

## Kanser Tedavisinde mTOR İnhibitörleri

Özge ÖZCAN, Miriř DİKMEN

### ÖZET

mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ilişkili protein kinaz ailesine ait bir serin/treonin kinazdır. mTOR başta hücre büyümesi, metabolizması ve proliferasyonu dâhil olmak üzere bir dizi hücrel fonksiyonun düzenlenmesinde ve hücrel homeostazinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Kanserde önemli olduğu saptanan temel sinyalizasyon yollarından biri de (PI3K)/AKT kinaz sinyal iletim yoludur. Bu yolağın sıklıkla kanserde işleyişi bozulur ve

bu yüzden de mTOR önemli bir antitümör hedef olmuştur. Antikanser ajanlar olarak mTOR inhibitörleri, rapamisin ve ondan türetilmiş temsirolimus, everolimus ve deforolimus (ridaforolimus)'tan oluşturmaktadır. Rapamisin ve analogları hem *in vitro* hem de *in vivo* kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu nedenle mTOR inhibitörleri birçok kanser tipi için önemli bir hedefdir.

**Anahtar kelimeler:** mTOR inhibitörleri, PI3K/AKT, kanser, rapamisin

### GİRİş

Karsinogenez sürecinde, hücrenin yaşaması, büyümenin kontrolü ve farklılaşması gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonlar aşamalı olarak meydana gelmektedir (1). Normal hücrelerde sinyal iletim yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan onkojenik mutasyonlar sonucu meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle onkojenik sinyal iletimi tümör gelişimi ile birlikte invazyon/metastaz sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (2).

Kanser hücrelerinde sinyal iletimi sıklıkla sitoplazmik kinazları (serin/tirozin kinazlar gibi) tetikleyen reseptör tirozin kinazların (RTK) aktive edilmesiyle gerçekleşmektedir (3). Fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özelliktedir ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulmaktadır. Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi görülmektedir. RTK aktivasyonu ise transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiyogenez gibi malign fenotipe özđü hücrel olayları hızlandırmaktadır (1, 4).

Kanserde önemli olduğu saptanan sinyal iletim yolları

Özge ÖZCAN

Özel Kütahya Kent Hastanesi, Hastane Eczanesi, Kütahya

**Sorumlu yazar:** Miriř DİKMEN

Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Eskişehir

**E-mail:** mirisd@anadolu.edu.tr

**Açıklama:** Bu derleme Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 5. Sınıf öğrencisi Ecz. Özge Özcan'ın 2014 yılı Mezuniyet Projesinden hazırlanmıştır (Danışman: Doç.Dr. Miriř Dikmen).

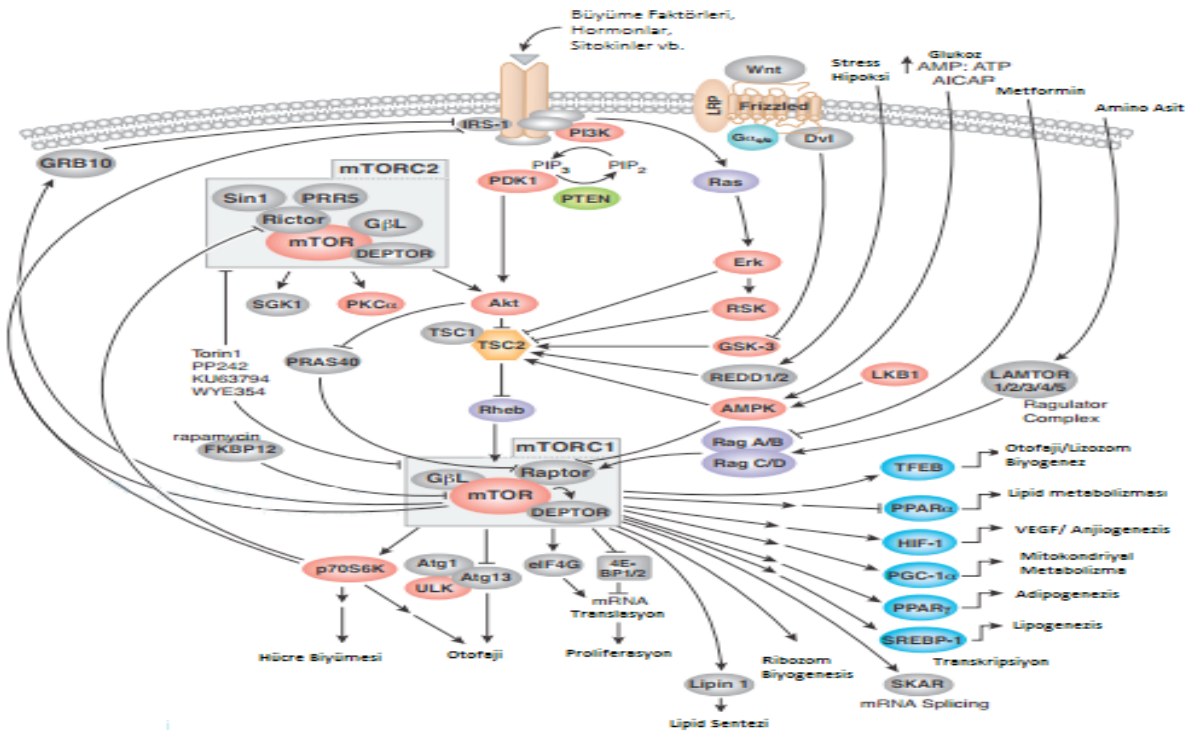
arasında PI3K/AKT kinaz (Fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt) yolu, protein kinaz C ailesi (PKC), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) ailesi ve Ras/Raf/MEK/ERK, JAK-STAT sinyalizasyon zincirleri yer almaktadır (3). PI3K/AKT sinyal yolağı kanser gelişiminde rol alan önemli yollardan biridir ve bu yolak insan kanserlerinin çoğunda kontrolsüz olarak aktivite göstermektedir (5). Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) yolağı epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi pek çok büyüme faktörleri ile aktive edilebilmekte ve çok sayıda önemli sinyal yolağı bileşenlerinin aktive edilmesini sağlamaktadır. Bu bileşenlerden biri de rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR)'dir (6). Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan ve rapamisin tarafından inhibe edilebildiği için '*mammalian target of rapamycin*' (mTOR) olarak adlandırılan bu hücre içi yolak, esas olarak bir serin/treonin protein kinazdır (7). mTOR aktivasyonu sonucunda hücre bölünmesine öncülük eden moleküllerin zincirleme aktivasyonu gerçekleşmekte ve böylece mTOR hücre içi ve hücre dışı sinyalleri birleştirerek büyüme, çoğalma ve hücre metabolizmasının düzenlenmesinde ve hayatta kalmanın merkezi fonksiyonlarında görev almaktadır (8). Bu yolağın aktivasyonu da, kanser hücrelerinin proliferasyonu, sağkalımı, kemoterapiye direnci ve anjiyogenez süreçleri ile ilişkili olup, kanser tedavisi için alternatif bir moleküler-hedef olarak görülmektedir.

