

Halofuginonun Yeni Kullanım Alanları

Orhan ÇORUM¹

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, KONYA

Özet

Halofuginon {7-bromo-6-chloro-3-[3-(3-hydroxy-2-piperidinyl)-2-oxopropyl]-4(3H)-quinazolinone} *Dichroa febrifuga* Lour bitkisinden elde edilen februfigin isimli alkaloidin analogudur ve veteriner sahada uzun yıllardır antiprotozoon ilaç olarak kullanılmaktadır. Hidrobromid tuzu broyler ve hindilerde koksidiyoz tedavisinde kullanılırken, laktat tuzu ruminantlarda kriptosporidiozis tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca theileria tedavisinde de kullanılabilir. Son zamanlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda antiprotozoon etkisinin yanında antifibrotik etkisi değerlendirilmektedir. İlaç bu etkisini tip 1 kollajen sentezini inhibe ederek göstermektedir. Yapılan son çalışmalarda ilacın antitümöral, antiangiyojenik, antimetastatik, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antioksidan etkilerinin varlığında bildirilmiştir. Mevcut derlemede halofuginonun yeni kullanım alanları hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Antifibrotik, Antiinflamatuvar, Antitümöral, Halofuginon, Kollajen.

New Application Areas of Halofuginone

Abstract

Halofuginone {7-bromo-6-chloro-3-[3-(3-hydroxy-2-piperidinyl)-2-oxopropyl]-4(3H)-quinazolinone} is analog of februfigin obtained from *Dichroa febrifuga* Lour and it is used as antiprotozoal drug in veterinary area for a long time. Although hydrobromide salt is used in the treatment of broiler and turkey coccidiosis, lactate salt is used in the therapy of ruminant cryptosporidiosis. Moreover, it may be used in treatment of theileria. Nowadays, in the in vivo and in vitro studies, its antifibrotic effect is evaluated including antiprotozoal effect. This effect of the drug shows inhibiting the synthesis of collagen type 1. In addition, in the recent studies antitumoral, antiangiogenic, antimetastatic, antiinflammatory, antiproliferative and antioxidant effects of drug are recently reported. In this review, it was mentioned that new application areas on halofuginone.

Key words: Antifibrotic, Antitumoral, Antiinflammatory, Halofuginone, Collagen.

1.Giriş

Halofuginon {HLF, 7-bromo-6-chloro-3-[3-(3-hydroxy-2-piperidinyl)-2-oxopropyl]-4(3H)-quinazolinone}, *Dichroa febrifuga* Lour bitkisinden elde edilen februfigin isimli alkaloidin analogudur. HLF hidrobromid tuzu broyler ve hindilerde koksidiyozisten korunmak için kullanılırken, laktat tuzu ruminantlarda kriptosporidiozis tedavisinde antiprotozoon olarak kullanılmaktadır. Ayrıca EMEA tarafından önerilmemekle birlikte theileria tedavisinde kullanımı bildirilmiştir (1,2,3).

2. Yeni Kullanım Alanları

2.1. Fibrozis

HLF beşeri hekimlikte ilk olarak skleroderma (SCC) tedavisinde kullanılmıştır. SCC nedeni tam olarak bilinmeyen bağ dokunun kronik

seyirli otoimmün hastalığı olup dermis ve iç organlarda aşırı kollajen birikimi ile karakterize hastalıktır. SCC'lı hastalardan alınan biyopsi ve in vitro deri fibroblastlarında yapılan çalışmalarda tip 1 kollajen $\alpha 1$ gen ekspresyonuna bağlı kollajen artışı olduğu görülmüştür. Doku fibroblastlarını ekstraselüler matriks (ECM), sitokinler ve çeşitli hücre mediatörleri etkiler. Kollajen ve ECM artışı ile oluşan fibrozis hastalığın ileri döneminde ortaya çıkar (2, 4, 5). Kronik Graft-Versus Host Hastalığı (cGvHD) SCC'ya benzeyen, bağ dokunun otoimmün hastalığıdır. cGvHD ya da SCC hastalıklarına model olan farelerde %0.01'lik krem şeklinde lokal veya periton içi (IP) HLF uygulandığında tip 1 kollajen $\alpha 1$ gen ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı, IP uygulamanın ise lokal uygulamadan daha etkili olduğu bulunmuştur. SCC modeli oluşturulan farelerde 60 gün boyunca HLF (1 mcg/kg, IP) uygulamasının derideki kalınlaşmayı önemli

