

Kamptotesin

Merve KURTAN, Sezin KURTOĞLU, Gülay MELİKOĞLU

ÖZET

Monoterpen indol alkaloid olan kamptotesin ilk olarak 1957'de Çin'de bulunan *Camptotheca acuminata* Decaisne türünden elde edilmiştir. Kamptotesin sadece *C. acuminata* (Nyssaceae) bitkisinde değil Icacinaceae, Rubiaceae, Loganiaceae ve Apocynaceae gibi çeşitli familyalara ait başka bitkilerde de bulunmuştur. Bu çalışma, kamptotesin ve kamptotesin türevlerinin bitkiler alemindeki dağılımı ile ilgili ayrıntılı bir değerlendirme sağlamaktadır. Antitümör alkaloid olarak bilinen kamptotesin DNA topoizomeraz I enzimini inhibe etme özelliğine sahiptir. Kamptotesinin suda zayıf çözünürlüğü nedeniyle, klinik denemeler suda çözünen sodyum tuzunun kullanılması ile başlamıştır. Ciddi

yan etkiler ve düşük verim nedeniyle klinik denemeler kesilmiştir. Bu çalışmada, kamptotesinin fiziksel ve kimyasal özellikleri, etki mekanizması, biyolojik aktivitesi ve biyosentezi incelenmiştir. Çeşitli seviyelerde çözünürlük artışı, lakton stabilitesi ve biyoyararlanım gösteren bir dizi kamptotesin türevi geliştirilmiştir. İki yarı sentetik kamptotesin türevi antitümör ajan olarak klinikte kullanılmak üzere onaylıdır ve birçok türevi klinik çalışmalar aşamasındadır. Bu derlemede, yeni ve önemli birçok kamptotesin analogunun sistematik olarak değerlendirilmesi yapılmakta ve yapı-aktivite profilleri incelenmektedir.

Anahtar kelimeler: Kamptotesin, *Camptotheca acuminata*, antitümör

1. GİRİŞ

Güçlü antikanser etkili monoterpen indol alkaloid olan kamptotesin (NSC 94600), ilk olarak 1957 yılında Monroe E. Wall tarafından *Camptotheca acuminata* Decaisne bitkisinden elde edilmiştir.

Camptotheca acuminata bitkisi dışında kamptotesin ve türevlerini taşıyan diğer bitkiler: *Camptotheca yunnanensis* Dode, *C. lowreyana* Li, *Nothapodytes foetida* (Wight) Sleumer, *Ervatamia heyneana* (Wall) T. Cooke, *Mostuea brunonis* Didr., *Ophiorrhiza pumila* Champ., *Ophiorrhiza mungos* Linn., *Ophiorrhiza rugosa* Wall., *Merrilliodendron megacarpum* (Hemsl.) Sleumer, *Pyrenacantha klaineana* Pierre ex Exell & Mendoca olarak sıralanabilir.

Monroe E. Wall ve Mansukh C. Wani tarafından kamptotesinin kimyasal yapısının aydınlatılmasından sonra prelinik gelişmeler ve daha sonra klinik gelişmeler başlamıştır. Ancak kamptotesinin suda az çözünürlüğü, düşük verimi ve yüksek toksisitesi sebebiyle araştırmalara ara verilmiştir.

DNA Topoizomeraz I enzimi üzerine olan mekanizmasının belirlenmesiyle kamptotesin üzerine olan ilgi artmış ve yarı sentetik türevleri sentezlenmeye başlamıştır.

Kamptotesinin zayıf çözünürlüğü ve fizyolojik koşullar altında hidrolizi klinikte kullanımını engellemektedir. Yüksek çözünürlükte, stabil lakton forma sahip, değişen düzeylerde biyoyararlanım gösteren çeşitli kamptotesin analogları sentezlenmiştir.

Merve Kurtan

Acıbadem Fulya Hastanesi Eczanesi, 34349-Fulya, Beşiktaş, İstanbul

Sezin Kurtoğlu, Gülay Melikoğlu

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 34116-Beyazıt, İstanbul

İletişim:

Gülay Melikoğlu

E-posta: gulaymelikoglu@hotmail.com

Tel: 0212 440 00 00/ 13413

Fax: 0212 440 02 52

Kamptotesinin yarı sentetik türevleri topotekan ve irinotekan ovaryum, kolorektal ve küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılmak üzere onaylanmıştır ve kamptotesinin birçok türevi üzerine klinik çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmada kamptotesinin tarihsel sürecine, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin yanında etki mekanizmasına ve biyosentezine yer verilmiştir. Kamptotesin ve türevlerinin bitkiler alemindeki dağılımı saptanmıştır. Kamptotesinden hareketle sentezlenen analogların yapısı ve etkinliği incelenmiştir. Ayrıca, incelenen kamptotesin analogları ile ilgili *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara yer verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihsel Süreç

Dr. Monroe E. Wall 1941'de "U.S. Department of Agriculture (USDA)" bölümündeki Eastern Regional Research Laboratory'de çalışmaya başlamış ve burada bitkiler üzerine yaptığı çalışmalarla önemli başarılar elde etmiştir. 1957'de National Cancer Institute (NCI) bitki ekstrelerinden elde edilen antikanser etkili bileşikler test edebilmek için bir program başlatmıştır. Dr. Wall tarafından gönderilen bin bitki ekstresinden sadece *Camptotheca acuminata* ekstresi güçlü antikanser etki göstermiştir. USDA antikanser araştırmalarını desteklemeyince Dr. Wall "Research Triangle Institute" e geçmiş ve orada Natural Products Laboratory'yi kurmuştur [1].

Dr. Mansukh Wani 1962'de Dr. Wall'un araştırma grubuna katılmıştır. Dr. Wani ve araştırma grubu tarafından kamptotesinin çok sayıda örneği üzerinde çalışılmış ve 1965'de kamptotesin saf olarak izole edilmiştir. 1966'da kamptotesinin yapısı "American Chemical Society"e rapor edilmiştir [1].

1966-1969 yılları arasında prelinik çalışmalar başlamıştır. Kamptotesinin suda zayıf çözünürlüğü kullanımını kısıtlamıştır. 1970'de kamptotesinin sodyum tuzu ile başlatılan klinik denemeler etkinliğin düşük olması ve kanamalı sistit ve miyelotoksisite nedeniyle 1974'de durdurulmuş ve çalışmalara ara verilmiştir [1].

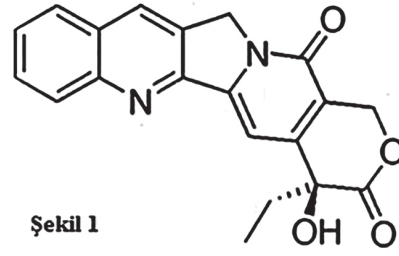
1985'de DNA Topoizomerez I enzimi üzerine olan eşsiz etki mekanizmasının belirlenmesiyle kamptotesin yeniden ilgi toplamıştır. Suda çözünür, güçlü analogların sentezine başlanmıştır. İlk yarı sentetik türevi İrinotekan (CPT-11) 1994'de Japonya'da klinikte kullanım için onaylanmıştır. Daha sonra 1996'da Topotekan ve İrinotekan Amerika'da klinikte kullanım için onaylanmıştır [1].

2.2. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Kamptotesinin molekül formülü C₂₀H₁₆N₂O₄, molekül ağırlığı 348,36'dır [3].

Açık sarı kristal görünümündedir. Saflığı %98-99 oranındadır. 1 mg/ml DMSO çözeltisinde açık sarı solüsyonu elde edilir. +4°C'de, nem ve ışıktan uzak muhafaza edilmelidir [3].

Kamptotesin pentasiklik halka sistemine sahiptir. İndol halkası kinolin halkası ile uzamış olan bir 'monoterpen indol alkaloididir. İndol halkası lakton halkası ile birleşmiştir. İndol ve kinolin halkaları aktivite için, lakton halkası topoizomerez I enzimine bağlanmak için gereklidir. Lakton halkasının kaldırılması ve hidroliz ile aktivitenin kaybolduğu belirlenmiştir [2].

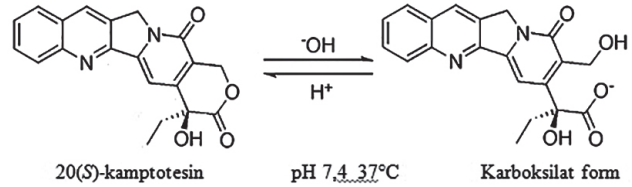


Şekil 1

Şekil 1. Kamptotesin [3]

Kamptotesin optikçe aktiftir, C-20 kiral merkezdir. 20-S ve 20-R olmak üzere iki farklı enantiyomerik forma sahiptir. 20-R kamptotesin inaktiftir. S konfigürasyonu gösteren formu 20-S kamptotesin olarak adlandırılır ve güçlü antitümöral etki göstermektedir [4].

Asidik koşullar altında aktif lakton form baskındır. Nötral ve alkali pH'da hidroliz ile inaktif karboksilat form oluşmaktadır. Fizyolojik pH'da (7,4) lakton halkası geri dönüşümlü olarak açılır, denge karboksilat form lehinedir. Karboksilat formunun hücreler tarafından penetrasyonu düşüktür ve fizyolojik pH'da %98 oranında insan serum albuminine (HSA) bağlanmaktadır. Lakton halkasının açılması ile aktivite kaybolmakta ve yüksek toksik etki görülmektedir [5].



Şekil 2. Kamptotesin'in lakton ve açık karboksilat formu [5]

Kamptotesin bileşiği oldukça sitotoksik bir bileşiktir. Klinik denemeler sırasında ciddi düzeyde toksik etki, kanamalı sistit ve miyelotoksisite klinik denemelerin durdurulmasına sebep olmuştur. Ürolojik toksisitenin asidik ortamda aktif lakton form konsantrasyonunun artması sonucu lokal biyoyararlanımın ve sitotoksitenin artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir [5].

2.3. Etki Mekanizması

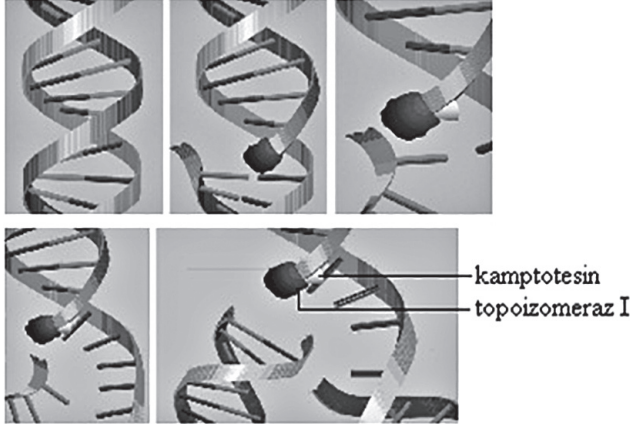
Kamptotesin, antikanser etkisini DNA Topoizomerez I enzimi üzerine etki ederek göstermektedir. 'Topoizomerez I inhibitörü' olarak adlandırılır. S-faz üzerinde spesifik etkili olduğu bilinmektedir [6].

Topoizomerezlar, DNA topolojisini kontrol eden, DNA replikasyonu, onarımı ve transkripsiyonunda aktif rol oynayan önemli enzimlerdir. Süper spiral oluşumunu enzimatik olarak yürütürler. Fosfodiester bağlarını koparır ve replikasyon devamında yeniden zincire bağlarlar. DNA molekülünde döngü sayısı bir veya iki kolda fosfodiester bağlarının kırılması ile değişir. Topoizomerezlar DNA'nın uzaydaki üç boyutlu şeklini değiştirdiği için DNA Topoizomerezlar olarak adlandırılmaktadır [7].

Topoizomerez I DNA'da süper spiral yapının meydana gelmesini sağlayan kuvveti replikasyon sırasında ortadan kaldırarak tek zincirin kırılmasını sağlar. Kırılmış olan zincirin sonuna enzim kovalent olarak bağlanır ve enzim-DNA kompleksi

meydana gelir. Kırık zincir diğer zincir etrafında dönerek gerilim kuvvetini azaltır ve komşu zinciri atlayıp yeniden birleşir [6].

Kamptotesin, DNA-Topoizomeraz enzim kompleksinin ayrılmasını engeller ve replikasyon devam edemez. Zincirin kırılmasına neden olur. Diğer zincirin de DNA polimeraz tarafından kırılması ile hücre hasarı sonucu hücre ölümüne neden olmaktadır [7].