### Kanser Tedavisinde mTOR Sinyal Yolu

Önemli bir sinyal yolu olan PI3K/AKT ve mTOR proteinin işlev süreci, reseptör tirozin kinazlar ile yakından ilişkilidir. Kanser gelişimi sırasında damar endoteli büyüme faktörü (VEGF) reseptörünü (VEGFR), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptör-a, epidermal büyüme faktörü (EGFR), c-Met gibi çeşitli RTK'lar kanser hücrelerinden salınabilmektedir. Bu RTK'lar için kanser hücrelerinin fonksiyonunu biçimlendirmede sıklıkla PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu kullanılmaktadır (3). RTK'ların aktivasyonu bu reseptörlerin sitoplazmik tirozin kalıntılarının otofosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu da PI3K'nın düzenleyici alt birimi olan p85 proteinini etkinleştirmektedir. p85, insülin reseptör substratları (IRS1,2) tarafından indirekt olarak da aktive edilebilir (9). RAS aktivasyonu da PI3K'da dolaylı bir aktivasyona yol açabilmektedir (10). PI3K, fosfataz ve tensin homologu (PTEN) tarafından ise PIP3 defosforile edilerek negatif yönde kontrol edilmektedir (11). Sonrasında, PI3K katalitik alt birimi p110 proteini fosfatidilinositol-4,5-bifosfat (PIP2)'yi fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfat (PIP3)'a dönüştürür (12). Ayrıca RTK'lar AKT, bir serin/treonin kinaz olan fosfatidilinositol 3-bağımlı kinaz 1 (PKD1)

tarafından fosforillenerek aktive olmaktadır (11). AKT'nin aşağı hücre sinyal yolağı efektörlerinden (downstream effectors) en önemlisi mTOR'dur (13). AKT, mTOR'u tüberoz skleroz 2 (TSC2)'nin doğrudan fosforilasyonu ile veya AMPK'nın inhibisyonu ile aktive etmektedir. mTOR, ayrıca büyüme faktörleri, tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu ve bunu izleyen PI3K/AKT fosforilasyonu ile de aktive olmaktadır. Aktive olmuş AKT, TSC1 ve TSC2 tüberoz skleroz kompleksini içeren protein dimerinin, büyümeyi baskılayıcı etkilerini engellemektedir. TSC1/TSC2 kompleksinin baskılayıcı etkilerinin engellenmesi, ise RAS homologu Rheb'in mTOR'u aktive etmesine neden olmaktadır. Rheb, Ras'a benzer bir yapı gösteren GTP hidrolizleyebilen özellikte olup, hücre büyümesi ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan önemli bir hücre membranı proteindir (14,15). Bu da mTOR'un aşağı akış(down regülasyon) yönündeki sinyal yolağında temel hedefi olan p70S6 ve ökaryotik transkripsiyon başlama faktörü supresörü (4EBP1) üzerine etkide olanak sağlamaktadır (15). TSC1/TSC2 heterodimerleri ise, Rheb'in aktivitesini GTP fosfataz aktivasyonu ile inhibe ederek mTOR aktivitesini inhibe etmektedir (13). AKT, PRAS40 proteozomal yıkımını sağlamaktadır. Fosforillenmemiş PRAS40 raptoru bağlamakta ve mTORC1 kompleksinden ayırmaktadır. Son çalışmalarda PRAS40'ın mTORC1 aktivasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir (16) (Şekil 1).