ölçüde azalttığı belirtilmiştir. İn vitro yapılan çalışmada ise HLF'un, transforming growth factor (TGF) β sentezini engelleyip tip 1 kollajen sentezini azalttığı bildirilmiştir. SCC modellenen farelerde yapılan başka çalışmada HLF, 45 gün boyunca 1 mcg/fare/gün uygulandığında deri tip 1 kollajen $\alpha 1$ gen ekspresyonunu, deri içeriğini ve dermis kalınlaşmasını azalttığı görülmüş ve kollajen içeriğindeki azalma immünohistokimyasal olarak doğrulanmıştır (4, 6, 7, 8).

Karaciğer fibrozisi ve sirozu tip 1 kollajen gen transkripsiyonu artışına bağlı aşırı kollajen birikimi ile karakterizedir. Safra kanalı ligasyonu da sirozu indükleyen bir diğer durumdur. HLF safra kanalı ligasyonunun oluşmasından bir hafta önce diyet şeklinde verilmeye başlandığında tip 1 kollajen gen ekspresyonunu azaltarak karaciğer kollajen içeriğini azalttığı ve serum alkalik fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz ile aspartat aminotransferaz (AST) konsantrasyonlarındaki artışta önlediği belirtilmiştir. Ratlarda deneysel olarak indüklenen karaciğer fibrozisinde HLF uygulamasının karaciğer ağırlık artışı ile ALP ve AST değerlerindeki artışı azalttığı, azalan albümin değerini tekrar artırarak karaciğer fonksiyonundaki bozulmayı önlediği bildirilmiştir. Ratlarda yapılan bir diğer deneysel karaciğer fibrozisinde, profilaksi ve tedavi amacıyla HLF uygulandığında karaciğerde tip 1 kollajen $\alpha 1$ gen ekspresyonundaki artışın önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Sirozla ilgili ratlarda yapılan başka çalışmada, profilaksi veya tedavi amacıyla uygulanan HLF'un karaciğerin rejenerasyon yeteneğini artırdığı ve artan tip 1 kollajen $\alpha 1$ gen ekspresyonunu azalttığı görülmüştür (6, 9, 10, 11).

Akciğer fibrozisinde paraneoplazmi dokuda bağ doku birikimi bulunmaktadır. Akciğer yaralanmaları, travmalar, kemik iliği transplantasyonu, radyoterapi ve kemoterapiden sonra akciğer fibrozisi gelişebilmektedir. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan akciğer fibrozisinde IP yolla uygulanan HLF'un oluşan fibrozisini azalttığı belirtilmesine rağmen, başka bir modelde HLF'un etkisinin belirgin olmadığı ifade edilmiştir. Etkisiz kalma nedeni ise yapılan model farklılığı ile ilişkilendirilmiştir (6, 12, 13). HLF'un, insan korneal fibroblast hücrelerinde yapılan çalışmada da tedavi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir (14). Ratlarda deneysel olarak yapılan özefagus ve farinks fibrozisinde lümen çapındaki daralmayı önleyerek stenoz indeksini kontrol grubu ile