Şekil 3. DNA-Topoizomeraz I etkileşimi ve kamptotesinin etki mekanizması [8]

2.4. Kamptotesinin Diğer Etkileri

Kamptotesinin antitümör etki dışında antiviral, antiprotozoal, antimalaryal etkiye sahip olduğu bilinmektedir [9].

Adenovirüs, papovavirüs, herpesvirüs ve parvovirüsler için güçlü bir replikasyon ve transkripsiyon inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Kamptotesin viral fonksiyonların başlatılması ve tamamlanması için gerekli olan konak hücre enzimi topoizomeraz I'in inhibisyonu ile viral fonksiyonları inhibe etmektedir. Kamptotesin türevlerinin güçlü antiviral ilaçlar olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [9].

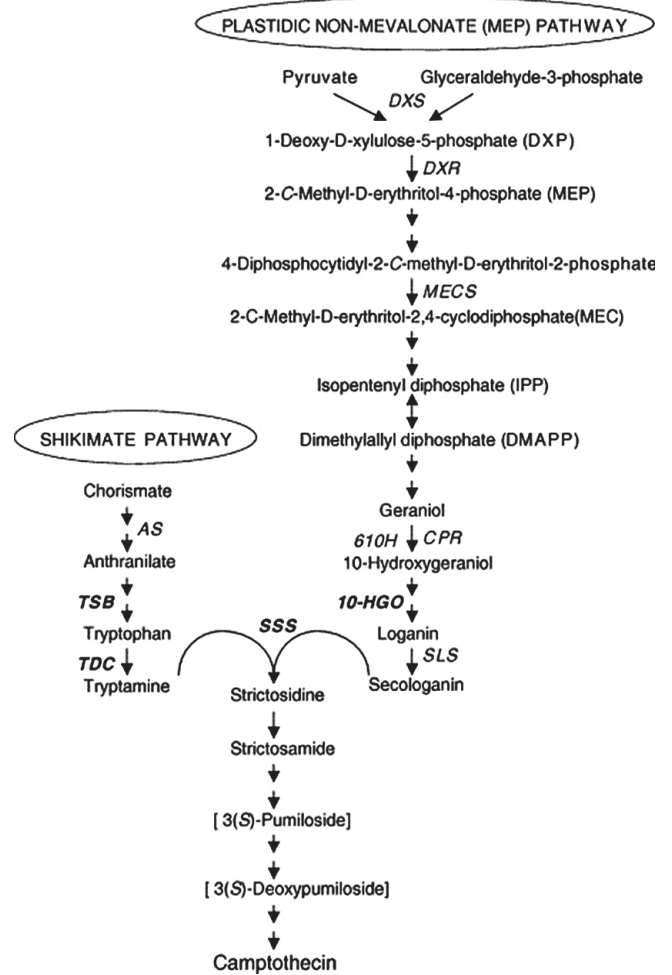
Kamptotesin HIV-1 ile enfekte olmuş hücreler üzerinde enfeksiyonu engelleyerek veya önemli ölçüde azaltarak antiretroviral etki göstermiştir [10].

Patojenik protozoalardan uyku hastalığına sebep olan *Trypanosoma brucei*, Chagas hastalığına sebep olan *Trypanosoma cruzi* ve leishmaniasise sebep olan *Leishmania donovani* üzerinde antiparazitik etki göstermektedir. Bu aktiviteyi topoizomeraz I enzim inhibisyonu sağlamaktadır [11].

Kamptotesin *Plasmodium falciparum* parazitinin neden olduğu malarya hastalığında topoizomeraz I enzim inhibisyonu yoluyla nükleik asit sentezini inhibe ederek antimalaryal etki göstermektedir [12].

2.5. Biyosentezi

Kamptotesinin biyosentezi çözülmeye çalışılırken bitki hücre kültürleri üzerinde yapılan çalışmalar sırasında hücre kültürlerinde düşük miktarda kamptotesin üretildiği görülmüştür. Kamptotesinin biyosentez ve birikiminin, diğer birçok alkaloid örneğinde olduğu gibi hücresel gelişimin ve çevresel faktörlerin sıkı kontrolü altında olduğu anlaşılmıştır [9].



Şekil 4. Kamptotesinin biyosentez yolu [9]

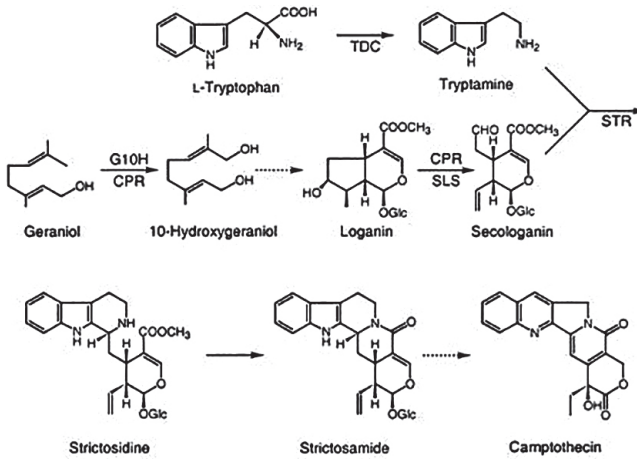
AS: antranilat sentaz; TSB: triptofan sentazın β-alt birimi; TDC: triptofan dekarboksilaz; SSS: striktosidin sentaz; 10-HGO: 10-hidroksigeraniol oksidoredüktaz; DXS: 1-deoksi-D-xylulose-5-fosfat sentaz; DXR: 1-deoksi-D-xylulose-5-fosfat redüktoisomeraz; MECS: 2-C-metil-D-eritritol-2,4-siklodifosfat sentaz; G10H: geraniol-10-hidroksilaz; SLS: sekologanin sentaz.

Monoterpenoid indol alkaloidler ortak olarak striktosidinden türemektedirler. Striktosidin, indol triptamin ve terpenoid sekologaninin striktosidin sentaz enzimi tarafından kondensasyon reaksiyonu ile oluşmaktadır. Striktosidin daha sonra striktosamide dönüşmektedir. Bu bileşik kamptotesinin öncüsüdür. Striktosamiden kamptotesin oluşumu sırasında oluşan ara ürünlerin ne olduğu kesin olarak belirlenmemiştir. Bu sırada 3 adet transformasyon olduğu düşünülmektedir:

1. B ve C halkalarının oksidasyon-resiklizasyonu
2. D halkasının oksidasyonu ve C-21 glikoz molekülünün çıkartılması
3. E halkasının oksidasyonu [9].

Ophiorrhiza pumila türünden elde edilen 3(S)-pumilozid, 3(S) ve 3(R)-deoksipumilozid bileşiklerinin kamptotesinin öncüsü olduğu düşünülmektedir [9].

Triptofan biyosentezi korismatin antranilat sentaz ile antranilata dönüşmesiyle başlamaktadır. Ara maddeler 5-fosforibosilantranilat ve indol gliserol fosfatın üretiminden sonra, triptofan sentazın α -alt birimi (TSA) indol üretmekte ve triptofan sentazın β -alt birimi (TSB) tarafından serin ile kondense olup final ürün oluşmaktadır. Daha sonra triptofan dekarboksilaz (TDC) ile triptamine dönüşmektedir. Terpenoid öncüsü isopentil difosfat (IPP) biyosentezinin mevalonat (MVA) yoluyla gerçekleştiği 1950'lerden beri biliniyordu ve tek yol olduğu düşünülüyordu. Son zamanlarda 2C-metil-D-eritritol-4-fosfat (MEP) yoluyla terpenoid oluşumuyla ilgili olduğu bilinmektedir. Bu yolak üzerinden pirüvat ve gliseraldehit-3-fosfatın 1-deoksi-D-xylulose-5-fosfat sentaz (DXS) tarafından kondensasyonu ile oluşan 1-deoksi-D-xylulose-5-fosfat (DXP)'dan IPP oluşmaktadır. Kamptotesinin sekologanin bölümü 2C-metil-D-eritritol-4-fosfat (MEP) yoluyla ile triptofandan gelen kinolin iskeleti ise şikimat yoluyla ile oluşmaktadır [9].



Şekil 5. Kamptotesinin biyosentezi [13].

2.6. Kamptotesin Kaynağı Bitkiler

2.6.1. *Camptotheca acuminata* Decaisne

'Xi Shu', 'Tree of Joy', 'Happy Tree' [9,14].

Familiya: Nyssaceae (Cornaceae)



Şekil 6. *Camptotheca acuminata* Decaisne [15].

Yayılışı: Çin ve Tibet'te doğal olarak yetişmektedir. Amerika'da kültürü yapılmaktadır. Hindistan ve birçok güney Asya ülkesinde yetiştirildiği bilinmektedir [9,16].

Kullanılan Kısımları: Yaprak, meyve, gövde, kök ve tohumlar [9].

Kimyasal Bileşimi: Kamptotesin, hidrokamptotesin, metoksikamptotesin ve flavonoidler (trifolin ve hiperozit) içerdiği bilinmektedir [17,18].

C. acuminata yaprak, meyve, kök ve gövde kabuklarından yeni bir kamptotesin türeviden olan 10-metoksi-20-O-asetilkamptotesin, bir alkaloid olan 20-O- β -glukopiranozil-18-hidroksikamptotesin ve ellajik asit türeviden olan 3,4-metilendioksi-3'-O-metil-5'-hidroksiellajikasit izole edildiği bildirilmiştir [19].

C. acuminata bitkisinin tohumlarından yeni bir indol alkaloid 19-O-metilangustolin izole edilmiş ve bu alkaloidin P-388 test sisteminde sitotoksik etkili olduğu görülmüştür [20].

C. acuminata Decaisne türünden başka diğer *Camptotheca* türlerinde ve varyetelerinde de kamptotesin bulunduğu belirlenmiştir:

C. yunnanensis

C. lowreyana

C. acuminata var. *tenuifolia*

C. lowreyana var. *lowreyana*

C. acuminata var. *acuminata* [21].

Camptotheca türleri üzerinde yapılan bir çalışmada en düşük oranda kamptotesin *C. acuminata* var. *acuminata* türünde tespit edilmiştir. En yüksek oranda kamptotesin içeriği ise *C. lowreyana* türünde belirlenmiştir [21].

C. acuminata türünün bütün kısımlarında kamptotesin oranı kuru ağırlıkta %0,004 - %0,4 olarak belirlenmiştir [21].

C. acuminata türünde genç yapraklar en yüksek oranda kamptotesin içermektedir. Genç yaprakların kamptotesin içeriğinin (kuru ağırlıkta $\sim 4-5 \text{ mg.g}^{-1}$) tohumlardan yaklaşık %50, kabuklardan ise %250 fazla olduğu gösterilmiştir [9].

Olgun bitkide en yüksek oranda kamptotesin meyvelerde bulunmaktadır. Çin'de kamptotesin ekstraksiyonunda genelde meyveler kullanılmaktadır. Kamptotesinin aktivitesi daha aydınlatılmadan önce Çin'de yıllarca cilt kanserinde genç yapraklar kullanılmıştır [21].

C. acuminata türünün farklı kısımlarından ekstre edilerek ilaç yapımında gerekli miktar karşılanmaktadır. *C. acuminata* 1997 yılından beri Çin'de tehlike altında olan türler arasında bulunmaktadır. Bitki subtropikal iklimde yetiştiğinden dolayı kültürü de sınırlıdır ve istenilen verimde bir meyvenin yetişmesi yaklaşık 10 yıl sürmektedir. Kamptotesin ihtiyacı keşfedilen farklı *Camptotheca* türleri, kamptotesin taşıyan diğer bitkiler ve kültür ortamında yetiştirilen bitkiler ile karşılanmaya çalışılmaktadır [18].

2.6.2. *Nothapodytes foetida* (Wight) Sleumer

Syn: *Mappia foetida* (Miers.), *Nothapodytes nimmoniana* (J. Graham) Mabb. 'Kalgur' [22].

Familiya: Icacinaceae



Şekil 7. *Nothapodytes foetida* (Wight) Sleumer [23].

Yayılışı: Hindistan'ın batı kıyılarında, Batı Ghats'da, Konkan'dan, Kuzey Kanara, Niligiris, Anamalis, Pullneys Tepeleri'ne kadar uzanan bölgelerde doğal olarak yetişmektedir [22].

Kullanılan Kısımları: Kabuk, kök, gövde, tohum ve yapraklar [24].

Kimyasal Bileşimi: Kamptotesin (%0,06 - %0,1) ve 9-metoksikamptotesin (% 0,001 – 0,02) taşıdığı belirlenmiştir. En yüksek oranda alkaloid kabuklarda bulunmuştur: Kamptotesin (%0,27) ve 9-metoksikamptotesin (%0,11). Bunu sırasıyla kök, gövde ve yapraklar izlemektedir [24].

