]. Topoizomeraz enzimleri, tarihsel numerolojilerine göre Topo I, II, III, IV, V, VI; mekanik farklılıklara göre Tip I, II, IA, IB; evrimsel sınıflandırmaya göre Topo IA, IB, IC, IIA, IIB olarak isimlendirilmişlerdir [7].

Topoizomeraz I ve II enzimleri, enzim aktif bölgelerindeki tirozin kalıntıları aracılığı ile DNA'ya geçici ve kolayca bölünebilir şekilde kovalent olarak bağlanır. Bağlanma sonrasında DNA iplikçiklerinden biri DNA'daki geçici kırık içine girer ve DNA'da meydana gelen boşluk kapatılmış olur. Bu reaksiyon ile kimyasal olarak değiştirilmemiş ancak farklı topolojide kapanmış DNA oluşur. Her iki topoizomeraz enziminin normal katalitik siklusu iki transesterifikasyon basamağı içerir, bunlardan ilki bölünme/yarılma ve diğeri ise religasyon sürecidir. Topoizomeraz enzimleri arasındaki fark, topoizomeraz I'in tek zinciri kırarken topoizomeraz II'nin çift zinciri kırması ve bu işlem için ATP gerektirmesidir [7]. Son on yıl içinde, bu enzimlerin yapısal biyolojisi ve biyokimyası ile ilgili gelişmeler, topoizomeraz enzimlerini hedef alan yeni ilaç ajanların keşfedilmesine yol açmaktadır [8, 9].

DNA Topoizomeraz II, genetik materyalin oluşturduğu düğümleri ve karışıklığı gideren ve DNA aşırı-dip sarım seviyesini düzenleyen enzimlerdir. Bu enzimler hücrenin hayatta kalması için önemli rol oynamakta ve DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve rekombinasyonunu içeren neredeyse her nükleik asit prosesinde görev almaktadır [10].

Ökaryotik hücrelerde yer alan topoizomeraz II enzimleri, hücre döngüsünün evreleri arasında farklılık göstermekte ve böylece hücrel çoğalmayı düzenlemektedir. Bu nedenle, topoizomeraz II'yi hedef alan bileşiklerin çoğu, hücre büyümesinin ve çoğalmasının durdurulmasında görev almaktadır [11]. Topoizomeraz II'yi hedefleyen ilaçlar 'Topoizomeraz zehirleri' ve 'Topoizomeraz katalitik inhibitörleri' olarak sınıflandırılırlar. Topoizomeraz enzimini inhibe eden ajanlardan bazıları, primer etki mekanizması olarak enzimatik aktivitenin inhibisyonuna yol açarak etki etmektedir. Bu enzim inhibisyonu hücre tarafından onarılmadığında geri dönüşümsüz DNA kırıkları meydana gelir. Yani bu ilaçlar topoizomeraz enzimini, DNA'da hasara neden olan ajan haline getirirler. Topoizomerazları hedefleyen diğer ilaçlar ise enzimin, zincir kırılması ve enzimin kırık zincirlerinin tekrar bağlanma aktivitelerini etkileyerek, topoizomerazların katalizlediği geçici DNA kırığının yarı ömrünü uzatırlar. Topoizomeraz zehiri olarak isimlendirilen ve klinik kullanım açısından onay almış ilaçların büyük çoğunluğu bu mekanizma üzerinden etki etmektedir [12].

DNA topoizomerazlar, DNA'nın metabolik aktivitesindeki çoğu mekanizmada yer alan enzimlerdir. Topoizomeraz II enzimleri replikasyon, transkripsiyon ve kromozom ayrılması süreçlerinde önemli bir role sahiptir [7]. FDA (Food and Drug Administration) tarafından klinik kullanımı onaylanmış topoizomeraz II inhibitörleri etoposid, teniposid, doksorubisin, idarubisin, epirubisin ve mitoksantrondur [13]. Topoizomeraz II enzim inhibitörlerinin hedef tümör tipi, farmakokinetik özellikleri ve majör toksisiteyi Tablo 1'de gösterilmektedir [14-25].

Tablo 1. Topoizomeraz II inhibitörlerinin etkileri ve farmakolojik özellikleri

İlaç	Tümör Tipi	Farmakokinetik	Majör Toksikite
<i>Akridin Türevleri</i>			
Amsakrin	- Akut lösemi - Akut miyeloid lösemi	- % 85- 95'i plazma proteinlerine bağlanır. - Karaciğerde metabolize olur. - Yarılanma ömrü: 6-10 saat - Safra ve idrar (%35) ile atılır.	- Enfeksiyon - Hemoraji - Miyelosüpresyon
<i>Antrasiklinler</i>			
Doksorubisin	- Meme kanseri - Akut lenfositik Lösemi - Akut Miyeloid Lösemi - Wilms Tümör - Nöroblastoma - Sarkomlar - Yumurtalık Kanseri - Tiroid Kanseri - Mide Kanseri - Lenfoma	- %50-85'si plazma proteinlerine bağlanır. -Karaciğerde metabolize olur. - Eliminasyonu üç fazlıdır. -İdrar (%5-12) ve feçes (%40-50) ile atılır.	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite -Miyelosüpresyon
Daunorubisin	-Akut lenfositik Lösemi -Akut Miyeloid Lösemi	-%97'si plazma proteinlerine bağlanır. - Karaciğerde metabolize olur. - Yarılanma ömrü: 26,7 saat -Safra ve idrar ile atılır.	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite -Miyelosüpresyon
Epirubisin	-Meme kanseri	-%77'si plazma proteinlerine bağlanır. -Karaciğerde metabolize olur. -Yarılanma ömrü: 33 saat - Safra ve idrar ile atılır.	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite -Miyelosüpresyon
İdarubisin	- Akut Miyeloid Lösemi	-%97'si plazma proteinlerine bağlanır. -Ekstra hepatik metabolizasyona uğrar. - Yarılanma ömrü: 22 saat - Safra ve idrar ile atılır.	-Doza bağımlı olarak gelişen kardiyak toksisite -Miyelosüpresyon
<i>Antrasendionlar</i>			
Mitoksantron	-Prostat kanseri -Akut Miyeloid Lösemi	- %78'i plazma proteinlerine bağlanır. - Karaciğerde metabolize olur. - Yarılanma ömrü: 75 saat - Feçes ve idrar ile atılır.	-Miyelosüpresyon
Piksantron	-B-hücreli non- Hodgkin Lenfoma	-Yaklaşık %50'si plazma proteinlerine bağlanır. - Yarılanma ömrü: 12 saat - Feçes ve idrarla atılır.	-Doza bağımlı olarak gelişen nötropeni
<i>Epipodofilotoksinler</i>			
Etoposid	-Küçük hücreli akciğer kanseri -Testis kanseri	- %94-98'i plazma proteinlerine bağlanır. -Karaciğerde metabolize olur. -Yarılanma ömrü: % 6-8 saat - Feçes ve idrarla atılır.	-Miyelosüpresyon
Teniposid	-Pediatrik lenfoblastik lösemi	-%99'u proteine bağlanır. - Karaciğerde metabolize olur. - Yarılanma ömrü: 5 saat - Feçes ve idrarla atılır	-Miyelosüpresyon