aynı düzeye getirdiği ifade edilmiştir (15). Deneysel böbrek yetmezliği modeli oluşturulmuş ratlarda HLF uygulamasının böbrekte intersitisyel fibrozis ve glomerülosklerozisi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. İn vitro glomerüler mezangiyal hücrelerinde yapılan çalışmada HLF'un doza bağlı olarak hücrelerin proliferasyonunu engellediği, ECM birikimi ve tip 1 kollajen sentezini azalttığı ve bu özelliklerinden dolayı HLF'un kronik glomerüler hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (16, 17). Diyabetik fare böbreğinde de HLF'un glomerülosklerozis oluşumunu yavaşlatabileceği bildirilmiştir (18). HLF tip 1 kollajen sentezini inhibe etmesinden dolayı anormal yara iyileşmesine neden olabileceği düşünülsede, abdominal veya jinekolojik adezyon gibi operasyonlarda kullanıldığında böyle bir durumun gözlenmediği bildirilmiştir. HLF'un tip 1 kollajen sentezini azaltmasına karşın tip 3 kollajen sentezinde değişiklik yapmadığı için oluşan yara iyileşmesinin yeterli olduğu belirtilmiştir (2, 19).

2.2. Adezyonlar

Deneysel postoperatif abdominal adezyon oluşturulan ratlara, operasyondan 4 gün önce başlayarak 25 gün boyunca HLF uygulandığında adezyonun hem sayısı hem de şiddetini azalttığı belirtilmiştir (20). Kornu uteri modelinde postoperatif adezyonda HLF'un hem IP (40 mcg/kg) hem de oral (10 mg/kg) yolla operasyondan 1 hafta önce başlayarak 28 gün boyunca uygulandığı, IP uygulamanın, operasyon yapıp tedavi edilmeyen gruba oranla adezyonu 18 kat, oral uygulamanın ise 2.7 kat azalttığı bildirilmiştir. Ratlarda yapılan başka çalışmada da benzer bulgular ifade edilmiştir (20, 21). Tavuklarda derin fleksör tendo yırtığında 3 hafta boyunca topikal olarak HLF uygulandığında, kollajen içeriğini önemli ölçüde azaltarak fibröz peritendinöz adezyonu tamamen önlediği belirtilmiştir (6).

2.3. Stenozlar

Koroner bypass operasyonları ya da anjiyoplastide, intimal hiperplazi ve hızlı arterosklerozdan dolayı daralmış koroner arterler tekrar genişletilir. HLF kollajen ve ECM oluşumu üzerine inhibe edici etkilerinden dolayı intimal hiperplazi olgularında başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca travmatik yaralanmalar ve kostik hasarlar sonucu oluşan stenozlarda da başarıyla kullanılmıştır (6, 22, 23). Tavşan kulağında travma ile indüklenen arteriyel

intimal hiperplazide, HLF lokal olarak uygulandığında kalınlaşmanın %50'ye yakın azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca HLF'un tavşanlarda oral kullanımı vasküler anostomozda intimal hiperplaziyi engellemiştir (6). Ratlarda subglottik stenozis de travmadan sonra 30 gün süreyle HLF uygulandığında, fibrozis gelişiminin kontrol grubuna göre daha az olduğu, yangı hücreleri arasında çok farklılık olmadığı, respiratörük epitel rejenerasyonunun etkilenmediği ve subglottik bölgede nekrozis oluşmadığı bildirilmiştir (22). Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan posterior glottik stenozda, tedavi edilmeyen grubtaki bütün hayvanlarda (8/8) skar ve granülasyon dokusu oluşurken, IP yolla HLF uygulanan grupta sadece 3 (3/8) hayvanda skar ve granülasyon dokusu oluştuğu ve fibrozisin önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir (24). Ratlarda oluşturulan deneysel özefagus kostik hasarında 5 mg/kg dozda IP yolla ve oral yolla HLF uygulandığında oluşan özefagus daralmasını önemli ölçüde önlediği ve oral yolla uygulanan HLF'un kontrol grubunda ortalama %11 olan özefagus açıklığını %73'e çıkarttığı belirtilmiştir (23, 25).