N. foetida bitkisinin tohumlarından iki yeni alkaloid 9-metoksi-18,19-dehidrokamptotesin ve 5-hidroksimappisin-20-O-β-glikopiranozid ve bilinen bileşiklerden kamptotesin, 9-metoksikamptotesin, 5-hidroksikamptotesin, 5-hidroksi-9-metoksikamptotesin, diosmetin, apigenin, apigenin-7-O-glukopiranozid, rosin (sinnamil-O-β-D-glukopiranozid), amarantolidozid IV izole edildiği bildirilmiştir [25].

N. foetida türünden nothapoditin A ve nothapoditin B izole edilmiştir. Nothapoditin B (mappisin keton), doğal alkaloid mappisinin oksitlenmiş türevidir ve kamptotesinin E halka dekarboksile türevidir. İki bileşik de insan KB (nazofarenks karsinomu) hücrelerinde sitotoksik etki göstermiştir. Topoizomerez I üzerine etkilidir ve antitümör aktivite göstermektedir. Nothapoditin B'nin selektif olarak herpes simplex virüs-1 (HSV-1), HSV-2 ve human sitomegalovirüs (HCMV) üzerinde antiviral etkili olduğu görülmüştür. Nothapoditin B sadece *N. foetida* türünden düşük miktarda elde edilebilmektedir. Kamptotesinin degradasyonu ve diğer sentetik yollar ile elde edilmesi üzerine çalışılmaktadır [26,27].

Kamptotesinin *N. foetida* türünden başka çeşitli Japon *Nothapodytes* türlerinde de bulunduğu bildirilmiştir:

N. collina

N. obscura

N. obtusifolia

N. tomentosa

N. piltosporsides [22].

Nothapodytes türlerinin köklerinde kamptotesin bol değildir. Üstelik kamptotesin elde edebilmek için 50-75 yaş arasındaki ağaçların kökleri kullanılmaktadır. Sentetik yoldan kamptotesin elde edildiği rapor edilmiştir ancak verim düşüktür ve ticari olarak yetersizdir. Talebi karşılayacak kaynakların yetersiz olması sebebiyle alternatif kaynaklar bulmak gerekmektedir [22].

N. foetida türünün iç kabuğundan kamptotesin üreten endofitik mantar izolasyonunun yapıldığı bildirilmiştir. *Phycomyces* familyasına ait mantarın sıvı agar içerisinde, uygun fermentasyon koşullarında büyüdüğünde kamptotesin ürettiği görülmüştür. Endofitik mantar izolasyonu şu şekilde yapılmıştır: Tam olarak olgunlaşmış *N. foetida* bitkisinin gövdesinden küçük parçalar çıkarılmış ve %95 etanol ile dezenfekte edilip sıvı agara yerleştirilmiştir. Mantar büyümeye başlayana kadar 28 +/- 2°C'de inkübe edilmiştir. Oluşan mantar hiflerinin ip uçları agardan çıkarılmış ve sabouraud agar üzerine yerleştirilmiştir. (SBA: %4 dekstroz, %1 pepton, %2 agar içerir) Saf kültür bu şekilde elde edilmiştir. Liyofilizasyon ve -70°C'de dondurarak saklanmıştır. Kamptotesin kromatografik ve spektroskopik yöntemlerle tespit edilmiştir. Fungal CPT aktivitesi standart CPT ile karşılaştırılmış ve in vitro sitotoksikite testinde akciğer, karaciğer ve ovaryum kanserine karşı benzer sonuçlar elde edilmiştir. Gelecekte kamptotesin üreten bir organizmanın izolasyonu ve fermentasyonu yapılabilirse, kamptotesin üretimi için kolay ulaşılabılır bir kaynak olacağı gibi, bu şekilde ekonomik sürecin gelişmesine de katkı sağlanabilir [22].

2.6.3. *Ervatamia heyneana* (Wall) T. Cooke

Syn: *Tabernaemontana heyneana*

'Maddarasa' [28].

Familiya: Apocynaceae



Şekil 8. *Ervatamia heyneana* (Wall) T. Cooke [29].

Yayılışı: Konkan, Kuzey Kanara, Batı Ghat Ormanları, Malabar, Travancor [30].

Kullanılan Kısımları: Lateks, kök, kök kabukları, gövde kabukları, tohum, meyve ve yapraklar [30].

Kimyasal Bileşimi: %0,00013 oranında kamptotesin ve %0,00004 9-metoksikamptotesin taşıdığı belirlenmiştir [24].

Gövde ve köklerinden elde edilen alkollü sulu ekstre *in vivo* koşullar altında P-388 lenfositik lösemi ve hücre kültüründe nazofarenks karsinomu üzerinde etki göstermiştir. Ekstrede birçok aktif alkaloid tespit edilmiş ancak asıl etkili bileşiğin kamptotesin ve 9-metoksikamptotesin olduğu belirlenmiştir [31].

E. heyneana türünün meyvelerinden üç farklı triterpenoid izole edilmiştir: α-amyrin, tabernol A, tabernol B [32].

E. heyneana bitkisinin gövde ve kök kabuklarından izole edilen kamptotesin, 9-metoksikamptotesin, koronaridin, perikallin, heyneatin, 10-metoksiegländin-N-oksit sitotoksik aktivite göstermiştir. İndol alkaloidlerden heyneatin, 10-metoksiegländin-N-oksit ve 10-hidroksikoronaridin santral sinir sistemi uyarıcıları olan iboga alkaloidlerinin yeni üyeleri olduğu belirlenmiştir [33].

E. heyneana bitkisinin meyvelerinden yeni bir alkaloid olan ervatin ve bilinen alkaloidlerden tabersonin, koronaridin, heyneatin, vaokristin, vaokristin hidroksiindolenin, hidroksiibogamin, koronaridin hidroksiindolenin izole edilmiştir. Heyneatin ve vaokristin sıçanlara preimplantasyon döneminde uygulandığında gebeliği önlediği görülmüş ve uterotropik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [34].

2.6.4. *Mostuea brunonis* Didr.

Syn: *Mostuea walleri* Baker.

Familiya: Loganiaceae



Şekil 9. *Mostuea brunonis* Didr. [35].

Yayılışı: Afrika, Ghana, Madagaskar [36].

Kullanılan Kısımları: Bitkinin tamamı [37].

Kimyasal Bileşimi: CPT-20-*O*- β -glukozid, deoksipumilozid, striktosamid, 2'-*O*-asetilstriktosamid taşıdığı bildirilmiştir [37].

NCI' da bitkinin tamamı kullanılarak hazırlanan ekstrenin fraksiyonlama ile biyoanalizi yapılmış, izolasyon ve identifikasyon yolu ile kimyasal bileşimi belirlenmiştir [37].

20-*O*- β -glukopiranozil-CPT alkol, DMSO-H₂O ve H₂O içerisinde kamptotesinden daha iyi çözündüğü görülmüştür. Bileşik *in vivo* ortamda deglukozidasyona uğrayabilmekte ve bu özelliği sayesinde kamptotesinin potansiyel ön ilacı olma değerini taşımaktadır [37].

2.6.5. *Ophiorrhiza pumila* Champ. ex Benth.

Familiya: Rubiaceae



Şekil 10. *Ophiorrhiza pumila* Champ. ex Benth. [38].

Yayılışı: Japonya, Tayvan, Çin [39].

Kullanılan Kısımları: Saçaklı kök [40].

Kimyasal Bileşimi: Kamptotesin, ilk doğal glikozit kamptotesinoidi olan kabozid ve kamptotesinin biyogenetik prekürsörü olabileceği düşünülen (3*S*)-pumilozid, (3*S*)- ve (3*R*)-deoksipumilozid içermektedir [40,41].

Kamptotesin ve türevlerinin bitki hücre kültürlerinde üretilmesi alternatif bir kaynak olarak düşünülmektedir. Bu amaçla *O. pumila* türünün saçaklı köklerinin kültürü *Agrobacterium rhizogenes* suşları kullanılarak oluşturulmuştur. pGSGluc1 vektörünü barındıran *A. rhizogenes*. suşu, *O. pumila* gövdesinin kültür ortamında infekte edilmesinde kullanılmıştır. 80 gün sonra kültür ortamında saçaklı köklerin oluştuğu gözlemlenmiş ve daha sonra bu köklerin kültürü oluşturulmuştur. Kültür ortamından elde edilen saçaklı köklerin DNA'sı analiz edilince transgenik durumun oluştuğu ispatlanmıştır. pGSGluc1'in T-DNA bölgesinin saçaklı köklerin DNA'sı ile entegre olduğu belirlenmiştir.

Kültür ortamında dokunun oldukça hızlı büyüdüğü ve 5 hafta içinde 16 katına ulaşarak, kuru ağırlık başına %0,1 alkaloid ürettiği görülmüştür. Bu oran genç bitki köklerinin oluşturduğu kamptotesin miktarına eşittir. Ayrıca kültür ortamında da kamptotesin tespit edilmiş ve polistiren resin tarafından absorbe edilmiş ve daha sonra kolayca saflaştırılmıştır. Bu yöntemin hücre kültüründe kamptotesin üretmek için pratik bir yol olduğu düşünülmektedir [42].

2.6.6. *Ophiorrhiza mungos* Linn.

Familiya: Rubiaceae



Şekil 11. *Ophiorrhiza mungos* Linn. [43].

Yayılışı: Hindistan [44].

Kullanılan Kısımları: Kök ve sürgünler [45].

Kimyasal Bileşimi: Kurutulmuş bitki kökleri %0,008 oranında, sürgünler %0,0096 oranında (kuru ağırlık %0,01) kamptotesin içermektedir. 9-metoksikamptotesin eser miktarda bulunmaktadır [45].

Yapraklarından antikarsinojenik etkili bileşik luteolin-7-*O*-glukozid elde edilmiş ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kolon kanseri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir [46].

2.6.7. *Ophiorrhiza rugosa* Wall.

Familiya: Rubiaceae

Yayılışı: Hindistan [45].

Kullanılan Kısımları: Kök ve sürgünler [45].

Kimyasal Bileşimi: Kurutulmuş bitki kökleri %0,002 oranında, sürgünler %0,001 oranında kamptotesin içermektedir. Ayrıca az miktarda 9-metoksikamptotesin bulunmaktadır [45].

O. mungos, *O. rugosa* türüne göre daha yüksek oranda kamptotesin içermektedir. Ancak *Ophiorrhiza* türlerindeki kamptotesin oranının *Nothapodytes foetida* türünden düşük olduğu gösterilmiştir [45].

O. pumila Champ. ex Benth., *O. mungos* Linn. ve *Ophiorrhiza rugosa* Wall. türlerinden başka *Ophiorrhiza filistipula* Miq. ve *Ophiorrhiza trichocarpon* Blume [25] türlerinde de kamptotesin bulunduğu bildirilmiştir.

2.6.8. *Merrilliodendron megacarpum* (Hemsl.) Sleum

Syn. *Stemonurus megacarpus* Hemsl., *Magifera xylocarpa* Laut., *Merrilliodendron rotense* Kaneh., *Peekeliendron missionariorum* Sleum [47].

Familiya: Icacinaceae



Şekil 12. *Merrilliodendron megacarpum* (Hemsl.) Sleum [48].

Yayılışı: Malezya, Melanezya, Mikronezya; seyrek ve dağılmış olarak yağmur ormanları ve sahillerde yetişmektedir [47].

Kullanılan Kısımları: Yapraklar ve gövde [47].

Kimyasal Bileşimi: Kamptotesin, 9-metoksikamptotesin bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu 10-hidroksi ve 10-metoksi kamptotesin bileşiklerini taşımadığı belirlenmiştir [47].

Yaprak, gövde ve kabuklarından elde edilen alkollü sulu ekstre P-388 lenfatik lösemi ve nazofarenks karsinomu (KB) üzerinde *in vivo* ve *in vitro* koşullarda antikanser etki göstermiştir [47].

2.6.9. *Pyrenacantha klaineana* Pierre ex Exell & Mendonça

Familiya: Icacinaceae

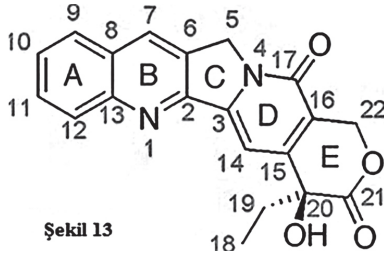
Yayılışı: Ghana [49].

Kullanılan Kısımları: Gövde [49].

