



Meme Kanserinde Epigenetik Tedavi Epigenetic Therapy in Breast Cancer

Onur Eroğlu

Bilecik Şeyh Edebalı Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik, Turkey

ABSTRACT

Cancer progression can be controlled by both genetic and epigenetic alterations. Only epigenetic alterations are reversible unlike the genetic alterations. This can be a important advantage to suggest that epigenetic modifications should be preferred in therapy applications. DNA methyltransferases and histone deacetylases have become the primary targets for studies in epigenetic therapy. The US Food and Drug Administration approved some DNA methylation inhibitors and histone deacetylation inhibitors as anti-cancer drugs. Therefore, the uses of epigenetic targets are believed to have great potential as a lasting favorable approach in treating breast cancer.

Key words: breast cancer, epigenetic therapy, DNA methylation inhibitors.

ÖZ

Hem genetik hem de epigenetik değişikliklerle kanser ilerlemesi kontrol altına alınabilmektedir. Genetik değişimlerin geri dönüşümü imkansızken epigenetik değişimler geri dönüştürülebilir. Bu avantaj, önerilen epigenetik modifikasyonların terapi uygulamalarında tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir. DNA metiltransferaz ve histon deasetilaz epigenetik terapi çalışmalarının birinci hedefi haline gelmiştir. Bazı DNA metilasyon ve histon deasetilasyon inhibitörleri anti kanser ilaçları olarak Amerika'da Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Bu nedenle, epigenetik hedeflerin kullanımları meme kanseri tedavisinde olumlu bir yaklaşım olarak büyük bir potansiyele sahip olduğuna inanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri; epigenetik terapi; DNA metilasyon inhibitörleri.



Giriş

Meme kanseri kadınlar arasında en yaygın kanserlerden birtanesidir¹. Erken teşhis ve gelişmiş tedavi son on yılda meme kanserinde hayatta kalma oranlarını arttırmış olmasına rağmen, 10 yıllık hayatta kalma oranı hala %80 civarındadır². Bu da hala yeni tedavi stratejileri geliştirmenin bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Genetik ve epigenetik değişikliklerin hem kromotinin yeniden modellenmesini, imprinting mekanizmasını, X kromozom inaktivasyonunu içeren hücrel süreçlerin çeşitliliğinde hem de kanser oluşumunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir³. Epigenetik değişikliklerin en yaygın türleri DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını içerir. Genetik mutasyonların aksine, epigenetik değişikliklerin geri dönüştürülebilir olması epigenetik değişikliği, meme kanseri tedavisinde daha umut verici ve daha güvenli alternatif haline getirmiştir.

Meme kanseri tedavisinde multidisipliner tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. En gelişmiş tedavi seçenekleri genellikle tespit edilmiş meme kanseri türüne bağlı olarak cerrahi tedavi kombinasyonu, radyasyon tedavisi, sitotoksik kemoterapi ve moleküler amaçlı endokrin tedavisini içerir⁴. Son yıllarda hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş tedavi için öne çıkan iki önemli terapi seçeneği ortaya konmuştur: Bunlar doğrudan insan epidermal büyüme faktör reseptör 2 (HER2)'ye karşı Trastuzumab (Herceptin), ve doğrudan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'e karşı bevacizumab'tır. Her iki hedefe yönelik tedavi önemli kilometre taşları olarak onaylanmıştır⁵.

Son zamanlarda, gen mutasyonları üzerine odaklanan yeni tedavi stratejileri geri dönüşebilir olması nedeniyle epigenetik değişiklikler üzerinde önerilmiştir. Epigenetik değişikliklerin gerçekleşmesi ve onarımı epigenetik tedavi için ilk hedef olan DNA metiltransferaz ve histon deasetilaz gibi özel enzimlerin işleyişlerine bağlıdır^{6,7}. Bu enzimlerin inhibitörlerini kullanan epigenetik tedavinin zarar verici durumlarda Anti tümörogenik etkileri vardır⁸. Bu nedenle bu çalışma özellikle epigenetik terapide gelecekteki uygulamaları için onların olasılıklarını arttıran DNA metilasyon inhibitörleri ve histondeasetilasyon inhibitörlerine odaklanacaktır.

DNA Metilasyon İnhibitörleri (DNMT inhibitörleri)

Genlerin kontrol bölgesindeki DNA metilasyonunun gen ekspresyonunu etkilediği bilinmektedir. Memeli genomik DNA'sındaki yeni DNA modifikasyonu olan 5-hidroksimetilsitozin (5hmC) DNA demetilasyonuna yol açabilir ve DNA metilasyonunun dinamiklerine katkıda bulunabilir^{9,10}. CpG adalarındaki hipermetilasyon genlerin

transkripsiyonel inaktivasyonuna bağlıdır. Kansere progresyonunda, hipermetilasyonun sık gözlemlendiği promoter bölgelerindeki inaktivasyon, genellikle hücre döngüsü regülasyonu, apoptozu, DNA onarımını ve tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu engellemektedir. CpG adalarındaki DNA hipermetilasyonu akut myeloid lösemi (AML), miyelodisplastik sendrom da (MDS) dahil olmak üzere çeşitli malignitelere neden olmaktadır^{11,12}.