Temelde iki farklı çoklu-protein kompleksinden (mTORC1 ve mTORC2) oluşan mTOR'un önemli fonksiyonlarından biri hücre siklusunda yer alan proteinlerin (cyclin-D1, c-myc, ornitin dekarboksilaz gibi) mRNA transkripsiyonlarını düzenlemesidir (17). Fosforile edilmiş mTORC1, aşağı sinyal iletim efektörleri; 4EBP1 ve p70S6 kinaz (S6K) aracılığıyla hücre büyümesini, hücre siklusu devamlılığını ve hücre metabolizması için gerekli proteinlerin transkripsiyonunu sağlamaktadır (12). mTOR kinaz aktivitesinin substratı olan 4EBP1 proteini, mRNA transkripsiyonunu başlatma faktörü 4E (eIF4E) aktivitesini düzenlemektedir. Hücre çoğalmasının pasif olduğu fazda fosforile edilmemiş 4EBP1, ökaryotik başlatma faktörü 4E (eIF4E)'ye bağlı haldedir ve böylece mRNA transkripsiyonunun başlamasını inhibe etmektedir (18,19) (Şekil 1). Büyüme faktörleri gibi uyarıcılar aracılığıyla mTOR yolu üzerinden 4EBP1 proteini fosforile edildiğinde ise 4EBP1'in eIF4E'ye olan ilgisi azalmaktadır. Baskılayıcı proteinin ayrılmasıyla cyclin-D<sub>1</sub>, c-myc ve ornitin dekarboksilaz gibi G<sub>1</sub> fazının S fazına ilerlemesinde görevli olan proteinlerin mRNA transkripsiyonu başlar (18,20). Ayrıca 4EBP1'in fosforilasyonu hipoksik durumlarda tümörün büyümesini sağlayan angiogenez yollarında yer alan hipoksi ile indüklenmiş faktörlerin (HIF-1a vb.) sentezinde artışa da yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda S6K1'in



Şekil 1. mTOR yolu, ilişkili yollar ve düzenleyici faktörler (<http://www.cellsignal.com>)

fosforilasyonu da mRNA translasyonu sağlamaktadır. S6K1, IRS1 inhibisyonu yoluyla PI3K/AKT/mTOR'u negatif geri bildirim ile de inhibe etmektedir (8).

Son çalışmalarda, mTORC2 kompleksinin de fosfoinositid bağımlı kinaz 2 (PDK2) ve AKT'nin fosforillenmesi gibi fonksiyonları olduğu gösterilmiştir (21). Bu yollar hücre proliferasyonunda ve tümörögenizde önemlidir. Bunlardaki bozukluklar birçok kanserin patogeneğinde yer almaktadır (3,13) (Şekil 1). Ayrıca, mTOR apoptotik hücre ölümünün düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptir. Apoptotik ölüme temelde p53, B-hücreli lenfoma 2 (BCL2), BCL2-antagonisti (BAD), p21, p27 ve c-myc gibi sinyal iletim hedefleri belirleyicidir. mTOR aktivasyonu hücre ölümünü düzenleyen bu molekülleri inhibe etmektedir (3). Yine başka çalışmalarda mTOR'un tümör hücre motilitesinde, anjiyogenezinde ve kanser metastazlarının regülasyonunda önemli rol oynadığı açıklanmıştır (22).

Kanser hücrelerinde pek çok farklı mekanizmada PI3K/AKT/mTOR yolunun yapısal aktivasyonu gözlemlenmektedir. mTOR aktivasyonu ile sonuçlanan hücre içi süreçleri PTEN fonksiyonu kaybı, PI3K-p110 katalitik ünitesinin mutasyonu veya amplifikasyonu, PI3K-p85 düzenleyici ünitesinin mutasyonu, AKT1 ve AKT2 enzimlerinden herhangi birisinin amplifikasyonu ve TSC1/TSC2 gibi AKT ile ilişkili mTOR düzenleyici proteinlerin inaktivasyonu ya da mutasyonlarını içermektedir. İlginç olarak, mTOR'un kendisi hakkında herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir (3).

mTOR sinyal yolu, insan epidermal büyüme faktörü reseptörleri 1-4 (HER1-4), trombositin türeyen büyüme faktörü reseptörü (PDGFR)/KIT ve insülin büyüme faktörü reseptörü (IGFR) gibi aşırı eksprese edilmiş veya mutasyona uğramış tirozin kinaz reseptörleri dahil eksojen onkogenler ile aktive edilebilmekte ve Ras doğrudan PI3K-p110 alt ünitesine bağlanmaktadır. mTOR sinyal iletiminde, S6K1 veya eIF4E aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu da onkogeneze katkıda bulunabilmektedir (19).

Kanserde mTOR aktivasyonuna neden olan bir diğer durum ise aktifleşen p53'ün mTOR negatif düzenleyicisi olarak görev yapmasıdır. p53 geni, DNA hasarı ve düşük besin seviyeleri gibi hücrede stresi indükleyen şartlar altında aktive olan kritik tümör baskılayıcı proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinler sıklıkla malignite oluşumunda, eksikliğe veya mutasyona uğramışlardır ve fonksiyonlarını kaybetmeleri kemoterapiye dirençle ilişkilidir. Örneğin, glikozdan yoksun kalınan koşullarda, kanserde p53 fonksiyonu sıklıkla ortadan kalkar ve böylece bu durum mTOR yapısal aktivasyonunun lehine olabilir (19,22,23).