Kimyasal Bileşimi: Kamptotesin ve 9-metoksikamptotesin bulunduğu gösterilmiştir [49].

Kamptotesin ve kamptotesinin doğal türevlerinin bitkiler aleminde dağılımı **Tablo 1**'de verilmiştir.

2.7. Kamptotesinin Yapı-Etki İlişkisi



Şekil 13

Şekil 13. Kamptotesin

2.7.1. Kinolin (A/B) Halkası:

Kinolin (A/B) halkası kamptotesinin en sık değiştirilmiş bölgesidir. Kinolin halkasının değiştirilmesi ile çözünürlük ve lakton stabilitesi artmaktadır [2].

A halkasında 9, 10, 11 konumlarında NH₂ veya OH gruplarının monosübstitüsyonu ile antitümör etki artmaktadır. 12. konumda sübstitüsyon ile ise etki büyük ölçüde azalmaktadır. 9. ve 10. konumlara halojen veya NH₂, OH gibi grupların eklenmesi ile DNA topoizomeraz I inhibisyonu genelde artmaktadır. 10. ve 11. konumların sübstitüsyonu genelde biyolojik aktivite açısından elverişsiz iken 10,11-metilendioksi ve 10,11-etilendioksi gruplarının eklenmesi DNA topoizomeraz I inhibisyonunu artırmaktadır. 11. konuma siyano ve flor gruplarının eklenmesi de aktiviteyi artırmaktadır [4].

B halkasının 7. konumu üzerinde modifikasyon yapılması etkiyi ve suda çözünürlüğü artırmaktadır [4].

A ve B halkalarının 7. ve 9. konumlarının sübstitüsyonu, reseptör ile 7. ve 9. bölgeler arasında sıkı bir etkileşim olmaması nedeniyle DNA topoizomeraz I aktivitesini etkilemediği düşünülmektedir. 7. ve 10. konumların sübstitüsyonu ile fizyolojik koşullar altındaki stabilite artmaktadır. SN-38 7-alkil10-hidroksi sübstitüsyonu ise bu duruma en iyi örnektir. E halkasının plazmadaki kararlılığı kinolin halkasının sübstitüsyonundan etkilenmektedir [4].

2.7.2. C/ D Halkası

C ve D halkalarının modifikasyonu ile inaktif veya kamptotesinden daha az aktif bileşikler oluşmuştur. D halkasındaki karbonil grubu topoizomeraz I-kamptotesin-DNA kompleksini dengede tutmaktadır, bu yüzden gereklidir. Sadece 5. ve 14. konumlardaki modifikasyonlar değerlendirilebilir niteliktedir. C ve D halkaları sadece minör değişiklikleri kabul edebilir [44].

5. konuma asetoksi, alkoksi, amino veya hidroksi gruplarının eklenmesi aktiviteyi genelde azaltmaktadır. A halkasına hidroksi veya nitro gruplarının eklendiği durumda 5. konuma alkoksi veya diğer grupların eklenmesi ile oluşan bileşik aktivite açısından iyi sonuçlar vermektedir. Sadece 5. konum sübstitüsyonu ile aktivitenin arttığını gösteren birkaç örnek mevcuttur [4].

14. konuma metil ester grubunun eklenmesi genelde aktiviteyi azaltmaktadır. Deaza türevleri ile topoizomeraz I aktivitesinin 60 kat azaldığı bildirilmiştir. 14-azakamptotesin suda iyi çözünür ve aktivitesi kabul edilebilir niteliktedir. A halkası üzerinde 10,11-metilendioksi sübstitüsyonu 14-aza kamptotesinin aktivitesini artırmaktadır [4, 44].

2.7.3. D/E Halkası

D ve E halkalarındaki O-17, O-20, O-21, laktona ait O ve 20-OH grubundaki hidrojen atomu topoizomeraz I-DNA kompleksi ile hidrojen bağı oluşumunu sağlamaktadır [4].

Kamptotesinin etkinliğini arttırmak için E halkası üzerinde pek çok modifikasyon yapılmıştır. O-21, C-20, C-18 pozisyonlarında yapılan değişiklikler sonucunda genelde inaktif bileşikler oluşmuştur. E halkasının modifikasyonu ile topoizomeraz I üzerine olan etkinliğin kaybolduğu kabul edilmiştir. 1990 sonlarına doğru homokamptotesinlerin elde edilmesiyle bu düşünce değişmiştir. Homokamptotesin (hCPT) lakton halkasının C-20 ve C-21 arasına metilen grubunun eklenmesi sonucu 7 üyeli olacak şekilde genişlemesi ile elde edilmiştir. α-hidroksilakton grubu β-hidroksilakton ile yer değiştirmiştir. Lakton stabilitesi artmıştır. Topoizomeraz I enzimine karşı güçlü etkinlik devam etmekte ve belirgin antitümör etki göstermektedir [44].

Kamptotesinin lakton formunun hızlı ve reversibl şekilde karboksilat formuna dönüşümünün aksine homokamptotesin yavaş ve irreversibl dönüşüm göstermektedir. pH 7,4'te 24 saat sonra bozulmamış lakton form oranı %87 iken kamptotesin için bu oran 1 saat içinde %20'dir [2].

2.8. Kamptotesin Türevleri

Kamptotesinin zayıf çözünürlüğü ve fizyolojik koşullar altında hidrolizi klinikte kullanımını engellemektedir. Bu amaçla yüksek çözünürlüğe, stabil lakton forma ve değişen düzeylerde biyoyararlanıma sahip kamptotesin türevleri geliştirilmiştir [2].

2.8.1. Kinolin Modifikasyonu

2.8.9.1. İrinotekan (CPT-11, Campto®, Camptosar®)

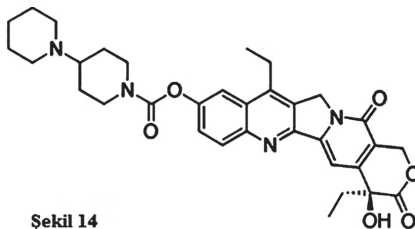
Kamptotesinin suda çözünebilir, yarı sentetik türevidir. Aktif metaboliti SN-38 (7-etil-10-hidroksikamptotesin) dir [2].

İrinotekan kolorektal, servikal, ovaryum kanseri, küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi birçok solid tümöre karşı etkilidir. Aynı zamanda dirençli lenfoma ve lösemiye karşı önemli derecede antitümör etki göstermektedir [50].

Tablo 1 “Kamptotesin ve kamptotesinin doğal türevlerinin bitkiler aleminde dağılımı”-Lorence ve Nessler (2004)’den

Türler	İncelenen dokular	Örneğin kaynağı	Kamptotesinoidlerin miktarı (kuru ağırlık başına mikrogram)	
<i>Camptotheca acuminata</i> Decaisne	Genç yapraklar	Teksas,USA	CPT 4000-5000 HCPT 20-30 CPT 3000 HCPT 25	
	Tohumlar		CPT 1800-2000 HCPT 2-90 CPT 400 HCPT 13-20	
	Kabuk		CPT 2421-3022 CPT 482 CPT 842 CPT 2362 CPT 1000 HCPT 150	
	Genç yapraklar Olgun yapraklar Genç meyve Olgun meyve Saçaklı kök	Teksas,USA	CPT 2040-2360 HCPT 80-100 CPT 2.5-4	
	Kallus	Teksas,USA		
	Hücre kültürü	Şangay, Çin		
	<i>Camptotheca lowreyana</i> Li	Genç yapraklar Olgun yapraklar	Teksas,USA	CPT 3913-5537 CPT 909-1184
<i>Camptotheca yunnanensis</i> Dode	Genç yapraklar Olgun yapraklar	Teksas,USA	CPT 2592-4494 CPT 590	
<i>Ervatamia heyneana</i> (Wall) T. Cooke	Ağaç ve gövde kabuğu	Hindistan	CPT 1300 MCPT 400	
<i>Nothapodytes foetida</i> (Wight) Sleumer	Gövde kabuğu	Okinawa, Japonya Tayvan Mahabaleshwar, Hindistan	CPT 1400-2400 dCPT 19 ACPT 0.24 CPT 750 MCPT 130 MCPT 7 MCPT 1	
	Gövde Sürgün		Godavari, Hindistan Ooty, Hindistan Satara, Hindistan	CPT 9.5 MCPT izleri CPT 1.1 MCPT 0.81
	Küçük bitki kültürü Kallus Gövde Kallus			
	Hücre kültürü			
	<i>Merriliodendron megacarpum</i> (Hemsl.) Sleumer	Yapraklar ve gövde	Guam	CPT 530 MCPT 170
	<i>Mostuea brunonis</i> Didr.	Bütün bitki	Lope,Gabon	CPT-20-O-β-glukozid 100 Deoksipumilozid 100 Striktosamid 600
<i>Ophiorrhiza mungos</i> Linn.	Bütün bitki	Kolombo, Seylan	CPT 12 MCPT 10.41	
<i>Ophiorrhiza pumila</i> Champ. ex Benth.	Yapraklar Genç kökler Saçaklı kök Bütün bitki	Japonya	CPT 300-400 CPT 1000 CPT 1000 CPT 300-510 MCPT 70-140 Kabozid 300-690 CPT 240	
	Saçaklı kök	Kagoşima, Japonya		
<i>Pyrenacantha klaineana</i> Pierre ex Exell&Mendonça	Gövde	Ankasa Game Reserve, Ghana	CPT 4.8 MCPT 1.6	

CPT: Kamptotesin; ACPT: O-asetil-CPT; dCPT: (20S)-18,19-dehidro CPT; hCPT: 10-hidroksi CPT; MACPT: 9-metoksi-20-O-asetil CPT; MCPT: 9-metoksi CPT.



Şekil 14

Şekil 14. İrinotekan [2]

Metastatik kolorektal kanserin birinci ve ikinci basamak tedavi rejimlerinde önemli bir yere sahiptir. Faz III çalışmaları, metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde irinotekan 5-fluorourasil (5FU)/lökovorin (LV) kombinasyonunun 5FU/LV tek başına kullanımına göre daha etkili olduğunu göstermiştir. İkinci basamak tedavide de üstün etkinlik göstermiştir. Metastatik kolorektal kanserin birinci basamak tedavisinde 5FU ile kombinasyonu yüksek etkinlik ve düşük toksisite nedeniyle en çok tavsiye edilmektedir. Ancak 5FU ve LV'yi tolere edemeyen

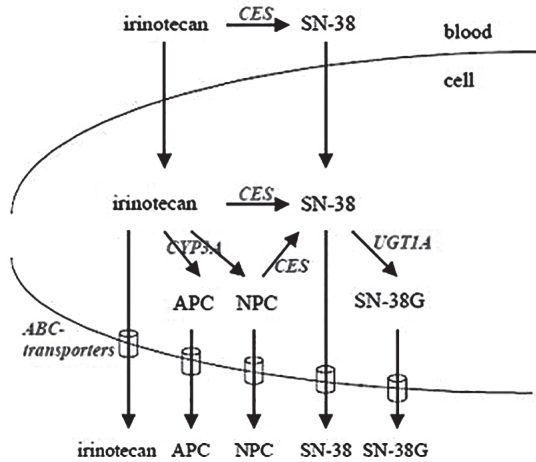
hastalarda irinotekanın tek başına kullanılması diğer bir seçenektir. İrinotekanın kombinasyon tedavisinde tercih edilmesinin en önemli nedeni kümülatif toksisitenin az olması ve tümörün ilaca olan duyarlılığının arttırmasıdır [51].

Sisplatin ile kombinasyonu ilerlemiş küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde iyi bir yanıt sağlamıştır [50].

İrinotekan ile yapılan faz II çalışmalar gastrik kanserin tedavisinde aktif olduğunu göstermektedir. Tek başına ve sisplatin ve/veya 5FU ile yapılan çalışmalar gastrik kanserin birinci ve ikinci basamak tedavisinde umut verici sonuçlar vermiştir [52].

Nötropeni, erken ve geç diyare en sık görülen yan etkilerdir. Erken diyare genelde geçicidir ve çok nadir olarak şiddetlenir. Hematolojik yan etkiler nedeniyle tedavi sırasında haftalık olarak kan sayımı yapılması önerilmektedir. Ağır diyaresi olan hastalarda artmış hematolojik toksisite ve enfeksiyon riski bulunmaktadır, tam kan sayımı yapılmalıdır [53].

İrinotekanın aktif metaboliti SN-38 oluşurken çeşitli metabolik enzimler görev almaktadır. Enzimlerin genlerindeki farklılıklar ve fonksiyonu hastalar arasında değişik farmakolojik profillerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Genetik polimorfizm sonucu farmakodinamik ve farmakokinetik farklılıklar ortaya çıkabilir [54].