3.4. Antiinflamatuvar

Farelerde yapılan çalışmada HLF'un selektif olarak yardımcı T 17 hücrelerinin (T_H17) farklılaşmasını engelleyerek interlökin (IL) 17 salınımını önlediği, T_H17 hücrelerinin merkezi sinir sistemine geçişini azaltarak deneysel otoimmün ensefalomyelitis modelinde koruyucu etkisinin olduğu (26) ve ratlarda lipopolisakkaritle indüklenen sepsiste, *Dichroa febrifuga* bitkisinden elde edilen sıvı ekstraktın, tümör nekroz faktör α ve uyarılabilir nitrik oksit sentezi değerlerini azalttığı ve bu etkisinden dolayı yangılı hastalıklarda terapötik ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (27). Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kolon hasarında IP yolla verilen HLF'un nötrofil lökositlerin toplanmasını engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterdiği, kollajen içeriğini azalttığı, kolonik hasar sonrası artan myeloperoksidaz ile malondialdehid seviyesini önemli ölçüde düşürdüğü ve azalan glutation seviyesini ise artırarak oluşan kolon hasarını azalttığı bildirilmiştir (28).

2.5. Kanser

Anjiyogenez, solid tümörlerin varlığını sürdürebilmesi ve ilerlemesi için gerekli olan yeni kan damarlarının oluşmasıdır. Yeni kan damarları, ECM komponentleri ile ilişkili

anjiyogenik faktörlere cevap olarak, endotel hücrelerinin koordinasyonu, proliferasyonu ve göçüyle oluşur. Anjiyogenez boyunca ECM etrafındaki endotel hücreleri yoğun şekilde yeniden modellenir. Anjiyogenik cevaba karşı endotel hücreleri bazal laminada ilerleyebilmek için proteazlar üreterek bazal membran ve ECM'te yıkım yapıp bazal laminada boşluklar oluşturur, sinyal kaynağına doğru endotel hücrelerinin göçü, proliferasyonu ve tüpsü yapı oluşumu gibi değişiklikler oluşur. Vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü gibi indükleyici anjiyogenik faktörler anjiyogenez oluşumunda önemlidir. Tümör gelişiminde proliferasyonun önemli olmasının yanında anjiyogenezde çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda avasküler tümör yapılarının 2-3 mm'ye kadar büyüye bildiği ortaya konmuştur. Anjiyogenez sıkı bir kontrol mekanizması ile denetlense de tümör oluşumunda bu denetim bozulur. Tümör damarları endotel hiperplazisinden dolayı daha kalındır. Yeni kapillerler olgunlaşmadan önce mikrovasküler ECM'te ve perivasküler boşlukta tip 1 ve 3 kollajen fibrillerin birikimi gibi dinamik değişiklikler meydana gelir. Bu fibriller olgun mikrovasküler damarın yapı ve stabilizasyonu için önemlidir. Kapiller endotel hücreler, intersitisyel kollajenler olan tip 1 ve tip 3 kollajenlerle kültüre edildiğinde hücre tabakasında proliferasyon oluşurken, bazal membran kollajenlerinden olan tip 4 ve 5'le beraber kültüre edildiklerinde proliferasyon oluşmamıştır. Önemli bir tip 1 kollajen reseptörü olan antiintegrin α 2 β I, endotel hücrelerinin morfolojisinde vardır ve endotel hücrelerinin ECM dışında, kollajenler üzerine tutunması ve proliferasyonunu önlemektedir. Bu sonuçlarda kapillar damar oluşumunda hücre-matriks etkileşiminin önemli olduğunu göstermektedir (2, 29).