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının düzensizliğine sebep olan mekanizmalardan biri de vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF) ve anjiyogenez artıran HIF'lerin artan ekspresyonu ile birlikte tümörögenizi oluşturmaktadır. mTORC1 ve mTORC2 komplekslerinin aktivitesi HIF-1a ve HIF-2a'nın transkripsiyonundan da sorumludur (19). Kanser hücrelerinde, hipoksi anjiyogenezin en güçlü

uyarıcısıdır. Hipoksiye hücrel cevabı düzenleyen en önemli proteinler HIF'lerdir. HIFa ve HIFb subünitlerinden oluşmaktadır. Hipoksik durumlar HIF'leri aktive etmekte, bu da anjiyogenez için gerekli çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyarılmaktadır. Bu faktörler arasında VEGF, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) bulunmaktadır. Besin ve büyüme faktörleri bol miktarda bulunduğu, mTOR aktive olur, bu da protein sentezi, hücre büyümesi ve hücre gelişimine neden olur (12) (Şekil 1).

mTOR protein ailesinin çok yönlü başka fonksiyonları da vardır. Aktin hücre iskeleti, protein yıkımı, PKC sinyalizasyonu ve ribozom biyogenezinin organizasyonunda, hücre içi aminoasit ve diğer esansiyel besin konsantrasyonlarına yanıt olarak mRNA transkripsiyon ve protein translasyonun başlatılmasının düzenlenmesine katılmaktadırlar (24, 25). Antikanser ajanlar olarak mTOR inhibitörlerinin ortaya çıkışı ana molekülün ziyade rapamisin analogları ile başlamıştır. Rapamisin (sirolimus), ilk kez 1969'da doğu İzlanda'da *Streptomyces hygroscopicus* isimli bakteriden izole edilmiştir. 1975'de bu bakterinin doğal fermantasyon ürünü olan antifungal makrosiklik lakton elde edilmiş ve rapamisin ismi verilmiştir (26). Güncel olarak belirlenmiş rapamisin analogları ise sirolimus, temsirolimus, everolimus ve deforolimustan (ridaforolimus) oluşmaktadır. mTOR inhibitörü ilaçlar, hücre içi protein olan FK506 bağlayıcı protein-12 (FKBP-12) ile kompleks oluşturarak ve raptorun mTOR'a bağlanmasını engelleyerek mTOR aktivitesini önlemektedir (27). mTOR inhibitörlerinin kanserli hastalarda güvenilirlikleri ve etkinlikleri kanıtlanmıştır. mTOR inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar uzun süreli tümör yanıtı sağlamıştır. Bu nedenle de temsirolimus ve everolimusa "Food and Drug Administration (FDA)" ve "European Medicines Agency (EMA)" tarafından renal hücreli kanser tedavisinde endikasyon verilmiştir (28, 29). Deforolimus (Ridaforolimus) ise, sarkomada etkinliği gösterilmiş bir mTOR inhibitörüdür (30). mTOR inhibitörü ilaçların meme, lenfoma ve sarkomlarla birlikte meme, akciğer, mide kanserlerini içine alan çeşitli solid tümörlerde etkinliği gösterilmiştir (31).

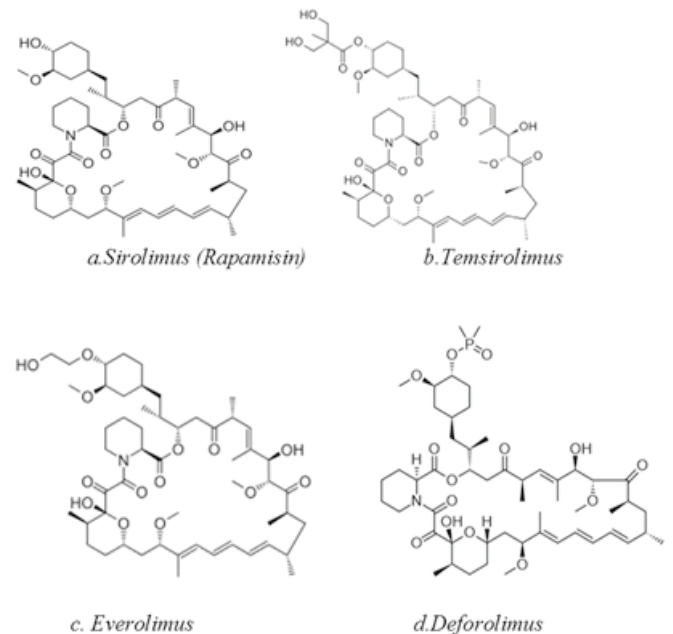
### mTOR İnhibitörleri:

#### a. Sirolimus (Rapamisin):

Daha önce de belirttiğimiz gibi sirolimus (Rapamisin, RAPAMUNE), *Streptomyces hygroscopicus* tarafından üretilen, makrosiklik bir laktondur (Şekil 2a) (32). Sirolimus antifungal, antitümör ve immünoşüpresan etkilere sahip bir mTOR inhibitörüdür. Sirolimus diğer immünoşüpresanlarla sinerjik etki göstermektedir ve toksik etkilerinin çakışması oldukça düşük düzeydedir. Böbrek transplantasyonu ile ilişkili

klinik araştırmalar sırasında, sirolimusun siklosporin ve kortikosteroidler birlikte kullanılmasının, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında (azatiyoprin, plasebo ile kombine siklosporin veya kortikosteroidler) akut reddedilmeyi %60 oranında azalttığı gösterilmiştir. Sirolimus ve kontrol grupları arasında greft kaybı ve yaşam oranı benzer bulunmuştur. Ayrıca sirolimusun kronik red insidansını azaltabileceği gösterilmiştir. Sirolimus tedavisinin diğer yararları, akut red riskinde bir artış olmadan kortikosteroidler başarıyla erken kesilmesi, siklosporin dozunun azaltılması, primer işlevsiz greftlerin kurtarılması olarak sıralanabilmektedir (33).