Şekil 15. İrinotekanın metabolizması [54].

CES: Karboksil esteraz; UGT1A: Uridin difosfat-glukuronosiltransferaz 1A; CYP3A: Sitokrom P450 3A; APS: 7-etil-10-[4-N-(5aminopentanoik asit)-1 piperidino] karboniloksikamptotesin; NPC: 7-etil-10-(4-amino-1 piperidino) karboniloksikamptotesin; SN-38G: 10-O-glukuronil-SN-38

İrinotekan karboksilesterazlar (CES) tarafından SN-38'e dönüşmektedir. CES serum, bağırsak, tümör dokusu ve yüksek oranda karaciğerde bulunmaktadır. SN-38 uridin difosfat-glukuronosiltransferaz 1A (UGT1A) tarafından glukuronidasyona uğrar ve SN-38G (10-O-glukuronil-SN-38) oluşur, bu dönüşüm SN-38'in detoksifikasyonunda ana yoldur. Bunun yanında sitokrom P450 3A (CYP3A) tarafından hidroliz ile inaktif metabolitler APS (7-etil-10-[4-N-(5aminopentanoik asit)-1 piperidino]karboniloksikamptotesin) ve NPC (7-etil-10-(4-amino-1 piperidino)karboniloksikamptotesin) oluşmaktadır. Ayrıca NPC CES tarafından SN-38G'ye dönüşebilmektedir [54].

İrinotekan, SN-38 ve diğer metabolitler hepatobilyer yol ile feçes ve daha az oranda idrar ile atılmaktadır. Bu yolla atılan irinotekan ve NPC lokal CES ile, SN-38G deglukronidasyonla bağırsakta SN-38'e dönüşebilmektedir. İrinotekanın infüzyonundan 5-7 gün sonra hastaların %40'ında görülen gecikmiş tip diyarenin bununla ilgili olduğu düşünülmektedir [54].

İrinotekan ile tedavide görülen ağır diyarenin, SN-38'in UGT1A1 ile biyotransformasyonu sonucu oluşan SN-38G'nin hastalar arasında farklılık göstermesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir [55].

UGT1A1 enzimi bilirubin glukuronidasyonunda etkilidir. UGT1A1 genotipi ve total bilirubin seviyelerinin irinotekan ile tedavide ortaya çıkan nötropeni ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Homozigot UGT1A1*28 alleli nötropeni açısından riski arttırmaktadır. Tedavi öncesinde bunların belirlenmesi toksisite hakkında önceden bilgi sahibi olmayı sağlayacaktır. Antikanser ilaçların toksisite ve tedavi sonuçlarının bireysel olarak değerlendirilmesinde farmakogenetiğin çok büyük fayda sağlayacağı düşünülmektedir [55].

Campto® 100mg/5ml IV İnfüzyon İçin Enjektabl Çözelti İçeren Flakon:

Endikasyonlar:

İlerlemiş kolorektal kanser tedavisinde:

İlerlemiş hastalık için daha önceden kemoterapi almamış hastalarda 5-FU ve folinik asit ile beraber,

5-FU içeren tedavi rejimleri ile cevap alınamayan hastalarda tek ajan olarak kullanılır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin yinelenme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda ikinci basamak tedavisinde:

Küçük hücreli akciğer kanserinde birinci basamak kemoterapi sonrası yinelenme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda ikinci basamak tedavide tek ilaç olarak veya kombinasyon rejimlerinde kullanılır [53].

Uygulama Sıklığı ve Süresi:

Kolorektal kanser:

Monoterapide: Önerilen doz, üç haftada bir 30-90 dakikalık i.v. infüzyon halinde 350 mg/m² dir.

Kombinasyon tedavisinde:

Campto ve 5-FU/FA, haftalık uygulama: Önerilen doz, haftada bir 30-90 dakikalık i.v. infüzyon halinde 80 mg/m² dir, ardından folinik asit ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır. Tedavi 6 hafta sürdürülüp bir hafta ara verilir.

Campto ve 5-FU/FA 2 haftada bir uygulama: Önerilen doz, iki haftada bir 30-90 dakikalık infüzyon halinde 180 mg/m² dir, ardından folinik asit ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır.

Değişmeli uygulama:

1. gün: Önerilen doz, altı haftada bir 30-90 dakikalık infüzyon halinde 350 mg/m² dir. 22 ile 26. günler: Folinik asit ardından 5-FU infüzyonu 6 haftada bir yapılır.

Küçük hücreli akciğer kanserinin yinelenme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda ikinci basamak tedavisinde:

Monoterapide: Önerilen doz, üç haftada bir 30-90 dakikalık infüzyon halinde 300 mg/m² dir.

Kombinasyon tedavisinde:

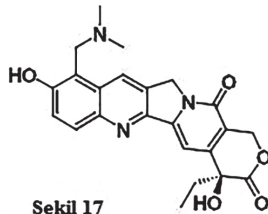
Campto ve sisplatin uygulaması: Campto kemoterapinin 1., 8. ve 15. günlerinde 60 mg/m² dozunda 30-90 dakikalık i.v. infüzyon

şeklinde uygulanır. Campto uygulamasının tamamlanmasından hemen sonra, kemoterapinin 1. günü sisplatin 60 mg/m² dozunda 60 dakikalık i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Kemoterapi her 4 haftada bir tekrarlanır [53].



Şekil 16. Campto® 100mg/5ml IV İnfüzyon İçin Enjektabl Çözelti İçeren Flakon [56].

2.8.9.2. Topotekan (Hycamtin®)



Şekil 17

Şekil 17. Topotekan [2]

9. pozisyona eklenen tersiyer amin grubu ile kamptotesin ve 10-hidroksi kamptotesine göre artan çözünürlük elde edilmiştir. Kamptotesinden sonra klinik denemeler için Amerika'da Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan ilk topoizomeraz I inhibitörüdür [2].

İlk çalışma, 30 µmol/kg (13,7 mg/kg) topotekan ve 22 µmol/kg (10,1 mg/kg) kamptotesin ile fareler üzerinde yapılmıştır [2].

Bir başka çalışmada topotekanın etkinliğini daha da arttırmak için tümörlü farelere bir mitokondriyal inhibitör verilmiş ve pH 6,8 ve 6,4 arasına indirilmiştir. Açık ve kapalı lakton formları arasındaki dengeyi etkileyeceği düşünülmüştür. Ancak *in vitro* çalışmalar sırasında etkinlikte iyileşme elde edilse de *in vivo* ortama taşınamamıştır [2].

Klinik denemeler sonucunda tek ve yüksek doz ilaç uygulamak yerine sürekli salım yöntemi ile tedavinin daha etkili olduğu görülmüştür [2].

İntravenöz uygulama sonucu plazmada sadece aktif lakton form bulunmaz; fizyolojik koşullar altında iki form arasında denge oluşana kadar hidroksi asit hidrolizi oluşmaktadır [8].

Topotekanın aynı zamanda yumurtalık kanseri tedavisi için geliştirilen oral bir formülasyonu bulunmaktadır, ancak lisanslı değildir. Klinik çalışmalar oral uygulama ile aktif lakton formun %30-40'ının emilim ve biyoyararlanım sağladığını göstermiştir [8].

Toksikoloji çalışmaları hematolojik sistem ve lenfatik dokuların en duyarlı olduklarını göstermiştir: Miyelotoksisite, nötropeni, trombositopeni, anemi en ciddi toksik etkilerdir. Hematolojik yan etkiler doza bağlıdır, doz ayarlaması ile azaltılabilmektedir [8].

Platinyuma duyarlı ve dirençli, tekrarlayan yumurtalık kanserinin tedavisinde etkinlik göstermektedir. İlerlemiş ovaryum

kanserinin tedavisinde tek başına veya diğer sitotoksik ajanlar ile kullanılmaktadır. Sisplatin ile birlikte serviks kanserinin tedavisinde ve diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen metastatik over kanserli hastaların tedavisinde tek ajan olarak gösterilmektedir. İlerlemiş ve tekrarlayan rahim ağzı kanserinde sisplatin ile kombinasyonu, sisplatinin tek başına kullanıldığı tedaviye göre daha yüksek fayda sağlamaktadır [8].

Topotekan ile tekrarlayan küçük hücreli akciğer kanserli 101 hasta üzerinde faz II çalışmaları yapılmıştır. 45'i duyarlı ve 47'si dirençli olmak üzere 92 hastanın sonucu değerlendirilebilir nitelikte bulunmuş ve incelenmiştir. Duyarlı hastaların %37,8'i ve dirençli hastaların %6,4'ü tedaviye yanıt verirken, ortalama yaşam süresi duyarlı hastalarda 6,9 ay, dirençli hastalarda ise 4,7 ay olarak gözlemlenmiştir [57].

Tezkarlayan küçük hücreli akciğer kanserli hastalar üzerinde faz III çalışmaları yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların tamamında birinci basamak tedaviden en az 60 gün sonra hastalığın nüks ettiği daha önceden görülmüştür. %24,3 hasta tedaviye yanıt verirken, hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre 13,3 hafta ve ortalama yaşam süresi 25 hafta olarak gözlemlenmiştir. Oral ya da i.v. yolla uygulanan topotekanın aynı etkinlik ve tolerabiliteye sahip olduğu ayrıca oral yolla uygulananın daha kullanışlı olduğu görülmüştür [57].

Topotekanın tekrarlayan küçük hücreli akciğer kanserinde kullanımını FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca pek çok ülkede ikinci basamak kemoterapide kullanımı kabul edilmiştir [57].

Hycamtin® IV Liyofilize Toz İçeren Enjektabl Flakon:

Endikasyonlar

Metastatik over kanserinde ilk basamak tedavisi veya izleyen kemoterapinin başarısız olduğu hastalarda, primer kemoterapinin başarısız olduğu küçük hücreli akciğer kanserine duyarlı hastalarda. Bu endikasyonun onaylanması için sunulan klinik çalışmalarda ilaca duyarlı hastalık, kemoterapiye yanıt veren ancak kemoterapinin tamamlanmasını takiben en az 60 gün (Faz III çalışmasında) veya en az 90 gün (Faz II çalışmasında) sonra nüks eden hastalık olarak tanımlanmıştır [58].

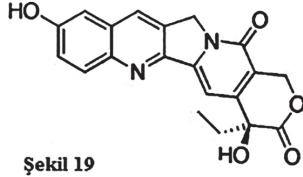
Uygulama Sıklığı ve Süresi:

İlk kürünün uygulanmasından önce hastaların başlangıç nötrofil sayısı >1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı >100.000 hücre/mm³ olmalıdır.

Önerilen dozu 21 günlük kürün 1. günü başlamak üzere 5 gün süreyle 30 dakikada i.v. infüzyon yoluyla verilen 1,5 mg/m²'dir. Tümör ilerlemesi bulunmadığında tümör yanıtı gecikebileceğinden dolayı minimum 4 kür önerilmektedir. Over kanserine ait çalışmalarda yanıtın ortaya çıkması için geçen ortalama süre 9-12 hafta, küçük hücreli akciğer kanserine karşı yapılan çalışmada ise 5-7 haftadır [58].



Şekil 18. Hycamtin® IV 4mg 1 Flakon [59].

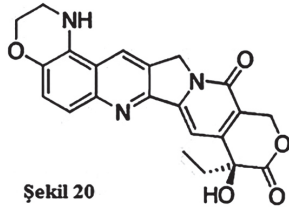
2.8.9.3. 10-Hidroksikamptotesin

Şekil 19

Şekil 19. 10-Hidroksikamptotesin [2]

Kamptotesin gibi bitkide doğal olarak bulunmaktadır.[2].

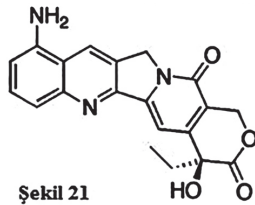
Sıçanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalar sırasında i.v. uygulama sonrasında kısa dağılım yarı ömrü, uzun eliminasyon yarı ömrü, ilk 6 saat içinde ilacın büyük çoğunluğunun idrarla atılımı gözlenmiştir. 1, 3 ve 10 mg/kg dozlarda çok az sistemik toksisite gözlenmiştir. Birçok kamptotesin türevidinde görülen GIS toksisite 10-hidroksi kamptotesinde gözlenmemiştir. Ayrıca i.v. uygulama sonrasında bütün organlarda karboksilat formu baskın bulunurken kemik iliğinde lakton formunun baskın olduğu görülmüştür [2].