1. Topoizomeraz II Zehirleri

Topoizomeraz II zehirleri, topoizomeraz enzimin parçalanmış DNA moleküllerini bağlama yeteneğini inhibe ederek veya enzim aracılı DNA parçalanma oranını arttıran iki özel yolak aracılığıyla bölünme komplekslerinin konsantrasyonunu artırarak etki gösterirler. Topoizomeraz II zehirleri, DNA bölünme/bağlanma (ligasyon) dengesini üç farklı mekanizma ile etkiler. Arayüzey ve redoks bağımlı topoizomeraz II zehirleri öncelikli olarak bağlanmayı (ligasyon) inhibe ederken, DNA lezyonları öncelikli olarak DNA yarılmamasının oranını artırarak etki gösterirler. Arayüzey topoizomeraz II zehirlerine epipodofilotoksin sınıfından etoposid ve teniposid, redoks bağımlı topoizomeraz II zehirlerine ise epigallokateşin gallat (EGGC) gibi polifenollerin yanı sıra benzen metaboliti 1,4-benzokinon, N-asetil p-benzokinon imin (NAPQI) ve poliklorlu bifeniller (PCB) kinon metabolitleri de dahil olmak üzere kinon esaslı toksinler örnek olarak gösterilmektedir [7].

1.1. Epipodofilotoksin Türevleri

Etoposid ve teniposid gibi podofilotoksinlerin yarı sentetik epimerleri olan Epipodofilotoksin türevlerinin, DNA topoizomeraz II enzimi üzerinde kuvvetli inhibitör etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Etki mekanizmaları benzer olan etoposid ve teniposid, DNA'da çift zincir kırılmalarına neden olup DNA religasyonunu önleyen bölünebilir kompleksler oluşturmak için topoizomeraz II ile etkileşime girerek DNA'ya hasar verir. Etoposid ve teniposid akciğer kanseri, germ hücreli maligniteler, lösemiler, non-Hodgkin lenfoma, Kaposi sarkomu, yumuşak doku sarkomları ve nöroblastom tedavilerinde endikedir. Ayrıca, Teniposid, kötü prognoza sahip akut lenfositik lösemili pediatrik hastaların tedavisinde de kullanılmaktadır [13].

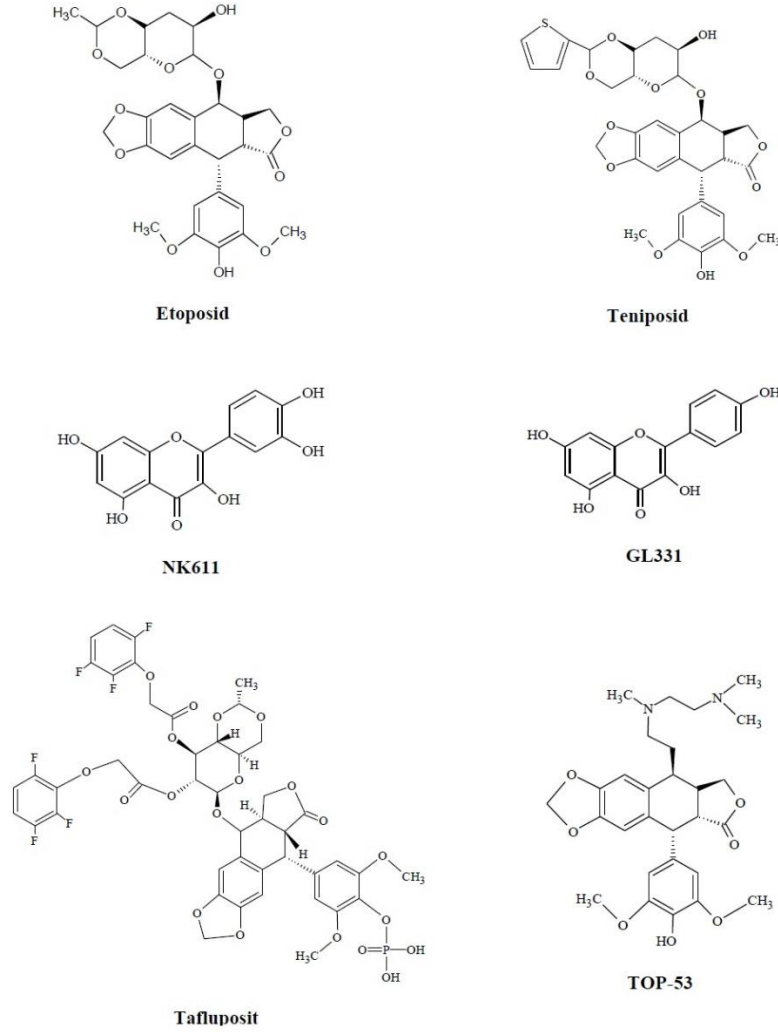
Etoposid ve teniposid dışında NK611, GL331, TOP-53 ve Tafluposit, klinik araştırmaları devam eden ajanlardandır. D-glikoz parçasında bir dimetilamino grubu taşıyan yeni bir podofilotoksin türevi olan NK 611'in hem etopositten hem de tenipositten daha iyi antitümör aktivite gösterdiği belirtilmektedir. GL331, bir anilin grubu için etoposidin glikozid sübstütüsyonuyla geliştirilmiş ve sitotoksisite çalışmalarında etoposite kıyasla 40 kat daha etkili bulunmuştur. TOP-53 ve tafluposit, diğer antikanser etkili etken maddelere kıyasla daha iyi aktiviteye sahip bileşiklerdir [26]. Şekil 2'de epipodofilotoksin türevlerinin kimyasal yapıları gösterilmiştir.