Sirolimus organ transplantasyonu rejeksiyonunun profilaksisinde kalsinörin inhibitörleri ve glukokortikoidlerle birlikte endikedir (34). Kalsinörin inhibitörlerine bağlı nefrotoksitesi olan ya da bu risk taşıyan hastalarda, kalıcı böbrek hasarından korunmak için sirolimus glukokortikoid ve mikofenolat mofetil ile birlikte kullanılmaktadır (35). Bu nedenle sirolimus kullanımı için yeni bir endikasyon da, hasta stabil dahi olsa böbrek fonksiyonlarını korumak için kalsinörin inhibitörlerinden uzak durulmasıdır (36). Sirolimusun *in vitro* ortamda kas hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinde antiproliferatif etkileri bulunmasıyla, vasküler hasar modellerinde intimal hiperplaziyi azalttığı gösterilmiştir. Bu özellikleri nedeniyle sirolimusun kronik allogreft lezyonlarında yararlı olabileceği düşünülmüş, lokal hücre proliferasyonu ve damar tıkanıklığını inhibe etmek amacıyla stentlerin yapısına eklenmiştir (35).



Şekil 2. mTOR inhibitörlerinin kimyasal yapıları (51)

Sirolimusun test edildiği ilk çalışmalarda, biyopsi ile kanıtlanmış Kaposi sarkomu (Human herpes virüs 8 veya

Kaposi sarkomu bağlantılı herpes virüsünün sebep olduğu bir tümör tipi) olan böbrek nakli hastalarında, nakil sonrası birkaç hafta siklosporinle tedavinin durdurulup 6 aylık bir süre için sirolimusa başlandığı bildirilmiştir (37,38). Yapılan çalışmada 15 hastanın tümünde deri lezyonlarının ortadan kalkması ile üç ay içinde klinik yanıt vermiş, 6 ayda da histolojik tam remisyon biyopsi ile doğrulanmıştır. Ayrıca, sirolimusun immünosupresif özellikleri aracılığıyla greft reddini engelediği açıklanmıştır. Bu nedenle sirolimusa böbrek trasplant reddi profilaksisi ve karaciğer trasplant reddi profilaksisi için endikasyon verilmiştir (38).

FDA sirolimusu Eylül 1999'da böbrek trasplantasyonu sonrası organ reddinin önlenmesinde kullanılmak üzere onaylamıştır. Etken maddesi sirolimus olan RAPAMUNE® adlı ticari müstahzarına ise EMEA tarafından 13.03.2001 tarihinde böbrek nakli sonrası greft reddinin önlenmesi için kullanımında terapötik onay verilmiştir (33).

2012 yılında yapılmış mTOR inhibitörleri ile ilgili Faz II ve Faz III çalışmalardan elde edilmiş verilere göre, sirolimusun tüm gruplarda gözlenen yaygın yan etkileri aftöz ülser, diyare, üst solunum yolu enfeksiyonu, grubun % 75'inde gözlenen yan etkileri ise diyare, pyelonefrit, stomatit, solunum yolu enfeksiyonları olarak belirlenmiştir. Ciddi advers etkilere ise rastlanmamıştır (30).

#### **b. Temsirolimus:**

Temsirolimus (Torisel ve CCI-779) ise mTOR protein ailesinin bir diğer üyesi olup, PI3K/AKT sinyal yolunda rol oynayan önemli bir serin/treonin kinazdır. Temsirolimus, mTOR'u inhibe eden bir rapamisin analogu ve aynı zamanda oral yoldan kullanılan sirolimusun ester analogudur (Şekil 2b) (38).

Pek çok prelinik modelde temsirolimusun antitümör etkinliği gösterilmiştir (39). FDA tarafından renal hücre kanseri (RCC) tedavisinde kullanılmak üzere onaylanan ilk mTOR antagonistidir. Renal hücre kanserli ve risk durumu düşük hastalara uygulanan interferon alfa-2a tedavisi ile karşılaştırıldığında, temsirolimus tedavisi progresyona kadar geçen süreyi azaltmakta, total sağkalımın ise artmasını sağlamaktadır. Temsirolimus ve interferon alfa-2a'nın kullanıldığı kombine tedavilerde karşılaşılan yan etkiler nedeniyle planlanan dozun %75'i uygulanabilirken, tek başına temsirolimusun kullanıldığı tedavilerde ise planlanan dozun %92'si hastalara verilebilmektedir (40). İncelenen klinik veriler sonucunda daha önce immünoterapi uygulanmamış (IL-2, interferon alfa-2a) risk oranı düşük hastalar için temsirolimus tedavisinin uygun olduğu belirlenmiştir (33). Bu nedenle kötü prognozlu metastatik böbrek hücreli kanserin birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır (29). Ancak elde edilen verilerin yeterli olmaması sebebiyle

temsirolimus tedavisi daha önce immünoterapi uygulanmış hastalarda ise değerlendirilememektedir (41).

Avrupa Birliği İlaç Ajansı (EMA) tarafından 6 Nisan 2006'da en az 6 prognostik risk faktörü olan ilerlemiş renal hücre kanserinin birinci sıra tedavisi için onaylanmıştır. Ticari preparatı Tosirel® ABD'de Mayıs 2007'de böbrek hücresi kanserinin (metastatik renal hücreli karsinom) tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (38).

Temsirolimus FDA tarafından 2007 yılından itibaren ilerlemiş renal hücreli karsinomda kullanılmak üzere onaylanmıştır (38). Diğer endikasyonları arasınada astrositoma ve manto hücreli lenfomanın olduğu bilinmektedir ancak onay almamıştır (33).

Şimdilerde tekrarlayan malign gliomalar üzerinde erlotinib ile birlikte temsirolimus kombinasyonunun kullanılabilirliği düşünülmektedir. Bu kombinasyonun etkinlik ve güvenlik çalışmaları yapılmaktadır (42).