2.8.9.4. Morfolino Kamptotesin

Şekil 20

Şekil 20. Morfolino Kamptotesin [2]

A halka süstituentlerinin lakton stabilitesi üzerine etkilerini araştırmak üzere sentezlenmiştir. Morfolin halkasının 9. ve 10. konumlarından eklenmesiyle oluşan bileşiğin insan serumunda lakton stabilitesinde kamptotesine göre artış görülmüştür. Ancak bu artış SN-38 kadar değildir. Morfolino kamptotesin SN-38'in 1/10 dozunda 4 günde toplam 8 doz i.p. olarak verilmiş ve benzer etki görülmüştür. MTD 10 µmol/kg olan morfolino bileşiğinin tümör büyümesini %98,6 oranında inhibe ettiği görülürken, 100 µmol/kg SN-38 %98,2 oranında inhibisyon görülmüştür [2].

2.8.9.5. 9-Aminokamptotesin (9-AC)

Şekil 21

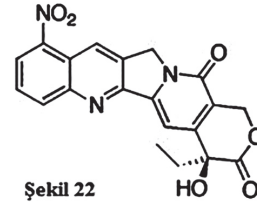
Şekil 21. 9- Aminokamptotesin [2]

İrinotekanın geliştirilmesinden kısa bir süre sonra, A halka süstitüsüyonu ile bir seri kamptotesin türevidi sentezlenmiştir. Bunlardan biri olan 9-Aminokamptotesin, CPT'nin suda az çözünen

türevidir. Hücre kültüründe yüksek aktivite, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda antitümöral aktivite göstermiştir. 9-Aminokamptotesin ve kamptotesin arasında yapılan farmakokinetik karşılaştırma sonucunda, farklı dozlarla olmakla birlikte 9-AC'nin eliminasyonu CPT'den daha hızlı olmuştur. 5 mg/kg 9-AC eliminasyon yarı ömrü 1,4 saat, 10 mg/kg CPT'nin eliminasyon yarı ömrü 24,6 saatir. İ.v. uygulama sonrasında aynı dozda 9-AC'nin başlangıçtaki plazma lakton konsantrasyonu CPT'ye göre daha yüksektir. Hızlı atılım ile 9-AC'nin plazma konsantrasyonu 8 saatte 10 nM nin altına düşerken CPT'nin ki 48 saatte düşmüştür. Sürekli i.v. infüzyonun, umut vaat eden sitotoksik etki ve lakton stabilitesi ile kararlı durum (steady-state) farmakokinetiği ve etkinlik elde edebilmek için ideal bir yol olduğu düşünülmüştür [2].

Faz I çalışmalar sırasında koloidal dispersiyonun 72 saat sürekli i.v. infüzyon şeklinde uygulama sonrasında tümör regresyonuna dair bir sonuç elde edilmezken tedavi sırasında tümör büyümesi gözlenmemiştir. Diğer çeşitli çalışmalar 9-AC'nin melanom, meme, kolon ve beyin tümörleri de dahil olmak üzere tümörler üzerinde geniş aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Ancak küçük hücreli akciğer kanserinde %9 yanıt görülmüştür [2].

Faz II çalışmalar sırasında over kanserinde ikinci basamak tedavi olarak uygulanmıştır. Tedaviye 28 hastanın 18'i yanıt vermezken, sadece 1 hasta tam yanıt, 2 hasta kısmi yanıt vermiştir. 9-AC'nin zayıf etkinliği klinikte kullanımına engeldir. Ancak radyoterapi öncesinde hücrelerin duyarlılığını arttırmak için potasyel bir yöntem olarak gösterilmiştir [2].

2.8.9.6. 9-Nitrokamptotesin (9-NC, Rubitekan, Oratecin®)

Şekil 22

Şekil 22. 9-Nitrokamptotesin [2]

CPT'nin A halka süstitüsüyonu ile elde edilmiş, oral etkili yarı sentetik türevidir. 9-AC'nin araştırmaları sonrasında 9-NC sentezlenmiş ve sitotoksik etkileri açısından incelenmiştir. *In vivo* ortamda 9-AC'ye dönüşebileceği bulunmuştur. Fareler üzerinde yapılan testlerde i.v. injeksiyon yoluyla uygulanmış ve 9-AC ile karşılaştırılmıştır. 9-NC için yarı ömür 10 saatten 1,2 saate, AUC 63 mg.h/ml den 441 mg.h/ml ye yükselmiştir. Ancak oral yolla uygulanan 0,1 mg/kg jelatin kapsül 9-AC ile karşılaştırıldığında 9-NC yüksek AUC fakat düşük yarı ömür ve max. plazma konsantrasyonuna sahiptir. İlacın oral yolla kullanımının araştırıldığı bir farmakokinetik çalışmada i.v. ve oral yoldan sıçanlara uygulanmış ve oral uygulamanın daha etkili olduğu görülmüştür [2].

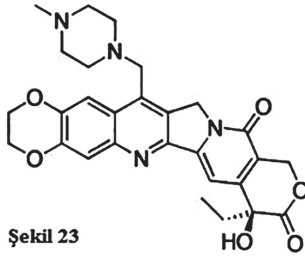
Metastatik kanser hastaları üzerinde yapılan faz I çalışmalar sırasında oral yolla uygulanmıştır. Aynı doz ile ovaryum, tubal ve peritonel kanserli hastalarda devam eden faz II çalışmalarda orta derecede etkinlik ve irinotekana benzer hematolojik ve GIS toksisite gözlemlenmiştir [2].

Oral yolla uygulanan rubitekan'ın faz II çalışmalar sırasında pankreas kanserine karşı etkili görülmüştür. Dirençli pankreas

kanserine karşı yapılan randomize faz III çalışmalarda kabul edilebilir risk-yarar oranı ile tümör büyümesini kontrol altına aldığı belirlenmiştir [60].

Lakton stabilitesi CPT'den daha iyi olan orta derecede umut vaat eden bir bileşiktir. İnaktif karboksilat form lehine denge ve çözünürlük çalışmaları engellemektedir. 9-AC gibi radyoterapiye duyarlılığı arttırması açısından incelenmektedir [2].

2.8.9.7. Lurtotekan (GI147211, GG211)



Şekil 23

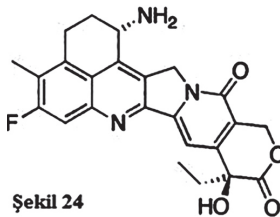
Şekil 23. Lurtotekan [2]

7. pozisyona metilpiperazino grubunun eklenmesi ve 10.,11. pozisyonlarda etilendioksi halkası ile köprü oluşturması sonucu suda çözünabilir özellik kazanmıştır. İn vitro alanda yapılan ilk çalışmalar topotekana göre daha çok çözünür (5,8 mg/ml ve 3,1 mg/ml) ve sitotoksik olduğunu göstermiştir [2].

Kolon tümörü olan fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda tümörün gerilediği gözlenmiştir. Lurtotekan hafif yan etkilere neden olmakla beraber faz II çalışmalar sonucunda az derecede antitümöral aktivite göstermiştir [2].

Meme kanserli 23 hasta, kolorektal kanserli 19 hasta ve küçük hücreli akciğer kanserli 22 hasta 3 hafta boyunca 5 gün üst üste 1,2 mg/m² i.v. injeksiyon ile 30 dakika tedavi edilmiştir. Tedaviye hastaların hiçbiri tam yanıt vermemiştir. Meme kanserli hastaların %13'ünde ve küçük hücreli akciğer kanserli hastaların % 9,1'inde kısmi yanıt görülmüştür. Meme kanserli hastaların %39,1'inde hastalık stabil devam ederken %48'inde hastalıkla ilerleme görülmüştür. Kolorektal kanserli hastaların %37'sinde hastalık stabil devam ederken %63'ünde hastalıkla ilerleme görülmüştür. Akciğer kanserli hastaların %22,7'sinde hastalık stabil devam ederken %68,2'sinde hastalıkla ilerleme görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda lurtotekan küçük hücreli akciğer kanserinde ikinci basamak tedavide kullanılmak üzere araştırılmıştır. Ancak 66 hastanın sadece 11'inde kısmi yanıt alınmıştır [2].

2.8.9.8. Eksatekan (DX-8951f)



Şekil 24

Şekil 24. Eksatekan [2]

Kamptotesin ve türevlerinin çoğunda dengenin inaktif karboksilat form lehine olması nedeni ile lakton stabilitesi

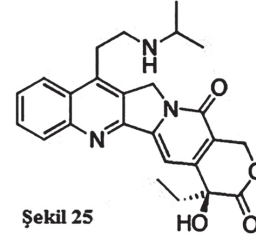
yüzünden sıkıntı yaratırken, eksatekanda denge kapalı yöne, aktif lakton forma doğrudur. Eksatekanın stabilite ve çözünürlüğü 7. ve 9. konumlardan bağlanan altı elemanlı heksasiklik amin halkası, 10. pozisyonda metil ve 11. pozisyonda flor ile iyileştirilmiştir [2].

Eksatekan ile gastrik kanserli fareler üzerinde yapılan çalışmada yüksek oranda tümör inhibisyonu görülürken önemli toksisite görülmemiştir. Eksatekan irinotekandan daha güçlü olduğunu göstermiştir [2].

Eksatekan ile küçük hücreli akciğer kanseri, ovaryum kanseri, tubal kanser, peritoneal kanser, endometriyal kanser, kolon kanseri, küçük hücreli mesane kanseri üzerinde klinik denemeler yapılmıştır. Ağır ve orta şiddetli hastalarda MTD 0,3 ve 0,5 mg/m² ile yapılan denemeler sonucunda ciddi miyelosüpresyon görülmüştür [2].

Eksatekan ve gemstabin kullanılarak yapılan faz III çalışmalar, gemstabinin tek başına kullanıldığı çalışmalar ile karşılaştırılmış ve birlikte kullanımlarının yaşam süresini değiştirtmediğini göstermiştir. Çeşitli kanserli hastalar üzerinde eksatekan mesilat ile yapılan faz II ve faz III çalışmalarda ise umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Kanser tedavisinde eksatekanın rolünün belirlenmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [2].

2.8.9.9. Belotekan (CKD-602, Camptobell®)



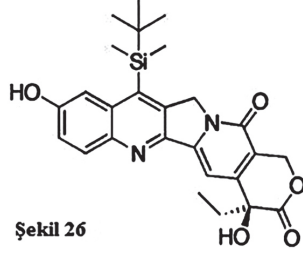
Şekil 25

Şekil 25. Belotekan [2]

7. pozisyona (isopropilamino)etil grubunun eklenmesiyle suda çözünürlük iyileştirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan ilk çalışmalarda güçlü antitümöral etki elde edilmiştir. Etkisi topotekanın üç katıdır ve kamptotesinden biraz daha yüksektir [2].

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu gastrointestinal sistem, üreme sistemi ve hematopoetik sistem üzerinde akut toksisite gözlenmiştir [2].

Tekrarlayan küçük hücreli akciğer kanserinde irinotekan ile tedavide başarısız olmuş hastalar üzerinde belotekan ile faz II çalışmaları yapılmıştır. İrinotekan-platinyum kombinasyonu ile tedavi sonrasında en az 3 ay sonra hastalığı nüks etmiş 27 hasta çalışmaya alınmıştır. 3 hafta boyunca 5 gün ard arda 0,5 mg/m² doz uygulanmıştır. 25 hasta tedaviye yanıt verme, 27 hasta toksisite ve sağ kalım açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 25 hastanın %22'sinde tedaviye yanıt alınmıştır. İlerlemesine kadar geçen ortalama süre 4,7 ay ve ortalama yaşam süresi 13,1 aydır. %93 oranında nötropeni ve %48 oranında trombositopeni görülmüştür. Tedavi ile ilişkili olarak pnömöni nedeniyle 1 hastanın öldüğü görülmüştür. Asyalı hastalar üzerinde yapılan bu çalışmanın sonuçlarının Batılı toplum açısından da değerlendirilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak belotekan piyasadaki benzer ilaçlar ile karşılaştırıldığında tekrarlayan küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında umut vaat eden bir etki göstermemiştir [61].