1.2. Akridin Türevleri

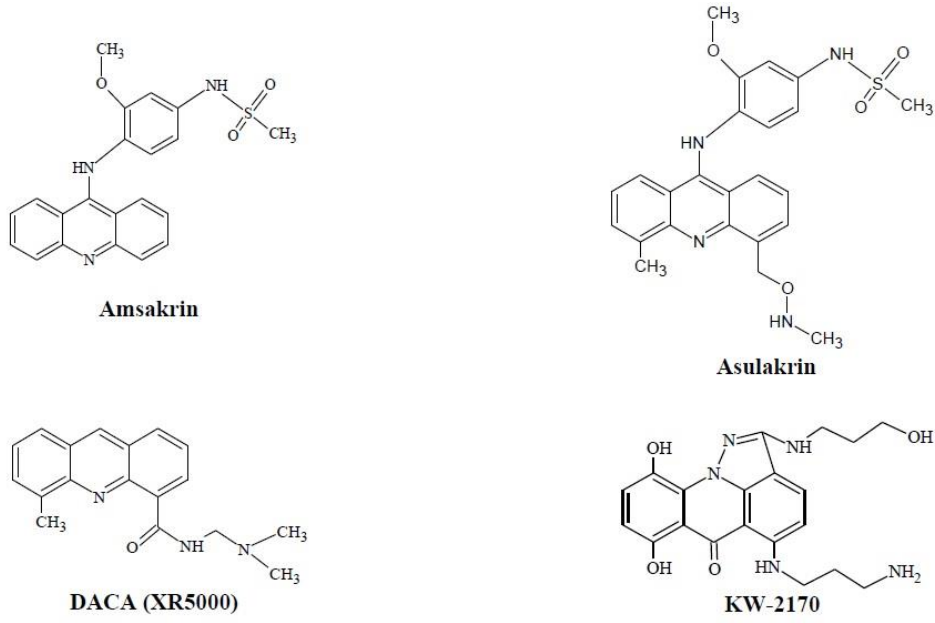
Topoizomeraz II enzimini zehir etkisi oluşturarak inhibe eden diğer bir grup akridin türevi bileşiklerdir. Klinik araştırmaları tamamlanan tek akridin türevi ajan olan amsakrin (mAMSA)'nin temel etki mekanizması, DNA ve topoizomeraz II ile üçlü bir kompleksin oluşması, bölünebilir kompleksin yakalanması ve religasyon adımının engellenmesidir [7]. Amsakrin'in pediatrik ve

erişkin akut lösemilere neden olabilecek hematolojik malignitelerin tedavisinde ve bazı lenfomalarda klinik kullanımı mevcuttur. Ayrıca amsakrin, akut miyeloblastik lösemi ve akut lenfoblastik lösemide önemli derecede etkinliğe sahiptir [27]. Amsakrinin yanı sıra asulakrin, DACA (XR5000) ve KW-2170 gibi ajanların klinik araştırmaları devam etmektedir (Şekil 3).

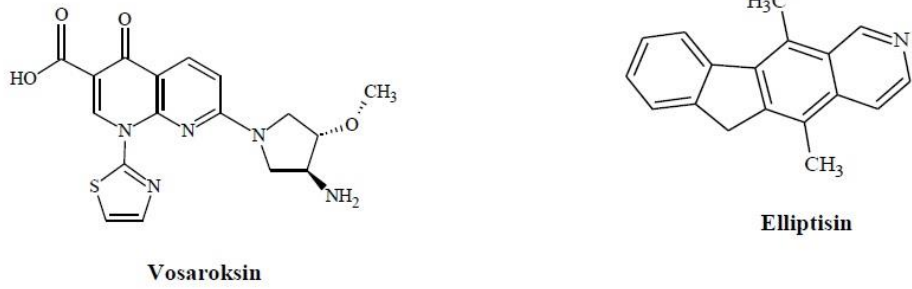
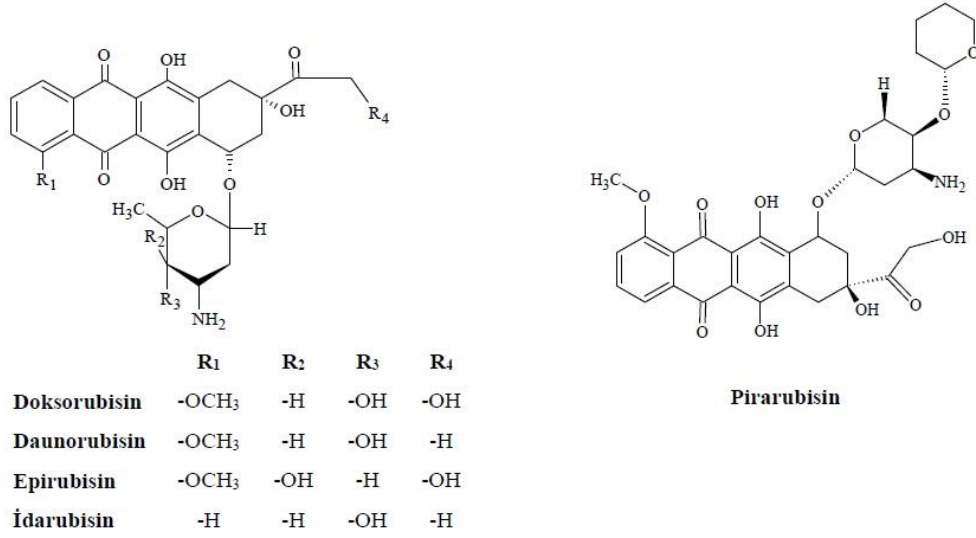
Asulakrin, deneysel olarak kanserli dokular üzerinde geniş bir aktiviteye sahipken klinik antitümör aktivitesi kısıtlı olan bir ajandır [7]. DACA, hem topoizomerez I hem de II'yi inhibe eden bir akridin karboksamid türevi ajandır. P-glikoprotein veya çoklu ilaca dirençli protein aracılığıyla ilaç direnci gösteren ilaçlar da dâhil olmak üzere klinik kullanım öncesi modellerde bu çift inhibisyonun etkinliği, DACA'yı klinik gelişim açısından çalışmalara yön verici bir bileşik haline getirmiştir [28]. Pirazoloakridon yapısındaki KW-2170'nin, prelinik çalışmalarda interkalasyon ile nükleik asitlere bağlanarak DNA ve RNA'yı inhibe eden *in vitro* antineoplastik aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir [7, 29].