İnsan prostat kanser hücresi nakledilen farelere oral ve IP yolla HLF verildiğinde, tümör gelişimini önemli ölçüde engelleyerek tümör boyutunu azalttığı belirtilmiştir (30). İn vitro olarak meme kanser hücrelerinde HLF'un kanser hücrelerinin gelişimini önlediği ve tümör metastazında önemli olan matriks metalloproteinaz (MMP) 9'un ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (31). Ratlarda yapılan deneysel karaciğer kanserinde, HLF uygulamasından sonra hayatta kalma süresinin uzadığı, karaciğerdeki tümör odaklarının azaldığı, IL-2 düzeyinin yükseldiği, ayrıca akciğere olan metastazında önemli ölçüde önlenildiği belirtilmiştir (32). Farelerde prostat

kanser hücresi ve Wilm's tümör hücresinde HLF'un tümör boyutunu azalttığı ve antineoplastiklerle birlikte HLF uygulamasının sinerjik etki gösterebileceği belirtilmiştir (33). Farelerde yapılan deneysel mesane kanserinde kullanılan doz ve süreye bağlı olarak, HLF'un mesane kanserini %60-70 oranında azaltarak tümör gelişimini önemli ölçüde engellediği ve in vitro fare mesane karsinoma hücrelerinde doza bağlı olarak, MMP-2 enziminin etkinliğini engellediği ifade edilmiştir. Ayrıca in vivo deneysel fare mesane kanserinde, metastaz sonucu akciğer dokusu üzerinde oluşan nodul yapılarının sayısını %80-90 oranında azalttığı bildirilmiştir (34, 35). HLF'un in vitro şartlarda multiple miyeloma (MM) hücrelerinin yaşama yeteneğini düşürdüğü ve in vivo olarak farelerde MM'da tümör gelişimini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (36). HLF'un akut promyelositik lösemi (APL)'de doza bağlı olarak hücrel proliferasyonu engellediği ve apoptozisi uyardığı belirtilmiştir. Ayrıca APL'li farelerde kan tablosu üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. HLF'un antiproliferatif ve antilösemik etkisininin APL'de TGF- β üzerindeki bloku kaldırmasından dolayı olduğu düşünülsede, yapılan başka çalışmada HLF'un TGF- β 'nın sentezini önlediği ifade edilmiştir. Ayrıca HLF'un T_H17 hücrelerinin farklılaşmasını önlediği belirlenmiştir. APL'de de periferik kan dolaşımında T_H17 hücrelerinin önemli ölçüde arttığı ve T_H17 hücrelerinin lökomogeneziste önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bundan dolayı HLF antilösemik etkisinde bu mekanizmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (8, 26, 37, 38). Ratlarda deneysel beyin tümörü modelinde HLF'un doza bağlı olarak en düşük dozda % 47, en yüksek dozda ise % 94 oranında tümör gelişimini inhibe ettiği belirtilmiştir (39). Ayrıca leimiyom ve myometriyal düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engellediği bildirilmiştir (40).

3. Sonuç ve Öneriler

Veteriner sahada antiprotozoon (Theilaria, coccidiosis, cryptosporidium) olarak kullanılan HLF'un, 1990'lardan sonra beşeri hekimlikte çeşitli alanlarda kullanılmaya başlandığı, belirgin toksik etkilerinin olmadığı, yeni kullanım alanlarında temel etki mekanizmalarını kollajen sentezini engelleyerek veya immün sistem hücreleri/sitokin sentezini etkileyerek gösterdiği, fibrozis, skleroz veya siroz vakalarında, adezyonlar ile stenozlarda yeni bir tedavi alternatifi olabileceği, antiinflammatuar ve antioksidan etkinlik gösterebileceği, tümörlerde gelişim veya metastazi

engelleyebileceği ve antineoplastiklerle sinerjik etki gösterebileceği ifade edilebilir.