2.8.9.10. Silatekan (DB-67)

Şekil 26

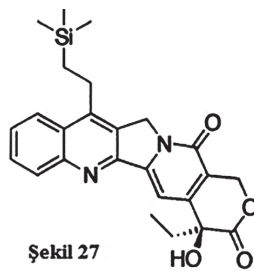
Şekil 26. Silatekan [2]

Kamptotesin üzerinde yapılan çalışmalar genelde suda çözünürlüğü arttırmaya yönelikken, lipofilik özelliği arttırmaya yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Artan lipofilik özellik ile hücresel uptake ve oral kullanılabilirliğin artırılması amaçlanmıştır. Silatekanlarda 7. pozisyona eklenen silil grubu ile lipofiliklik artmış ve kan-beyin bariyerine geçiş sağlanmıştır. 10-hidroksi grubu ve 7. pozisyondaki lipofilik grup ile topoizomeras I aktivitesi ve fizyolojik koşullar altındaki lakton stabilitesi kamptotesine göre artmıştır [2].

DB-67 kamptotesine göre 25-50 kat daha lipofiliktir ve lipit bariyerden kolayca geçebilmektedir. DB-67 ile SN-38 karşılaştırıldığında her ikisinin de 10-hidroksi grubu içerdiği görülmektedir. DB-67'nin alifatik karakteri SN-38'e göre çok daha büyüktür ve kırmızı kan hücrelerinin daha yoğun etkileşim gösterdiği fizyolojik koşullar altında stabilitenin daha fazla olmasını sağlamaktadır [62].

DB-67, kamptotesin, topotekan, irinotekan gibi diğer kamptotesin türevlerine göre belirgin derecede yüksek lipofilik özellik göstermiştir. Fizyolojik koşullar altında %30'dan daha fazla lakton stabilitesi değerine karşılık gelen değerler diğer kamptotesin türevleri için: 9-aminokamptotesin yaklaşık %1, kamptotesin %1, topotekan %12, irinotekan %21, SN-38 %20 olarak bulunmuştur [62].

National Cancer Institute tarafından DB-67'nin sitotoksik etkinliğini göstermek amacıyla çeşitli kanser tümör hücreleri (küçük hücreli akciğer kanseri, ovaryum kanseri, meme kanseri...) üzerinde çalışmalar yapılmıştır. *In vitro* sitotoksik etkinliği kamptotesinden daha yüksektir. Farklı kanser hücrelerinde genel olarak SN-38'den 10 kat daha az etkinlik göstermiştir. *In vivo* koşullar altında lipofilik özellik ve lakton stabilitesi ile SN-38'den daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir [62].

2.8.1.11. Karenitesin (BNP-1350)

Şekil 27

Şekil 27. Karenitesin [2]

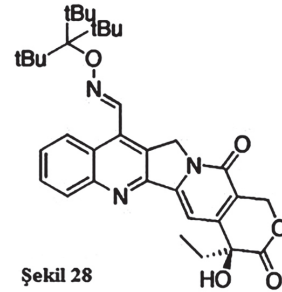
7. pozisyonda etil üzerine bağlanmış bir trimetilsilan ile silatekanlardan biraz farklı bir lipofilik kamptotesin türevidir. Karenitesinin *in vivo* koşullar altında kolon kanseri üzerinde etkinliği diğer kamptotesin türevleri ile aynı veya biraz daha iyi olarak görülmüştür. Oral biyoyararlanım için elde edilen değerler ise karenitesinin daha etkili olduğunu göstermiştir: %67 karenitesin, %30 topotekan, %49 9-aminokamptotesin [2].

Fareler üzerinde yumurtalık kanseri için yapılan araştırmalar umut verici sonuçlar göstermiştir. 5 gün boyunca i.p. 1,5-2 mg/kg doz topotekan uygulaması ile sadece bir hücre hattında %75'ten fazla tümör inhibisyonu gözlenirken, 1 mg/kg karenitesin ile üç hücre hattında da %80'den fazla inhibisyon gözlenmiştir [2].

Karenitesin, akciğer, prostat, göğüs, melanoma, baş-boyun kanserleri, medullablastom, nöroblastom, rabdomisarkoma karşı güçlü etkinlik göstermektedir [2].

Farmakokinetik çalışmalar sırasında beyin omurilik sıvısında %5 oranında karenitesin bulunurken, bu miktarın %90'dan daha fazlası lakton formda tespit edilmiştir [2].

Faz II çalışmalar sırasında malign melanomlu 41 hastaya 5 gün üst üste 3 hafta karenitesin uygulanmıştır. Sadece 1 hasta tam yanıt verirken 3 hasta minör yanıt göstermiştir. Tedavi sırasında 10 hastada hastalık stabil iken 27 hastada etki görülmemiştir. Karenitesin üzerinde klinik denemeler hala devam etmektedir [2].

2.8.1.12. Gimatekan (ST-1481)

Şekil 28

Şekil 28. Gimatekan [2]

7. konumda oksimino metil grubu bulunan oral etkili, güçlü antitümöral aktiviteye sahip, lipofilik kamptotesin türevidir [2].

Faz I çalışmalar sırasında gimatekanın neredeyse tamamının plazmada aktif lakton formu halinde bulunduğu tespit edilmiştir. Suda düşük çözünürlüğü nedeniyle enjektabl formunun oluşturulması mümkün olmamaktadır. Gimatekanın plazmada hidroksilasyonu ana metaboliti namitekan (ST1698) oluşmaktadır. Konsantrasyonu gimatekana göre düşüktür [63].

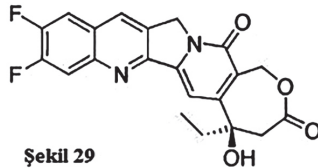
Topotekan ile karşılaştırmalı yapılan prelinik çalışmalar sonucunda pek çok insan tümör hücresine karşı güçlü antitümör aktivite ve gelişmiş farmakolojik profil göstermiştir. Özellikle prostat kanseri hücrelerine karşı çok yüksek antitümöral etkinlik elde edilmiştir [64].

İnsan nöroblastom hücreleri üzerine etkinliği hakkında SN-38 ve topotekan ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Hücre içinde düşük oranda bulunmasına rağmen gimatekan SN-38 ve topotekana göre çok yüksek etki göstermiştir. Nöroblastoma için gelecek vaat eden bir ilaç olduğu düşünülmektedir [65].

Gimatekan plazmada bulunan aktif lakton form konsantrasyonu ve uzun eliminasyon yarılanma ömrü ile tümör hücrelerinin uzun süre ilaca maruz kalmasını sağlamaktadır [63].

2.8.1. E Halka Modifikasyonu: Homokamptotesinler

2.8.1.1. Diflomotekan (BN80915)



Şekil 29

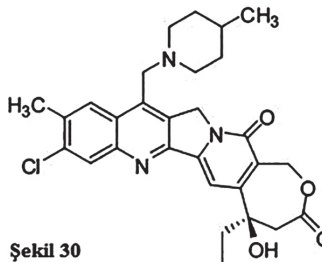
Şekil 29. Diflomotekan [2]

9. ve 10. konumlarından eklenen flor grupları ile topoizomeraz I üzerine etkinlik artırılmıştır [2].

Diflomotekan ile kolon kanseri hücreleri üzerinde yapılan çalışmalar umut vaat eden derecede etkinlik göstermiştir. Prostat kanseri gibi birçok kanser hücresi üzerinde *in vitro* ortamda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Prostat kanseri üzerine yapılan çalışma sırasında oral yolla uygulandığında tümörler üzerinde topotekan ve irinotekandan daha etkili olduğu görülmüştür [66].

Klinik çalışmalar 1999 yılında başlamış ve günümüze kadar farklı kanser türleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Homokamptotesin serisinin en umut vaat eden türevi olarak görülmektedir [66].

2.8.1.2. BN80927



Şekil 30

Şekil 30. BN80927 [29]

Flor taşıyan homokamptotesin türevleri *in vitro* ve *in vivo* koşullarda çok iyi sonuçlar göstermiş olsa da kinolin grubunda flor taşımayan, 7. konumda 4-metilpiperazino metil, 10. konumda metil ve 11. konumda klor taşıyan homokamptotesin türevi sentezlenmiştir [2].

Lakton stabilitesi diflomotekana benzer şekilde artmıştır. Topoizomeraz I üzerinde yüksek aktiviteye sahiptir ancak etkinliği diflomotekandan biraz daha azdır [66].

In vitro koşullar altında meme, kolon, prostat, yumurtalık, mesane, lösemi ve akciğer kanserinde geniş antitümöral etkinlik göstermiştir [2].

Prostat kanserli hücreler üzerinde çok aktif olduğu görülmüş hatta oral uygulamada topotekan ve irinotekandan daha etkili olduğu tespit edilmiştir [66].

3. TARTIŞMA

Kamptotesin suda düşük çözünürlüğü ve sitotoksitesi nedeniyle klinikte kullanılamasa da yarı sentetik türevleri kanser tedavisinde dünya çapında kullanılmaktadır. Yarı sentetik türevler, bitkilerden ekstraksiyonla elde edilen doğal kamptotesinden üretilmektedir.

Kamptotesinin ana kaynağı olan *Camptotheca acuminata* Decaisne bitkisi bugün Çin'de tehlike altında olan türler arasında gösterilmektedir. Kamptotesin eldesi için alternatif kaynakların bulunması gerekmektedir. *Camptotheca acuminata* türünden başka türlerde de kamptotesin bulunmuş ve bu türler kamptotesin içeriği açısından incelendiğinde umut vaat eden sonuçlar elde edilmiştir. Kamptotesin biyosentezinin hücre gelişimi ve çevresel faktörlerin sıkı kontrolü altında olduğu belirlenmiş olsa da kültür ortamında kamptotesin eldesi üzerineki çalışmalar devam etmektedir ve olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Kamptotesinin eşsiz etki mekanizmasının belirlenmesiyle yarı sentetik türevlerinin sentezi başlamıştır. İrinotekan ve topotekan çeşitli kanser türlerinde kullanılmaya üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Farklı yapı-aktivite ilişkisine sahip yeni türevler sentezlenmektedir. Bugün farklı kanser türlerinde etki göstermiş, klinik çalışma aşamasında olan birçok kamptotesin türevi mevcuttur.

Kamptotesinin antikanser etkisinden başka antiviral, antiprotozoal ve antimalaryal etkilere sahip olduğu da belirlenmiştir. Gelecekte kanser tedavisinin yanında farklı tedavi alanlarında da yer alacağı düşünülmektedir.

SUMMARY

Camptothecin, a monoterpene indole alkaloid, first isolated from the Chinese tree *Camptotheca acuminata* Decaisne in 1957. Camptothecin has been found not only in *C. acuminata* (Nyssaceae) but also in several other plant species belonging to various plant families, i.e., Icacinaceae, Rubiaceae, Loganiaceae and Apocynaceae. This study provides a detailed evaluation of distribution of camptothecin and its related compounds. Camptothecin, a well-known anti-tumor alkaloid, possesses inhibitory activity against DNA topoisomerase I. Due to the extremely poor solubility of camptothecin in water, clinical trials were initiated using its water-soluble sodium salt. The clinical

development of camptothecin was discontinued because of its severe adverse effects and its low efficiency. In this study, physical and chemical characteristics, mechanism of action, biological activities and biosynthesis of camptothecin are analysed. A series derivative of camptothecin have been developed that increase solubility, lactone stability and bioavailability to varying levels. Two semi-synthetic camptothecin analogues are presently approved for use in the clinic as antitumor agents and several others are in clinical trials. In this review, a systematic evaluation of novel and important analogues of camptothecin are performed and their current structure-activity profile are investigated.