Şekil 2. Epipodofilotoksin türevi bileşiklerin kimyasal yapıları



Şekil 3. Akridin türevi bileşiklerin kimyasal yapıları



Şekil 4. Antrasiklin türevi bileşiklerin kimyasal yapıları

1.3. Antrasiklin Türevleri

Memeli hücrelerinde topoizomeraz II α ve II β , sırasıyla kromozom 17 ve 3 üzerinde lokalize olarak bulunur [30]. İnsan topoizomeraz II α ve topoizomeraz II β , esas olarak N-terminal ve merkezi katalitik alanlarda, amino asit sekanslarında neredeyse % 70 homoloji gösterirken, ana sekans sapması C-terminal alanını içerir [31, 32]. Topoizomeraz II α hızla çoğalan hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir ve hücre döngüsünün G2/M fazında bir zirveye ulaşır. Buna karşılık, topoizomeraz II β , tüm dokulardaki pasif hücrelerde eksprese edilir ve hücre döngüsü sırasında ekspresyon düzeyinde anlamlı bir değişiklik göstermez [33]. Antrasiklinler, her iki topoizomeraz II izoformu ile etkileşmektedir. Topoizomeraz II α üzerindeki etki, bu izoformun replikasyon ve hücre proliferasyonu sırasında ana rolü olduğu için antrasiklin türevi bileşiklerin aktivitesinin moleküler temeli olarak kabul edilmektedir [34, 35]. Topoizomeraz II β ise hücre ölüm sürecine katkıda bulunsa da, kardiyotoksisite ve sekonder maligniteler gibi antrasiklinlerin uzun süreli yan etkileri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [36, 37].

Antrasiklinler, kanser kemoterapisinde klinik kullanımı olan ve bazı lösemi, lenfoma ve yumuşak doku karsinomlarına, meme ve akciğer kanserlerine karşı aktivite gösteren bileşiklerdir. Bununla birlikte, doz-kısıtlayıcı kardiyotoksik etkileri ve özellikle gastrointestinal kanalda meydana gelen tümörler gibi çeşitli tümörlere karşı aktivite eksiklikleri, antrasiklin gruplarını etki ve yan etki açısından geliştirilmeye zorunlu kılmıştır [38]. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımı onaylanan antrasiklinler doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisindir [39]. Antrasiklin türevi bileşiklerin kimyasal yapıları Şekil 4'te gösterilmiştir.

Antrasiklinler, DNA'nın tek ya da çift zincirinde kopmalarına neden olarak nükleer helikazların dubleks DNA'yı, tekli DNA zincirlerine ayırma işlevini değiştirirler ve bu bileşiklerin topoizomeraz II'de zehir etkisi oluşturma özelliği ajanın sitotoksik potansiyeli ile korelasyon göstermektedir [39].

Antrasiklin grubu ajanlarda kardiyotoksisite ve çoklu ilaç dirençli gen ile ilişkili ilaç direnci en önemli problemler arasındadır. Yan etkileri azaltmak, çoklu ilaç direncini engellemek ve çeşitli analoglar üretmek amacıyla antrasiklinlerin yapısında değişiklikler yapılarak diğer ajanlar sentezlenmiştir [40]. Doksorubisinin yarı sentetik bir türevi olan ve çoklu ilaç direnci gelişen kanser hücrelerinde, doksorubisine dirençli lenfoblastom hücreleri de dâhil olmak üzere birçok kanser hücresi üzerinde olumlu aktivitesi olan pirarubisinin, doksorubisine göre tümör hücreleri tarafından absorbe edilme hızı yaklaşık 170 kat fazladır [41].

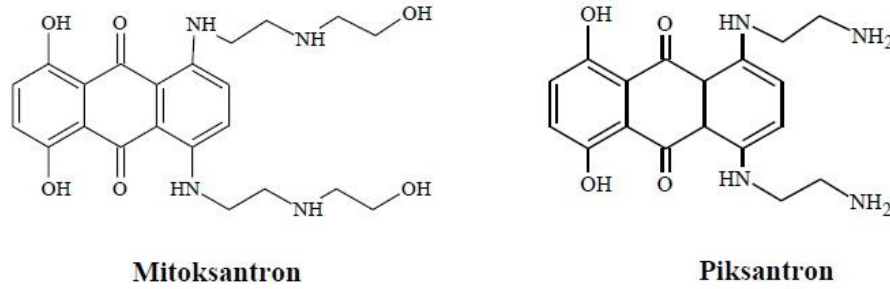
1959'da Goodwin ve arkadaşları tarafından yaprak dökmeyen tropik bir ağaçtan (*Ochrosia elliptica*) izole edilen elliptisinin (11-dimetil-6H-pirido [4,3-b] karbazol) düzlemsel tetrasiklik yapısı birçok çalışmanın konusu olmuştur [42, 43]. Elliptisin yüksek konsantrasyonlarda DNA

interkalasyonu, ilişkili topoizomeraz II enzimini inhibe ederek sitotoksik etkisini gösterir [43, 44]. Elliptisinden hareketle birçok bileşik sentezlenmiş (1, 2, 6 ve 9. konum) ve bu bileşiklerin bazıları topoizomeraz II enzimleri üzerinde güçlü zehir etkisi oluşturmuştur [43].