İleri kanser hastaları üzerinde yapılan Faz I pilot çalışmalarında temsirolimus güvenlik, tolere edilebilirlik ve farmakokinetik özellikleri açısından test edilmiştir. Araştırmaya katılan 24 hastada 7,5-220 mg/m<sup>2</sup> arasında değişen farklı dozlarda kullanılmış ve 34 ve 45 mg/m<sup>2</sup> doz grubundaki iki hastada trombositopeni, tedavide en yüksek doz olan 220 mg/m<sup>2</sup>'nin verildiği 9 hastanın ikisinde ise bipolar sendrom, stomatit ve asteni rapor edilmiştir. İmmünsüpresif hiçbir olay bildirilmemiş ve 25, 75 ve 220 mg/m<sup>2</sup> dozlarında daha ileri faz II ve III çalışmaları önerilmiştir (38).

2012 yılında yapılmış mTOR inhibitörleri ile ilgili faz II ve faz III çalışmalardan elde edilmiş verilere göre temsirolimusun tüm gruplarda gözlenen yaygın yan etkileri stomatit, yorgunluk ve anemi olarak belirlenmiştir. Ciddi advers etkileri arasında ise stomatit ve yorgunluk dışında bulantı, kusma ve nefes darlığı yer almaktadır (30).

#### **c. Everolimus:**

Everolimus (RAD-001) makrolit yapılı yeni bir immünosupresandır. Proliferasyon sinyal inhibitörü (PSI) olarak sınıflandırılan sirolimusun analogudur (Şekil 2c). Klinik açıdan sirolimusa çok benzemekle birlikte farklı bir farmakokinetiği vardır. Temel farklılık yarılanma ömrünün daha kısa olması bu nedenle de kararlı durum ilaç konsantrasyonuna daha kısa zamanda ulaşılmasıdır. Sirolimusta olduğu gibi bir kalsinörin inhibitörü ve bir mTOR inhibitörü ile kombinasyonu bir yıl içerisinde kalsinörin inhibitörünün yalnız kullanımından daha fazla böbrek toksisitesi yaratmaktadır. Bu durum bize mTOR inhibitörleri ile kalsinörin inhibitörleri arasındaki ilaç etkileşiminin toksisiteyi artırırken organ reddini azalttığını düşündürmektedir (43).

Everolimus, kemirgenlerdeki ve insan dışı primatlardaki allotransplantasyon modellerinde allogreft reddini önlemektedir. Bu nedenle, allojenik böbrek veya kalp nakledilen ve düşük/orta dereceli immünolojik riski bulunan erişkin hastalarda organ reddine karşı korunma amacıyla kullanılmaktadır. Everolimus etkinliğini artırmak için çoğunlukla diğer immünoşüpresanlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Everolimus, mikroemülsiyon için siklosporin ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılmalıdır. İsveç'te 2003 yılında, siklosporin A ile kombine halde kalp ve böbrek transplant reddinin önlenmesinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı tarafından 17 Temmuz 2005'te kalp ve böbrek transplant reddinin önlenmesinde onaylanmıştır (33). Everolimusun, sorafenib veya sunitinib tedavilerine dirençli ileri evre RCC'li hastalarda kullanımı FDA tarafından Mart 2009'da onaylanmıştır. Ayrıca everolimusun astrositoma, meme kanseri, pankreatik nöroendokrin tümör, renal anjiyomiyolipomda da kullanılabilmesiyle ilgili çalışmalar bulunmaktadır (44).

Etkin maddesi everolimus olan ticari müstahzarlar CERTICAN™ ve AFINITOR™ dur. Afinitor FDA tarafından postmenopozal hormon reseptörü pozitif [östrojen(ER)/progesteron PR(+)], Human Epidermal Growth Receptor negatif [HER2(-)] olan meme kanseri hastalarında Aromasin ile birlikte kullanımını onaylamıştır. Daha önce Femara ve Arimidex kullanmasına rağmen progrese olan 724, ER/PR(+) ve HER2(-) hasta üzerinde yapılan çalışmalarda progresyonsuz sürenin 4,6 ay olduğu görülmüştür (45). Ayrıca Afinitor pankreas tümörü ve renal hücre kanserinde kullanılmak üzere EMEA tarafından 03.08.2009 tarihinde onay almıştır (46).

2012 yılında yapılmış mTOR inhibitörleri ile ilgili faz II ve faz III çalışmalardan elde edilmiş verilere göre everolimusun tüm gruplarda gözlenen yaygın yan etkileri diyare, bulantı, yorgunluk ve anemi olarak belirlenmiştir. Ciddi advers etkileri arasında ise anemi ve yorgunluk dışında hipokalemi, lenfopeni ve kusma yer almaktadır (30).

#### **d. Deforolimus:**

En yeni mTOR inhibitörü, ön ilaç olmayan rapamisin analogu deforolimustur. Ayrıca AP23573 ve MK-8669; ridaforolimus adıyla da bilinmektedir (Şekil 2d). (47). Son zamanlarda yayınlanan bir faz I çalışmasında, ilerlemiş solid kanserli hastalarda deforolimusun farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri belirlenmiştir. Toplam otuz iki hastaya dört haftalık bir döngüde her iki haftada beş gün olmak üzere (günde bir kez, 3-28 mg iv.) deforolimus verilmiştir. Yaygın doz sınırlayıcı toksisite üç hastada döküntüyü takiben görülen üçüncü evre mukozittir, ancak tedirgin edici

yaygınlıkta değildir. Bu yüzden maksimum tolere edilebilir doz 18,75 mg/gün olarak belirtilmektedir. Araştırmacılar dört hastada (biri küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, biri karışık müllerian tümörü (karsinosarkom), biri renal hücreli karsinom ve biri de Ewing sarkoması (primer malign kemik tümörü) kısmi yanıt ve başka üç hastada ise minör yanıtların doğrulandığını rapor etmişlerdir (48-50).