Key words: Camptothecin, *Camptotheca acuminata*, antitumor

KAYNAKLAR

- Oberlies NH, Kroll DJ. Camptothecin and taxol: Historic achievements in Natural Products Research. *J Nat Prod* 2004; 67: 129-35.
- Venditto VJ, Simanek EE. Cancer therapies utilizing the camptothecins: A review of the in vivo literature. *Mol Pharmaceut* 2010; 7: 307-49.
- Camptothecin [web page on the Internet]. (Erişim 20.05.2011) Herbs-Tech: <http://www.herbs-tech.com/product/camptothecin.asp>
- Verma RP, Hansch C. Camptothecins: A SAR/QSAR study. *Chem Rev* 2009; 109: 213-35.
- Gabr A, Kuin A, Aalders M, El-Gawly H, Smets LA. Cellular pharmacokinetics and cytotoxicity of camptothecin and topotecan at normal and acidic pH. *Cancer Res* 1997; 57: 4811-6.
- Koster DA, Palle K, Bot ESM, Bjornsti MA, Dekker NH. Antitumour drugs impede DNA uncoiling by topoisomerase I. *Nature* 2007; 448: 213-7.
- Rasheed ZA, Rubin EH. Mechanisms of resistance to topoisomerase I-targeting drugs. *Oncogene* 2004; 22: 7296-304.
- Lorusso D, Pietragalla A, Mainenti S, Masciullo V, Vagno GV, Scambia G. Review role of topotecan in gynaecological cancers: Current indications and perspectives. *Crit Rev Oncol Hemat* 2010; 74: 163-74.
- Lorence A, Nessler CL. Molecules of interest camptothecin, over four decades of surprising findings. *Phytochemistry* 2004; 65: 2735-49.
- Priel E, Showalter SD, Blair DG. Inhibition of *Human Immunodeficiency Virus* (HTV-1) replication in vitro by noncytotoxic doses of camptothecin, a topoisomerase I inhibitor. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1991; 7: 65-72.
- Bodley AL, Shapiro TA. Molecular and cytotoxic effects of camptothecin, a topoisomerase I inhibitor, on trypanosomes and Leishmania. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3726-30.
- Bodley AL, Cumming JN, Shapiro TA. Effects of camptothecin, a topoisomerase I inhibitor, on *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 709-11.
- Dewick PM. *Medicinal Natural Products, A Biosynthetic Approach*. 2nd ed. England: John Wiley & Sons, Ltd.2002.
- Kutchan TM. Alkaloid Biosynthesis -The Basis for Metabolic Engineering of Medicinal Plants. *Plant Cell* 1995; 7: 1059-70.
- Camptotheca acuminata* Decaisne [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011): http://www.exogarden.nl/palmzaden/product_info.php?manufacturers_id=5&products_id=609
- Liu Z, Adams J. Camptothecin yield and distribution within *Camptotheca acuminata* trees cultivated in Louisiana. *Can J Botany* 1996; 74: 360-66.
- Wani MC, Wall ME. Plant Antitumor Agents. 11. The Structure of Two New Alkaloids from *Camptotheca acuminata*. *J Org Chem* 1969; 34: 1364-7.
- Li S, Zhang Z, Cain A, Wang B, Long M, Taylor J. Antifungal Activity of Camptothecin, Trifolin, and Hyperoside Isolated from *Camptotheca acuminata*. *J Agr Food Chem* 2005; 53: 32-7.
- Zhang Z, Li S, Zhang S, Liang C, Gorenstein D, Beasley RS. New Camptothecin and Ellagic Acid Analogues from the Root Bark of *Camptotheca acuminata*. *Planta Med* 2004; 70: 1216-21.
- Lin LZ, Cordell GA. 19-O-Methylangustoline from *Camptotheca acuminata*. *Phytochemistry* 1990; 29: 2744-6.
- Li S, Yi Y, Wang Y, Zhang Z, Beasley RS. Camptothecin accumulation and variations in *Camptotheca*. *Planta Med* 2002; 68: 1010-6.
- Puri SC, Verma V, Amna T, Qazi G, Spiteller M. An Endophytic fungus from *Nothapodytes foetida* that produces camptothecin. *J Nat Prod* 2005; 68: 1718-9.
- Nothapodytes foetida* (Slemure) Wight [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011): <http://www.protan2002.com/diarypro2/data/upfile/76-1.jpg>
- Fulzele DP, Satdive RK. Distribution of anticancer drug camptothecin in *Nothapodytes foetida*. *Fitoterapia* 2005; 76: 643-8.
- Wu SF, Hsieh PW, Wu CC, Lee CL, Chen SL, Lu CY, Wu TS, Chang FR, Wu YC. Camptothecinoids from the seeds of Taiwanese *Nothapodytes foetida*. *Molecules* 2008; 13: 1361-71.
- Toyota M, Komori C, Ihara M. A Concise Formal Total Synthesis of Mappicine and Nothapodytine B via an Intramolecular Hetero Diels-Alder Reaction. *J Org Chem* 2000; 65: 7110-3.
- Boger DL, Hong J. Total Synthesis of Nothapodytine B and (-)-Mappicine. *J Am Chem Soc* 1998; 120: 1218-22.
- Harsha VH, Hebbar SS, Hegde GR, Shripathi V. Ethnomedical knowledge of plants used by Kunabi Tribe of Karnataka in India. *Fitoterapia* 2002; 73: 281-7.
- Ervatamia heyneana* (Wall.) T. Cooke [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011): <http://www.flowersofindia.net/catalog/slides/Nag%20Kuda.html>
- Sati H, Joshi H, Joshi AB (2009). Diuretic activity of ethanolic extract of *Ervatamia heyneana* roots [web page on the internet]. (Erişim 01.11.2010): http://www.kppub.com/articles/march2009/diuretic_activity_of_ethanolic.html
- Gunasekera SP, Badawi MM, Cordell GA, Farnsworth NR, Chitnis M. Plant anticancer agents X. isolation of camptothecin and 9-methoxycamptothecin from *Ervatamia heyneana*. *J Nat Prod* 1979; 42: 475-7.
- Pillai KSM. Triterpenoids. I. Triterpenoids from fruit of *Tabernaemontana heyneana* (syn) *Ervatamia heyneana*. *Physical Sciences* 1955; 4: 27-34.
- Gunasekera SP, Cordell G, Farnsworth NR. Anticancer indole alkaloids of *Ervatamia heyneana*. *Phytochemistry* 1980; 19: 1213-8.
- Srivastava S, Singh MM, Kulshreshtha DK. A New Alkaloid and Other Anti-Implantation Principles from *Tabernaemontana heyneana*. *Planta Med* 2001; 67: 577-9.
- Mostuea brunonis* Didr. [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011): <http://database.prota.org/dbtwwpd/protabase/Photfile%20Images/Mostuea%20brunonis%20B.Wursten.jpg>
- Sobral M, Rossi L. *Mostuea muricata* (Gelsemiaceae), a new species from Brazil. *Novon* 2003; 13: 325-8.
- Dai JR, Hallock YL, Cardellina JH, Boyd MR. 20-O-β-glucopyranosyl camptothecin from *Mostuea brunonis*: A potential camptothecin produg with improved solubility. *J Nat Prod* 1999; 62: 1427-9.
- Ophiorrhiza pumila* Champ. ex Benth. [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011): <http://www.hkwildlife.net/redirect.php?fid=88&tid=55466&goto=nextoldset>
- Koh N, Tetsuo D, Masatsugu Y. Homostyly and Autogamy in *Ophiorrhiza pumila* (Rubiaceae) from the Ryukyu Archipelago. *J Jpn Botany* 2006; 81: 113-20.
- Kitajima M, Yoshida S, Yamagata K, Nakamura M, Takayama H, Saito K, Seki H, Aimi N. Camptothecin-related alkaloids from hairy roots of *Ophiorrhiza pumila*. *Tetrahedron* 2002; 58: 9169-78.
- Kitajima M, Fischer U, Nakamura M, Ohsawa M, Ueno M, Takayama H, Unger M, Stöckigt J, Aimi N. Anthraquinones from *Ophiorrhiza pumila* tissue and cell cultures. *Phytochemistry* 1998; 48: 107-11.
- Saito K, Sudo H, Yamazaki M, Koseki-Nakamura M, Kitajima M, Takayama H, Aimi N. Feasible production of camptothecin by hairy root culture of *Ophiorrhiza pumila*. *Plant Cell Rep* 2001; 20: 267-71.
- Ophiorrhiza mungos* Linn. [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011): <http://species.wikimedia.org/wiki/Ophiorrhiza>
- Neidle S. *Cancer Drug Design and Discovery*. New York: Academic Pres 2008.
- Roja G. Comparative studies on the camptothecin content from *Nothapodytes foetida* and *Ophiorrhiza* species. *Nat Prod Res* 2006; 20: 85-8.
- Baskar AA, Ignacimuthu S, Michael GP, Numair KSA. Cancer chemopreventive potential of Luteolin-7-O-Glucoside isolated from *Ophiorrhiza mungos* Linn. *Nutrition and Cancer* 2011; 63: 130-8.
- Arisawa M, Gunasekera SP, Cordell GA, Farnsworth NR. Plant

- anticancer agents XXI. constituents of *Merrilliodendron megacarpum*. *Planta Med* 1981; 43: 404-7.
48. *Merrilliodendron megacarpum* (Hemsl.) Sleum [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011):<http://www.flickr.com/photos/guam-flora-fauna/5177716594/>
 49. Zhou BN, Hoch JM, Johnson RK, Mattern MR, Eng WK, Ma J, Hecht SM, Newman DJ, Kingston DG. Use of COMPARE analysis to discover new natural product drugs: isolation of camptothecin and 9-methoxycamptothecin from a new source. *J Nat Prod* 2000; 63: 1273-6.
 50. Saijo N. Clinical Trials of Irinotecan Hydrochloride (CPT, Campto Injection, Topotecin Injection) in Japan. *Ann NY Acad Sci* 1996; 803: 292-305.
 51. Fuchs C, Mitchell EP, Hoff PM. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 491– 503.
 52. Wilke H, Bouche O, Rougier P, Köhne CH. Irinotecan for the treatment of gastric cancer. *EJC Suppl* 2004; 2: 48-51.
 53. Campto® Kısa Ürün Bilgisi [web page on the internet]. (Erişim 10.02.2011) T.C. İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü: http://www.ieg.gov.tr/Folders/KubKT/Ruhsat1%C4%B1%20%C3%9Cr%C3%BCnler2%20%C5%9Eube%20M%C3%BCd%C3%BCr1%C3%BC%C4%9F%C3%BC/Campto%20100mg%20flk-K%C3%9CB_1b8e316.pdf
 54. Jong FA, Jonge MJA, Verweij J, Mathijssen RHJ. Role of pharmacogenetics in irinotecan therapy. *Cancer Lett* 2006; 234: 90-106.
 55. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramirez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ. Genetic Variants in the *UDP-glucuronosyltransferase 1A1* Gene Predict the Risk of Severe Neutropenia of Irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1382-8.
 56. Campto® 100mg/5ml IV İnfüzyon İçin Enjektabl Çözelti İçeren Flakon [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011):<http://www.pfizer.com.hk/en/images/product/campto.jpg>
 57. Kim YH, Mishima M. Second-line chemotherapy for small-Cell Lung Cancer (SCLC). *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 143-50.
 58. Hycamtin IV Liyofilize Toz İçeren Enjektabl Flakon [web page on the Internet]. (Erişim 24.05.2011) Rx Media Pharma® 2011 İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı: www.rxmediapharma.com
 59. Hycamtin ® IV 4mg I Flakon [web page on the internet] (Erişim 01.05.2011): (http://i.dailymail.co.uk/i/pix/2009/02/05/article-1133792-034DA8EC000005DC-599_468x203.jpg)
 60. Jacobs AD, Burris HA, Rivkin S, Ritch PS, Eisenberg PD, Mettinger KL. A randomized phase III study of rubitecan (ORA) vs. best choice (BC) in 409 patients with refractory pancreatic cancer report from a North-American multi-center study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4013.
 61. Jeong J, Cho BC, Sohn JH, Choi HJ, Kim SH, Lee YJ, Jung MK, Shin SJ, Park MS, Kim SK, Chang J, Kim JH. Belotecan for relapsing small-cell lung cancer patients initially treated with an irinotecan-containing chemotherapy: A phase II trial. *Lung Cancer* 2010; 70: 77-81.
 62. Bom D, Curran DP, Zhang J, Zimmer SG, Bevins R, Kruszewski S, Howe JN, Bingcang A, Latus LJ, Burke TG. The highly lipophilic DNA topoisomerase I inhibitor DB-67 displays elevated lactone levels in human blood and potent anticancer activity. *J Control Release* 2011; 74: 325-33.
 63. Frapolli R, Zucchetti M, Sessa C, Marsoni S, Vigano L, Locatelli A, Rulli E, Compagnoni A, Bello E, Pisano C, Carminati P, D'Incalci M. Clinical pharmacokinetics of the new oral camptothecin gimatecan: The inter-patient variability is related to a1-acid glycoprotein plasma levels. *Eur J Cancer* 2010; 46: 505-16.
 64. Perego P, Ciusani E, Gatti L, Carenini N, Corna E, Zunino F. Sensitization to gimatecan-induced apoptosis by tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand in prostate carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 791-8.
 65. Francesco AM, Riccardi AS, Barone G, Rutella S, Meco D, Frapolli R, Zucchetti M, D'Incalci M, Pisano C, Carminati P, Riccardi R. The novel lipophilic camptothecin analogue gimatecan is very active in vitro in human neuroblastoma: A comparative study with SN38 and topotecan. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 1125-36.
 66. Bailly C. Homocamptothecins: potent topoisomerase I inhibitors and promising anticancer drugs. *Crit Rev Oncol Hemat* 2003; 45: 91-108.