Bakteriyel olmayan bir kinolon türevidir olan vosaroksin, en yeni topoizomeraz II enzimi üzerinde zehir etkisi oluşturarak enzim inhibisyonu ile aktivitesini gösteren ve tekrarlayıcı/refrakter akut miyeloid lösemi tedavisinde kullanımı araştırılan ajanlardan biridir [42, 45, 46]. Antrasiklinlere benzer şekilde, vosaroksin topoizomeraz II'yi güçlü bir şekilde inhibe eder ve çift zincirli DNA kopmalarını indükler. Yapılan bazı faz II çalışmaları, vosaroksinin tek başına veya sitarabin ile kombinasyon halinde etkinliğini göstermiştir [46]. Vosaroksin stabil bir kinolon çekirdeğe sahip olduğundan diğer topoizomeraz inhibitörlerine göre daha az reaktif hale gelmektedir. Ayrıca hedef dışı organ hasarı ve kardiyotoksisiteye neden olabilen toksik metabolit ve reaktif oksijen türlerinin oluşumu daha az görülmektedir [47].

1.4. Antrasendion Türevleri

Antrasendionlar, antrasiklinler üç düzlemsel halka içermekte ve ayrıca antrasiklinlerin sahip olduğu daunosamin amino şekerinden yoksun bileşikler olarak tanımlanmaktadır [48]. Murdock tarafından 1979'da sentezlenen mitoksantron, bu grupta klinik kullanım için onay almıştır [7, 40]. Mitoksantron, antrasiklinlerin neden olduğu kardiyotoksik etkiye neden olduğu düşünülen kinon tipi serbest radikaller oluşturmadığı için antineoplastik etkisiyle birlikte kardiyotoksik etkiyi azaltmak amacıyla antrasiklinlere alternatif olarak geliştirilmiştir [49]. Mitoksantron, başlıca meme kanseri, lösemi, lenfoma ve prostat kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır [13]. Mitoksantron, refrakter akut miyeloid lösemili hastalarda da kullanılmakta ve tek başına etoposid ile veya kladribin, sitarabin gibi ajanlarla kombine edilmektedir [50]. Mitoksantronun birincil doz sınırlayıcı toksik etkisinin miyelosupresyon olduğu ve antrasiklinlere göre daha az kardiyotoksisite riskine sahip olduğu belirtilmektedir [13]. Piksanton ise tipik olarak antrasiklinlerin kullanımı ile sık görülen kardiyotoksisite riskini azaltarak antineoplastik etki elde etmek amacıyla geliştirilmiş yeni bir aza-antrasendion türevidir. Piksanton, mitoksantron ile karşılaştırıldığında piksantronda bir hidrokinon halkasının çıkarıldığı, aynı halkaya bir azot heteroatomu eklendiği ve etilamino yan zincirleri için dietilamin yan zincirleri süstitüe edildiği görülmektedir. Piksantonun molekül yapısındaki bu farklılıklar mitoksantrona göre daha az kardiyotoksik etkinin görülmesini sağlamaktadır [48]. Şekil 5'te antresendion türevidir bileşiklerin kimyasal yapıları gösterilmektedir.



Şekil 5. Antrasiklin türevi bileşiklerin kimyasal yapıları

2. Topoizomeraz II Katalitik İnhibitörleri

Topoizomeraz II katalitik inhibitörleri, enzimin katalitik fonksiyonunu DNA hasarı oluşturmadan inhibe ederek sitotoksik etki gösteren ajanlardır. DNA yarılmasını önlenmesi (örn. Merbaron), ATP hidrolizinin önlenmesi (örn. Deksrazoksan) ve ATP ile bağlanmak için yarışma (örn. Novobiosin) gibi farklı mekanizmalar üzerinden aktive gösterirler [51]. Şekil 6'da topoizomeraz II katalitik inhibitörlerinin kimyasal yapıları gösterilmektedir.

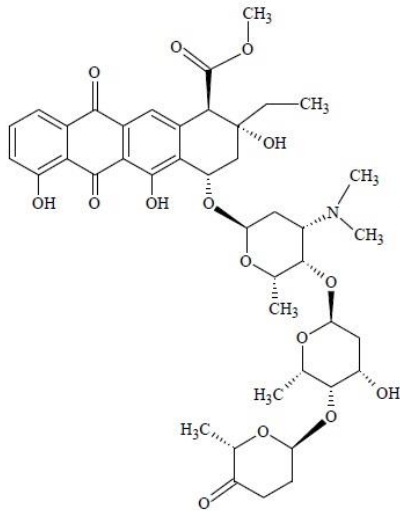
Akut miyelositik lösemi tedavisinde kullanılan aklarubisin, topoizomeraz I ve II enzimlerinin her ikisini de inhibe eder [52]. Çoğu antrasiklin türevi bileşiği topoizomeraz II üzerinde zehir etkisi göstermesine rağmen aklarubisin, topoizomeraz aracılı bölünme düzeylerini arttırmak yerine hem topoizomeraz II aracılı bölünme hem de topoizomeraz II katalitik aktivitesinin güçlü bir inhibitörü olarak etki göstermektedir [7]. Aklarubisin, diğer antrasiklinler gibi DNA interkalatörü olarak kabul edilmektedir. Aklarubisin, kimyasal yapısında bulunan 3 şeker grubu ile DNA'ya bağlanmaktadır. Monosakkarit birimlerinin kısmi veya tam olarak bölünmesi aklarubisinin antiproliferatif aktivitesini, glikozidin DNA'yı bağlama kapasitesi ile ilişkili olarak değişken bir ölçüde azaltmaktadır [53]. Aklarubisin, günümüzde akut miyeloid lösemi tedavisinde sadece Çin ve Japonya'da kullanılmakta ve çeşitli sitotoksik ajanlarla (örn. Sitarabin) kombine edilme çalışmaları devam etmektedir [46].