İlerlemiş kanserlerde yapılan ikinci bir faz I çalışmasında deforolimus belirgin bir toksisite olmadan 6,25-25 mg arasında değişen dozlarda haftalık intravenöz olarak uygulanmıştır. İlerlemiş sarkomu olan hastalar üzerinde deforolimusun ilk faz II çalışmalarından alınan sonuçlar, araştırılan ilacın iyi bir toksisite profili ve umut verici etkinliği olduğunu göstermiştir (38).

Deforolimusun iyi tolere edilmiş ve yaygın görülen toksisite yorgunluk, mukozit, hiperlipidemi, döküntü ve trombositopenidir. Ciddi advers etkileri ise anemi, trombositopeni, hipofosfatemi, hiponatremi, hipokalemi olarak belirlenmiştir (30). Önceden tedavi edilmiş ilerlemiş endometriyum kanserlerinde yapılmış deforolimusun ikinci faz II klinik çalışmalarından elde edilen ilk sonuçlar yakın zamanda Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) yıllık toplantısında sunulmuş ve bu yeni rapamisin analogunun orta dereceli etkinliği gösterilmiştir. Kayıtlı 25 hastadan 9'unda (%33) klinik açıdan yararlı sonuçlar (tam yanıt, kısmi yanıt ve uzun süren stabil hastalık dahil) elde edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi benzer toksisiteler bildirilmiştir (30,38).

#### **SONUÇ**

mTOR, hücre büyümesi, proliferasyonu ve hücre sağkalımından sorumlu serin/treonin protein kinaz yapısına sahiptir. mTOR sinyal yolağı, kanser de dâhil olmak üzere pek çok hastalık mekanizmasıyla ilişkilidir. Moleküler ajanlar ve genetik testler, son yıllarda kolorektal, akciğer, meme ve prostat kanserinin de dâhil olduğu pek çok kanserde daha uygulanabilir ve geçerli olan rasyonel tedavilerin tercih edilmesine yol açmıştır. mTOR inhibitörleriyle tedavi yaklaşımı da kanser tedavisinde yeni bir hedefdir. mTOR inhibitörleri, kanser hücrelerinde sinyal iletimini tetikleyen tirozin kinaz aktivasyonunu etkileyerek hücre büyümesi ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde temel bir görev almaktadır. İlerlemiş renal hücre kanserlerinde mTOR inhibitörlerinden alınan olumlu sonuçlar, sirolimus ve analoglarının umut verici ve güvenli etki profiline sahip olması, mTOR inhibitörlerinin daha fazla klinik çalışmayla değerlendirilmesi için teşvik edici gözükmektedir.

**mTOR Inhibitors in the Treatment of Cancer****ABSTRACT**

The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a highly conserved in evolution serine/threonine kinase belonging to the phosphatidylinositol kinase related protein kinases family. mTOR plays a central role in regulation of a number of cellular function including especially cell growth, metabolism and proliferation and in ensuring cellular homeostasis. Once of basic signalling pathway that has been described as important

in cancer including phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/kinase cascade. These pathway are frequently deteriorated in cancer, and therefore mTOR inhibition is a important antitumor target. mTOR inhibitors include rapamycin (i.e. sirolimus) and its derivatives; temsirolimus, everolimus and deforolimus (ridaforolimus). Rapamycin and analogs inhibit proliferation of cancer cells in both *in vitro* and *in vivo*. mTOR inhibitors have the important potential to provide anticancer activity in many tumor types.