Kaynaklar

1. EMEA.(2000).http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ erişim tarihi: 22.12.2013
2. Pines M, Vlodavsky I, Nagler A. (2000). Halofuginone: From Veterinary Use to Human Therapy, Drug development research. 50: 371-378.
3. Singh DK, Thakur M, Raghav PR, Varshney BC. (1993). Chemotherapeutic trials with four drugs in crossbred calves experimentally infected with Theileria annulata. Res Vet Sci, 54: 68-71.
4. Pines M, Snyder D, Yarkoni S, Nagler A. (2003). Halofuginone to Treat Fibrosis in Chronic Graft-versus-Host Disease and Scleroderma. Biol Blood Marrow Transplant. 9(7): 417-425.
5. Fredrick MW, Sangeeta DS. (2001). Novel therapy in the treatment of scleroderma. Exp. Opin. Invest. Drugs. 10(1): 31-48.
6. Pines M, Nagler A. (1998). Halofuginone: A Novel Antifibrotic Therapy, Gen. Pharmac. 30(4): 445-450.
7. Pines M, Domb A, Ohana M et al. (2001). Reduction in dermal fibrosis in the tight-skin (Tsk) mouse after local application of halofuginone. Biochem Pharmacol. 62(9): 1221-1227.
8. McGaha TL, Phelps RG, Spiera H, Bona C. (2002). Halofuginone, an inhibitor of type-I collagen synthesis and skin sclerosis, blocks transforming-growth-factor- β -mediated Smad3 activation in fibroblasts. J Invest Dermatol. 118(3): 461-470.
9. Liang J, Zhang B, Shen RW et al. (2013). Preventive effect of halofuginone on concanavalin a-induced liver fibrosis. PLoS One. 8(12): e82232.
10. Bruck R, Genina O, Aeed H et al. (2001). Halofuginone to prevent and treat thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. Hepatology. 33(2): 379-386.
11. Spira G, Mawasi N, Paizi M et al. (2002). Halofuginone, a collagen type I inhibitor improves liver regeneration in

- cirrhotic rats. *J Hepatol.* 37(3): 331-339.
12. Tzurel A, Segel MJ, Or R, Goldstein RH, Breuer R. (2002). Halofuginone does not reduce fibrosis in bleomycin-induced lung injury. *Life Sci.* 71(14):1599-1606.
 13. Nagler A, Firman N, Feferman R et al. (1996). Reduction in pulmonary fibrosis in vivo by halofuginone. *Am J Respir Crit Care Med.* 154:1082-1086 (abstract).
 14. Nelson EF, Huang CW, Ewel JM, Chang AA, Yuan C. (2012). Halofuginone down-regulates Smad3 expression and inhibits the TGF β -induced expression of fibrotic markers in human corneal fibroblasts. *Mol Vis.*18:479-487.
 15. Dabak H, Karlidag T, Akpolat N ve ark. (2010). The effects of methylprednisolone and halofuginone on preventing esophageal and hypopharyngeal fibrosis in delivered radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 267(9): 1429-1435.
 16. Benchetrit S, Yarkoni S, Rathaus M et al. (2007). Halofuginone reduces the occurrence of renal fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. *Isr Med Assoc J.* 9(1): 30-34.
 17. Nagler A, Katz A, Aingorn H et al. (1997). Inhibition of glomerular mesangial cell proliferation and extracellular matrix deposition by halofuginone. *Kidney Int.* 52(6): 1561-1569.
 18. Sato S, Kawamura H, Takemoto M et al. (2009). Halofuginone prevents extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 379(2): 411-416.
 19. Yoon YH, Rha KS, Kim DH et al. (2011). Is there any synergic effect for coadministration of mitomycin C and halofuginone on the skin wound healing?. *Am J Otolaryngol.* 32(2): 130-134.
 20. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J et al. (1998) Halofuginone an inhibitor of collagen type I synthesis prevents postoperative formation of abdominal adhesions, *Ann Surg.* 227(4) : 575-82.
 21. Washburn S, Jennell JL, Hodges SJ. (2010). Halofuginone- and chitosan-coated amnion membranes demonstrate improved abdominal adhesion prevention. *ScientificWorld Journal.* 10: 2362-2366.
 22. Ertuğrul EE, Cekin IE, Cincik H, Doğru S, Güngör A. (2009). Effectiveness of topically applied halofuginone in management of subglottic stenosis in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 140(5): 720-723
 23. Özçelik MF, Pekmezci S, Saribeyoğlu K ve ark. (2004). The effect of halofuginone, a specific inhibitor of collagen type 1 synthesis, in the prevention of esophageal strictures related to caustic injury. *Am J Surg.* 187(2): 257-260.
 24. Yoon YH, Rha KS, Koo BS et al. (2008). The preventive effect of halofuginone on posterior glottic stenosis in a rabbit model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 139(1): 94-99.
 25. Arbell D, Udassin R, Koplewitz BZ et al. (2005). Prevention of esophageal strictures in a caustic burn model using halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis. *Laryngoscope.* 115(9): 1632-1635.
 26. Sundrud MS, Koralov SB, Feuerer M et al. (2009). Halofuginone inhibits TH17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response. *Science.* 324(5932): 1334-1338.
 27. Choi BT, Lee JH, Ko WS et al. (2003). Anti-inflammatory effects of aqueous extract from *Dichroa febrifuga* root in rat liver, *Acta Pharmacol Sin.* 24(2) :127-132.
 28. Karakoyun B, Yüksel M, Ercan F ve ark. (2010). Halofuginone, a specific inhibitor of collagen type 1 synthesis, ameliorates oxidant colonic damage in rats with experimental colitis. *Dig Dis Sci.* 55(3): 607-616.
 29. Kılıç T, Yıldırım Ö, Şahin S, Pamir MM. (2005). Glial Tümörlerin Anjiogenezi, *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 15(1): 1-9.
 30. Gavish Z, Pinthus JH, Barak V et al. (2002). Growth inhibition of prostate cancer xenografts by halofuginone. *Prostate.*1;51(2):73-83.
 31. Jin ML, Park SY, Kim YH, Park G, Lee SJ. (2014). Halofuginone induces the apoptosis of breast cancer cells and inhibits migration via downregulation of matrix metalloproteinase-9. *Int J Oncol.* 44(1): 309-318. (abstract).
 32. Taras D, Blanc JF, Rullier et al.. (2006). Halofuginone suppresses the