Bisdioksopiperazin türevleri (ICRF-154, ICRF-159, ICRF-186, ICRF-187 ve ICRF193) interkale edici olmayan ve doğrudan topoizomeraz II enzimine bağlanıp DNA religasyonundan sonra enzimi kilitleyerek etki gösteren ajanlardır. ICRF-154'e metabolize olan ve klinik olarak kullanılan bir ön ilaç olan Sobuzoksan (MST-16), günümüzde lenfomalar ve yetişkin T-hücresi lösemilerinin tedavisinde Japonya'da bir klinik antikanser ajanı olarak kullanılmaktadır. ICRF türevlerinin metal katyonları ile şelat oluşturduğu, antrasiklin toksisitesine ve kardiyomiyopatiye neden olan metal-antrasiklin kompleksleri oluşumu ile sonuçlanan serbest radikal üretimini tersine çevirdiği

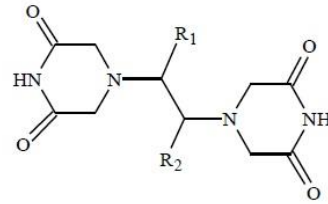
bilinmektedir. ICRF-187 (Deksrazoksan veya ADR-529), doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisitenin azaltılması için klinik olarak kullanılmaktadır. ICRF-193, ICRF-154'ün bir dimetil türevi olup, topoizomeraz II'ye karşı en güçlü bisdioksopiperazin türevidir [52, 54].

Bisdioksopiperazin türevi bileşiklerin aksine bir aminokumarin antibiyotik olan novobiosin topoizomeraz II enzimlerinin ATPaz aktivitesini yarışmalı olarak inhibe eder. Novobiosinin yapısal çalışmalarında kimyasal yapısındaki şeker ve kumarin parçalarının nükleozid bağlanma bölgesi için ATP ile yarıştığı belirtilmektedir [49].

Barbitürik asit analoglarının incelenmesi sırasında keşfedilen tiyobarbitürik asit türevi bir ajan olan Merbarone, topoizomeraz II enziminin DNA ile birleşmesini engellemeden DNA bölünmesini inhibe eder. Bu bileşiğin, DNA topoizomeraz II bölünebilir komplekslerinin indüksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Antikanser aktivitesinin düşüklüğü ve nefrotoksisite gibi sorunlar nedeniyle çalışmaları durdurulmuştur [7, 55].

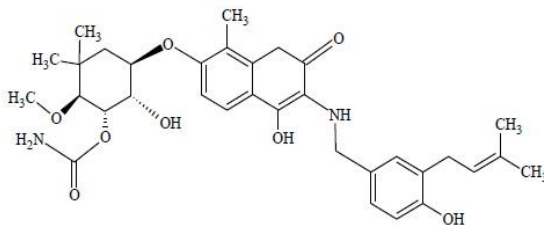


Aklarubisin

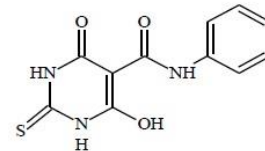


	R ₁	R ₂
ICRF-154	-H	-H
ICRF-159	-H	-CH ₃ (Rasemik)
ICRF-186	-H	-CH ₃ (R)-(-)
ICRF-187	-H	-CH ₃ (S)-(+)
ICRF-193	-CH ₃	-CH ₃ (Mezo)

Bisdioksopiperazin türevleri



Novobiosin



Merbaron

Şekil 6. Topoizomeraz II katalitik inhibitörlerinin kimyasal yapıları

SONUÇ VE TARTIŞMA

Topoizomeraz II enzimi inhibisyonu hedefli kanser kemoterapisi ve bu mekanizmaya uygun, aktivitesi yüksek olup advers etkileri az olan ilaç geliştirme çabaları uzun yıllardır devam eden bir süreçtir. Tedavide kullanılan topoizomeraz II enzim inhibitörlerinin yanında klinik araştırmaları devam etmekte olan birçok yeni ajan bulunmaktadır. Bu derlemede hem kullanımı mevcut hem de klinik çalışmaları devam eden topoizomeraz II enzim inhibitörleri yapısal, farmakolojik ve klinik kullanım açısından değerlendirilmektedir.

Günümüzde klinik kullanımı olan Epipodofiloksin ve antrasiklin türevlerinin kümülatif kardiyotoksisite, tedaviye bağlı ilaç direnci gelişimi ve sekonder maligniteler gibi ilaç ilişkili problemlere neden olduğu literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır. Klinik çalışmaları devam eden ajanların bu problemlerin görülme sıklığını azaltabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bitkisel veya sentetik olarak elde edilen topoizomeraz II inhibitörlerinin kimyasal yapıları üzerinde uygun modifikasyonların yapılması yüksek aktivitede birçok yeni ajanın klinik kullanımını sağlamaktadır. Ayrıca kanser hastalarında sıklıkla görülen ilaç direncinin önüne geçilmesi, hedefe yönelik tedavi ve toksisitelerin azaltılması yeni ajanların keşfiyle azaltılabilecektir. Yeni ajanların kullanımının bireyselleştirilmiş tedavi yöntemleri arasına girmesiyle hastalara en doğru tedavinin sağlanması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Harrington, K. J. (2011). Biology of cancer. *Medicine*, 39(12), 689-692. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.09.015>
2. Wong, S. H., Kwong, T. N., Wu, C. Y., Yu, J. (2019). Clinical applications of gut microbiota in cancer biology. *Seminars in cancer biology*, 55, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.05.003>
3. Prospective Studies Collaboration. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), 1903-1913. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
4. Bilge, D. B., Kantarcı, G. Mutation, Dna Damage, Repair Mechanisms And The Relation Of Cancer. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 35(2), 149-170. https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000056
5. Friedberg, E. C. (2003). DNA damage and repair. *Nature*, 421(6921), 436-440. <https://doi.org/10.1038/nature01408>
6. Doğan, İ., Yar, A. S., Ergin, V., Menevşe, S., Menevşe, A., Ekmekçi, A. (2013). L929

Fibroblast Hücre Hattında Topoizomeraz İnhibisyonunun DNA Onarımı ve Apoptozis Üzerine Etkisi. *Turkish Journal of Biochemistry/Türk Biyokimya Dergisi*, 38(2), 229-237. doi:10.5505/tjb.2013.32032