**Keywords:** mTOR inhibitors, PI3K/AKT, cancer, rapamycin,

**KAYNAKLAR**

- Doğan AL, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. Hacettepe Tıp Derg 2004;35: 34-42.
- Demirkazık A, Özal G. Prostat kanserinde hedefe yönelik tedavinin yeri. Üroonkoloji Bülteni 2010;2: 64-8.
- Küçüköner M, Işıkdöğen A. Kanser tedavisinde mTOR inhibitörleri. Dicle Tıp Derg 2013;40:, 156-60.
- Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. Nature 2001;411: 355-64.
- Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. Nat Rev Cancer 2009;9: 550-62.
- Wang Y, Mikhailova M, Bose S, Pan CX, deVere White RW, Ghosh PM. Regulation of androgen receptor transcriptional activity by rapamycin in prostate cancer cell proliferation and survival. Oncogene 2008;27: 7106-17.
- Kırkalı Z, Tüzel E. İleri evre böbrek hücreli kanser tedavisinde yeni gelişmeler. Türk Üroloji Derg 2007;33: 385-91.
- Laplanche M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. J Cell Sci 2009;122: 3589-92.
- Wysocki PJ. mTOR in renal cell cancer: Modulator of tumor biology and therapeutic target. Expert Rev Mol Diagn 2009;9: 231-41.
- Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2: 489-501.
- Bellacosa A, Chan TO, Ahmed NN, Datta K, Malstrom S, Stokoe D, McCormick F, Feng J, Tsichlis P. Akt activation by growth factors is a multiple-step process: The role of the PH domain. Oncogene 1998;17: 313-25.
- Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K, and mTOR signalling controls tumor cell growth. Nature 2006;441: 424-30.
- Pawson T. Introduction: Protein kinases. FASEB J 1994; 8:1112-3.
- Tıgılı H. Hücre Büyümesi İle İlgili mTOR Sinyal Yoluğında Yer Alan Rheb Proteininin Mesane Kanserli Hastalarda Araştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 2009, İstanbul.
- Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. Cancer Cell 2005;8: 179-83.
- Sancak Y, Thoreen CC, Peterson TR, Lindquist RA, Kang SA, Spooner E, Carr SA, Sabatini DM. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. Mol Cell 2007; 25: 903-15.
- Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. Cancer Cell 2007;12: 9-22.
- Figlin RA, Brown E, Armstrong AJ, Akerley W, Benson AB, Burstein HJ, Ettinger DS, Febbo PG, Fury MG, Hudes GR, Kies MS, Kwak EL, Morgan RJ, Mortimer J, Reckamp K, Venook AP, Worden F, Yen Y, NCCN task force report: mTOR inhibition in solid tumors. JNCCN 2008; 6 (Supplement 5): 1-20.
- Toschi A, Lee E, Gadir N, Ohh M, Foster DA. Differential dependence of hypoxia- inducible factors 1a and 2a on mTORC1 and mTORC2. J Biol Chem 2008;283: 34495-9.
- Hara K, Maruki Y, Long X, Yoshino K, Oshiro N, Hidayat S, Tokunaga C, Avruch J, Yonezawa K. Raptor, a binding partner of target of rapamycin (TOR), mediates TOR action. Cell 2002;110: 177-89.
- Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. Science 2005;307: 1098-1101
- Zhou H, Huang S. mTOR signaling in cancer cell motility and tumor metastasis. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2010;20: 1-16.
- Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. Proc Natl Acad Sci 2005;102: 8204-9.
- Thomas G, Hall MN. TOR signaling and control of control of cell growth. Curr Opin Cell Biol 1997 9:782-7.
- Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. Cell 2000;103: 252-3.
- Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. J Antibiotic 1975;28: 727-32.

27. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18: 1926-35.
28. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, Park Y, Liou SH, Marshall B, Boni JP, Dukart G, Sherman ML. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-18.
29. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
30. Agulnik M. New developments in mammalian target of rapamycin inhibitors for the treatment of sarcoma. *Cancer* 2012;118: 1486-97.
31. Yuan R, Kay A, Berg WJ, Lebwohl D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol* 2009;2: 1-12.
32. Vezina C, Kuldelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot* 1975;28: 721-6.
33. Üstünes L(Ed). RxMediaPharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2014.
34. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, Vanrenterghem Y, Neylan J. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: A phase 2 trial rapamune study group. *Transplantation* 1999;68: 1526-32.
35. Demirci C, Töz H. Renal transplantasyonda mTOR inhibitörleri ve mikofenolat mofetilin kombine kullanımı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2008;17: 33-8.
36. Stegall MD, Larson TS, Prieto M, Gloor J, Textor S, Nyberg S, Sterioff S, Ishitani M, Griffin M, Kremers W, Lund W, Schwab T, Cosio F, Velosa J. Kidney transplantation without calcineurin inhibitors using sirolimus. *Transplantat Proc* 2003; 35: S 125-7.
37. Atalay C, Yılmaz KB, Karaman N, Altınok M. Klasik Kaposi sarkomunda tedavi. *Erciyes Tıp Derg* 2007;29: 128-31.
38. Strimpakos AS, Karapanagiotou EM, Saif MW, Syrigos KN. The role of mTOR in the management of solid tumors: An overview. *Cancer Treat Revi* 2009;35: 148-59.
39. Frost P, Moatamed F, Hoang B, Shi Y, Gera J, Yan H, Frost P, Gibbons J, Lichtenstein A. *In vivo* antitumor effects of the mTOR inhibitor CCI-779 against human multiple myeloma cells in a xenograft model. *Blood* 2004;104: 4181-7.
40. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356: 2271-81.
41. Halbert RJ, Figlin RA, Atkins MB, Bernal M, Hutson TE, Uzzo RG, Bukowski RM, Khan KD, Wood CG, Dubois RW. Treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer* 2006;107: 2375-83.
42. Robins HI, Wen PY, Chang SM, Kuhn J, Lamborn K, Cloughesy T, Glibert MR, Yung WK, Dancey J, Prados MD. Phase I study of erlotinib and CCI-779 (temsirolimus) for patients with recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol* 2007; ASCO Meeting Abstracts (No 18S; June 20 Supplement) 25:2057.
43. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valentine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sørensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients, for the RAD B253 Study Group. *N Engl J Med* 2003;349: 847-58.
44. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26: 4311-8.
45. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-everolimus>
46. European Medicines Agency. EMEA. <http://www.ema.europa.eu/ema/index>. 2014.
47. Cantor ME. First Quarter 2009 Development Progress and Financial Results. ARIAD raporu, No: 617-621-2208, USA, 2009.
48. Yüksel H, Demircan Sezer S, Küçük M, Çulhacı N, Erkuş M. İleri evre uterin karsinosarkomda uzun süreli hastalıksız sağkalm. *Türk Jinekolojik Onkoloji* 2012;66-8.
49. Sezak M, Öztıp F. Ewing sarkomunda prognoz klinik ve histolojik bulgular ile belirlenebilir mi? *Ege Tıp Derg* 2008;47: 127-34.
50. Mita MM, Mita AC, Chu QS, Rowinsky EK, Fetterly GJ, Goldston M, Patnaik A, Mathews L, Ricart AD, Mays T, Knowles H, Rivera VM, Kreisberg J, Bedrosian CL, Tolcher AW. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573; MK-8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26: 361-7.
51. <https://en.wikipedia.org/wiki>