- lung metastasis of chemically induced hepatocellular carcinoma in rats through MMP inhibition. *Neoplasia*. 8(4): 312-318.
33. Sheffer Y, Leon O, Pinthus JH et al. (2007). Inhibition of fibroblast to myofibroblast transition by halofuginone contributes to the chemotherapy-mediated antitumoral effect. *Mol Cancer Ther*. 6(2): 570-577.
34. Elkin M, Ariel I, Miao HQ et al. (1999a). Inhibition of bladder carcinoma angiogenesis, stromal support, and tumor growth by halofuginone. *Cancer Res*. 59(16): 4111-4118.
35. Elkin M, Reich R, Nagler A et al. (1999b). Inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression and bladder carcinoma metastasis by halofuginone. *Clin Cancer Res*. 5(8):1982-1988.
36. Leiba M, Jakubikova J, Klippel S et al. (2012). Halofuginone inhibits multiple myeloma growth in vitro and in vivo and enhances cytotoxicity of conventional and novel agents. *Br J Haematol*. 157(6): 718-731.
37. de Figueiredo-Pontes LL, Assis PA, Santana-Lemos BA et al. (2011). Halofuginone has anti-proliferative effects in acute promyelocytic leukemia by modulating the transforming growth factor β signaling pathway. *PLoS One*. 6(10): e26713.
38. Wu C, Wang S, Wang F et al. (2009). Increased frequencies of T helper type 17 cells in the peripheral blood of patients with acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Immunol*. 158(2): 199-204.
39. Abramovitch R, Itzik A, Harel H et al. (2004). Halofuginone inhibits angiogenesis and growth in implanted metastatic rat brain tumor model--an MRI study. *Neoplasia*. 6(5): 480-489.
40. Grudzien MM, Low PS et al. (2010). The antifibrotic drug halofuginone inhibits proliferation and collagen production by human leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *Fertil Steril*. 93(4): 1290-1298.

Yazışma Adresi:

Arş. Gör. Orhan ÇORUM

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,

KONYA

Telefon: 03322232684

orhancorum@selcuk.edu.tr