7. Pommier, Y. (2012). DNA topoisomerases and cancer, Springer, Berlin.
8. Cuya, S. M., Bjornsti, M. A., van Waardenburg, R. C. (2017). DNA topoisomerase-targeting chemotherapeutics: what's new?. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 80 (1), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3334-5>
9. Baker, N. M., Rajan, R., Mondragon, A. (2009). Structural studies of type I topoisomerases. *Nucleic acids research*, 37(3), 693-701. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn1009>
10. Pendleton, M., Lindsey Jr, R. H., Felix, C. A., Grimwade, D., Osheroff, N. (2014). Topoisomerase II and leukemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1310(1), 98-110. <https://doi.org/10.1111/nyas.12358>
11. Bansal, S., Bajaj, P., Pandey, S., Tandon, V. (2017). Topoisomerases: Resistance versus sensitivity, how far we can go?. *Medicinal research reviews*, 37(2), 404-438. <https://doi.org/10.1002/med.21417>
12. Holden, J. A. (2001). DNA Topoisomerases as anticancer drug targets from the laboratory to the clinic. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 1(1), 1-25. <https://doi.org/10.2174/1568011013354859>
13. Hande, K. R. (2008). Topoisomerase II inhibitors. *Update on cancer therapeutics*, 3(1), 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.uct.2008.02.001>
14. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. (2019). Cancer: principles & practice of oncology: primer of the molecular biology of cancer (Vol. 11): Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
15. Speth, P. A. J., Van Hoesel, Q. G. C. M., Haanen, C. (1988). Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. *Clinical pharmacokinetics*, 15(1), 15-31. <https://doi.org/10.2165/00003088-198815010-00002>
16. Rizvi, S. F. A., Tariq, S., Mehdi, M. (2018). Anthracyclines: mechanism of action, classification, pharmacokinetics and future—a mini review. *Int J Biotech Bioeng*, 4(4), 81-85.
17. Albert, J., Verweij, J., Loos, W. J., Sparreboom, A. (2003). Pharmacological effects of formulation vehicles. *Clinical pharmacokinetics*, 42(7), 665-685. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00005>
18. Clark, P. I., Slevin, M. L. (1987). The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clinical pharmacokinetics*, 12(4), 223-252. <https://doi.org/10.2165/00003088-198712040-00001>
19. Donelli, M. G., Zucchetti, M., Munzone, E., D'Incalci, M., Crosignani, A. (1998). Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *European journal of cancer*, 34(1), 33-46. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00340-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00340-7)

20. Veal, G. J., Cole, M., Errington, J., Parry, A., Hale, J., Pearson, A. D., Howe K., Chisholm J, C., Beane C., Brennan B., Waters F., Glaser A., Hemsworth S., McDowell H., Wright Y., Pritchard-Jones K., Pinkerton R., Jenner G., Nicholson J., Elsworth A. M., Boddy A. V. (2005). Pharmacokinetics of dactinomycin in a pediatric patient population: a United Kingdom Children's Cancer Study Group Study. *Clinical cancer research*, 11(16), 5893-5899. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2546>
21. Van Hasselt, J. G. C., Van Calsteren, K., Heyns, L., Han, S., Mhallem Gziri, M., Schellens, J. H. M., Beijnen J. H., Huitema A. D. R., Amant, F. (2014). Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Annals of oncology*, 25(10), 2059-2065. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu140>
22. Crom, W. R., Glynn-Barnhart, A. M., Rodman, J. H., Teresi, M. E., Kavanagh, R. E., Christensen, M. L., Evans, W. E. (1987). Pharmacokinetics of anticancer drugs in children. *Clinical pharmacokinetics*, 12(3), 168-213. <https://doi.org/10.2165/00003088-198712030-00002>
23. Reid, J. M., Pendergrass, T. W., Krailo, M. D., Hammond, G. D., Ames, M. M. (1990). Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid concentrations of idarubicin and idarubicinol in pediatric leukemia patients: a Childrens Cancer Study Group report. *Cancer research*, 50(20), 6525-6528.
24. Robert, J. (1993). Clinical pharmacokinetics of idarubicin. *Clinical pharmacokinetics*, 24(4), 275-288. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324040-00002>
25. Hall, S. W., Friedman, J., Legha, S. S., Benjamin, R. S., Gutterman, J. U., Loo, T. L. (1983). Human pharmacokinetics of a new acridine derivative, 4'-(9-acridinylamino) methanesulfonm-anisidide (NSC 249992). *Cancer research*, 43(7), 3422-3426.
26. Rather, M. (2016). A comprehensive review on the phytochemical and pharmacological aspects of Podophyllum hexandrum: a high value medicinal plant. *Advances in Biomedicine and Pharmacy*, 3(4), 216-226. doi:10.19046/abp.v03i04.06
27. Denny, W. A. (2002). Acridine derivatives as chemotherapeutic agents. *Current Medicinal Chemistry*, 9(18), 1655-1665. <https://doi.org/10.2174/0929867023369277>
28. Dittrich, C., Coudert, B., Paz-Ares, L., Caponigro, F., Salzberg, M., Gamucci, T., Paoletti X., Hermans C., Lacombe D., Fumoleau P., European Organization for Research and Treatment of Cancer--Early Clinical Studies Group/New Drug Development Programme (EORTC-ECSG/NDDP) (2003). Phase II study of XR 5000 (DACA), an inhibitor of topoisomerase I and II, administered as a 120-h infusion in patients with non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer*, 39(3), 330-334. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)00559-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00559-2)
29. De Souza, P. L., North, S., Bolger, G. B., Spiridonidis, H., Lim, R., Khoo, K. S., Fujimori, M. (2010). A phase II trial of weekly iv KW-2170 in advanced castrate-resistant prostate cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 6(4), 292-297. <https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2010.01328.x>
30. Wang, J. C. (2009). A journey in the world of DNA rings and beyond. Annual review of

- biochemistry, 78, 31-54. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.030107.090101>
31. Austin, C. A., Marsh, K. L. (1998). Eukaryotic DNA topoisomerase II beta. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 20(3), 215–226. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199803\)20:3<215::AID-BIES5>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199803)20:3<215::AID-BIES5>3.0.CO;2-Q)
 32. Marinello, J., Delcuratolo, M., Capranico, G. (2018). Anthracyclines as topoisomerase II poisons: from early studies to new perspectives. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3480. <https://doi.org/10.3390/ijms19113480>
 33. Vejpongsa, P., Yeh, E. T. H. (2014). Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 95(1), 45-52. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.201>
 34. Bailly, C. (2012). Contemporary challenges in the design of topoisomerase II inhibitors for cancer chemotherapy. *Chemical reviews*, 112(7), 3611-3640. <https://doi.org/10.1021/cr200325f>
 35. Nitiss, J. L. (2009). Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 9(5), 338-350. <https://doi.org/10.1038/nrc2607>
 36. Cornarotti, M., Tinelli, S., Willmore, E., Zunino, F., Fisher, L. M., Austin, C. A., Capranico, G. (1996). Drug sensitivity and sequence specificity of human recombinant DNA topoisomerases I α (p170) and I β (p180). *Molecular Pharmacology*, 50(6), 1463-1471.
 37. Errington, F., Willmore, E., Tilby, M. J., Li, L., Li, G., Li, W., Baguley B. C., Austin, C. A. (1999). Murine transgenic cells lacking DNA topoisomerase II β are resistant to acridines and mitoxantrone: analysis of cytotoxicity and cleavable complex formation. *Molecular pharmacology*, 56(6), 1309-1316. <https://doi.org/10.1124/mol.56.6.1309>
 38. Hoffmann, D., Berscheid, H. G., Boettger, D., Hermentin, P., Sedlacek, H. H., Kraemer, H. P. (1990). Structure-activity relationship of anthracyclines in vitro. *Journal of medicinal chemistry*, 33(1), 166-171. <https://doi.org/10.1021/jm00163a028>
 39. Bkhaitan, M. M., Mirza, A. Z., Shamshad, H., Ali, H. I. (2017). Identification of potent virtual leads and ADME prediction of isoxazolidine podophyllotoxin derivatives as topoisomerase II and tubulin inhibitors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 73, 74-93. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.01.015>
 40. Zhu, L., Cao, X., Chen, W., Zhang, G., Sun, D., Wang, P. G. (2005). Syntheses and biological activities of daunorubicin analogs with uncommon sugars. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(23), 6381-6387. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.06.053>
 41. Zheng, S., Zhou, S., Qiao, G., Yang, Q., Zhang, Z., Lin, F., Min D., Tang L., Li H., Sun Y., Zhao H., Shen Z., Yao Y. (2015). Pirarubicin-based chemotherapy displayed better clinical outcomes and lower toxicity than did doxorubicin-based chemotherapy in the treatment of non-metastatic extremity osteosarcoma. *American journal of cancer research*, 5(1), 411-422.
 42. Murphy, M. B., Mercer, S. L., Deweese, J. E. (2017). Chapter Five Inhibitors and Poisons of

- Mammalian Type II Topoisomerases. In: Fishbein J.C., Heilman J. M. (Eds.), *Advances in Molecular Toxicology* (Vol. 11, pp. 203-240), Elsevier.
43. Miller, C. M., O'Sullivan, E. C., McCarthy, F. O. (2019). Novel 11-substituted ellipticines as potent anticancer agents with divergent activity against cancer cells. *Pharmaceuticals*, 12(2), 90. <https://doi.org/10.3390/ph12020090>
 44. Vann, K. R., Ergün, Y., Zencir, S., Oncuoglu, S., Osheroff, N., Topcu, Z. (2016). Inhibition of human DNA topoisomerase II α by two novel ellipticine derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(7), 1809-1812. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.034>
 45. Jamieson, G. C., Fox, J. A., Poi, M., Strickland, S. A. (2016). Molecular and pharmacologic properties of the anticancer quinolone derivative vosaroxin: A new therapeutic agent for acute myeloid leukemia. *Drugs*, 76(13), 1245-1255. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0614-z>
 46. Economides, M. P., McCue, D., Borthakur, G., Pemmaraju, N. (2019). Topoisomerase II inhibitors in AML: past, present, and future. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 20(13), 1637-1644. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1621292>
 47. Hevener, K., Verstak, T. A., Lutat, K. E., Riggsbee, D. L., Mooney, J. W. (2018). Recent developments in topoisomerase-targeted cancer chemotherapy. *Acta pharmaceutica sinica B*, 8(6), 844-861. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.07.008>
 48. Barrenetxea Lekue, C., Grasso Cicala, S., Leppä, S., Stauffer Larsen, T., Herráez Rodríguez, S., Alonso Caballero, C., Jørgensen, J. M., Toldbod, H., Leal Martínez, I., D'Amore, F. (2019). Pixantrone beyond monotherapy: a review. *Annals of hematology*, 98(9), 2025-2033. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03749-0>
 49. Delgado, J. L., Hsieh, C. M., Chan, N. L., Hiasa, H. (2018). Topoisomerases as anticancer targets. *Biochemical Journal*, 475(2), 373-398. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160583>
 50. Mir, O., Dahut, W., Goldwasser, F., Heery, C. (2012). Topoisomerase II Inhibitors: Current Use and Prospects. In Y. Pommier (Ed.), *DNA Topoisomerases and Cancer* (pp. 279-307). New York, NY: Springer New York.
 51. Skok, Z., Zidar, N., Kikelj, D., Ilaš, J. (2019). Dual inhibitors of human DNA topoisomerase II and other cancer-related targets. *Journal of medicinal chemistry*, <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00726>
 52. Larsen, A. K., Escargueil, A. E., Skladanowski, A. (2003). Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. *Pharmacology & therapeutics*, 99(2), 167-181. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00058-5](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00058-5)
 53. Cresteil, T. (2017). Aclarubicin. In Reference Module in Biomedical Sciences: Elsevier.
 54. Swift, L. P., Cutts, S. M., Nudelman, A., Levovich, I., Rephaeli, A., Phillips, D. R. (2008). The cardio-protecting agent and topoisomerase II catalytic inhibitor sobuzoxane enhances doxorubicin-DNA adduct mediated cytotoxicity. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 61(5), 739-749. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0528-2>

55. Ortega, J. A., Riccardi, L., Minniti, E., Borgogno, M., Arencibia, J. M., Greco, M. L., Minarini A. Sissi C., De Vivo, M. (2018). Pharmacophore hybridization to discover novel Topoisomerase II poisons with promising antiproliferative activity. *Journal of medicinal chemistry*, 61(3), 1375-1379. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01388>