DNA metilasyonunun özellikleri DNAmetiltransferaz adındaki enzimlerin bir ailesi tarafından ortaya çıkarılmıştır. Metilasyon işlemleri sırasında bu enzimler, metil grubunu sitozinin 5. Pozisyonunun transferini katalizler¹³. Memelilerde, üç tane aktif insan DNA metiltransferazı vardır; DNMT1, DNMT3A ve DNMT3B'dir. DNMT1 memeli hücrelerinde DNA metilasyon özelliklerinin replikasyon sonrası onarımında önemlidir. Yakın ilişkili olan iki enzim DNMT3A ve DNMT3B'nin metilasyon özelliklerinin de nova olarak düzenlenmesinde önemli role sahip olduğu düşünülür¹⁴. DNA demetilasyon ya DNA replikasyonundan sonra metilasyon onarımının başarısızlığı ile gerçekleştirilir veya baz kesip-çıkarma tamiri (BER) ve nükleotid kesip çıkarma tamiri (NER) içeren replikasyon bağımsız işlem tarafından gerçekleştirilir^{15,16}. Tahiliani ve arkadaşları, demir bağımlı a-ketoglutarat dioksijenaz olan TET1 enzimini, 5-metil sitozinin 5-hidroksimetilsitozine dönüşümünden sorumlu olabileceğini savundular. Bu demetilasyon için olası imkanlar sağlamıştır⁹.

İlaç üzerine yapılan son gelişmeler nükleosid ve non-nükleosid analoglarını içeren DNMT inhibitörlerine (DNMTi) odaklanmıştır. DNMTi' ler nedeniyle karsinogenik proses dahilinde DNA metilasyona uğrar, genler sessizleşir ve kanser oluşumu gözlenir. DNMTi' lerin birçok avantajı vardır. Kansere tipine özgü değildirlir, pek çok kanser tipinde kullanılabilirler¹⁷.

Nükleosid Analogları

Nükleosid analogları, DNA sentezinin ve metilasyonunun doğrudan ve dolaylı inhibitörleridir¹⁸. Bu, nükleosid analoglarının nükleosidlere transformasyonu ve sonradan DNA'nın yapısına katılmalarıyla gerçekleşmektedir. DNMT'lerle kovalent kompleks oluşumu, enzimlerin azalması ve son olarak tersinir bir metilasyon paterni ile sonuçlanır. İyi karakterize edilmiş dört tane nükleosid analogu metilasyon inhibitörü vardır¹⁹. Bunlar; 5-azacytidine, 5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza- CdR), 5'-fluoro-2'-deoxycytidine ve zebularine'dir.

5-Azacytidine

5-azacytidine (5-Aza-CR; Vidaza; azacytidine), global bir DNMTi'dir. Myelodisplastik sendrome (MDS) tedavisi için FDA onaylıdır. Bu ürün, klinik çalışmalarda farklı solid tümörlere karşı

kullanılmıřtır²⁰. Azacitidine, antineoplastic action-cytotoxicity ve DNA metilasyonu için iki farklı mekanizmaya sahiptir²¹. DNA ve RNA'nın her ikisi için de kullanılabilir. Memeli hücrelerinin 5-Aza-CR ile tedavisi defektif tRNA ve rRNA 'ya neden olur²². Böylelikle protein sentezi inhibe olur. Kromozomal yeniden düzenlemeye ve sitotoksositeye neden olduğu dikkate alınmalıdır²³. Son yıllarda yapılan çalışmalarda erkek üreme sistemine etkileri olduğu belirtilmektedir²⁴.

5'-Aza-2' Deoxycytidine

5'-Aza-2'-deoxycytidine (5-aza-CdR; DAC; Decitabine-Dacogen), sitozin analogudur, ayrıca replikasyon sırasında DNA'ya katılır. DNMT1 ve DNMT3B'nin her ikisini de inhibe eder. Ayrıca promotör bölgesinde H3 ve H4 histonlarının fazla miktarda asetilasyonuna yol açar. Aktive histon işaretleyicilerinin kullanımı, modüle gen ekspresyonlarıyla DAC sayesinde H3'ün dimetillenmiş 4. lizini fazla miktarda bulunmuřtur²⁵. 5'-aza-2'-deoxycytidine demetilasyonla susturulmuş tümör suppressor genleri ve prometastik genleri aktive eder²⁰. PDLIM2'nin (PDZ-LIM bölgesi içeren protein 2: PDZ-LIM 2 domain-containing proteins 2) tümör baskılama işlevi vardır ve bu fonksiyon kanser hücrelerinde gösterilmiştir. 5'-aza-2'-deoxycytidine'nin kanser tedavisinde kullanımıyla PDLIM2 promotörlerinin ters metilasyonu, PDLIM2'nin ekspresyonunun onarılması ve kanser oluşumunun baskılandığı gözlenmiřtir²⁶. 5-aza-CdR, MDA-231 insan kanser hücrelerinde TRAIL'i (tümör nekrosis faktör bağımlı apoptozu indükleyen ligand: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) indükler²⁷. 5-aza-CdR, kanser hücrelerinin antikanser ajanlarına olan hassasiyetini arttırır²⁸. Ayrıca myelodisplastik sendromunda da tümörü baskılama işlevi ile hedefe yönelik tedavilerde kullanılabilirliği bulunmaktadır²⁹.

5'-Fluoro-2' Deoxycytidine

Klinik olarak nükleosid analogu 5'-fluoro-2' deoxycytidine (5-F-dC;5-F-CdR), DNA metilasyon inhibitörü olarak değerlendirilmektedir^{30,31}. Metil transfer reaksiyonlarını inhibe eder. Fakat bir ilaç olarak az miktarda potansiyel toksik ürünler oluřturabilmektedir³². şimdiye kadar prostat kanseri³³, ileri evre küçük hücreli³⁴ ve hücre dışı akciğer kanserleri^{35,36}, metastatik meme kanseri³⁷, multipl myelom³⁸ ve mesane tümörlerinde³⁹ tekli ve kombine olarak tedavi girişimleri uygulanmıştır.

Zebularine

Zebularine, 5'-aza-CdR' ye benzer şekilde antitümör karakteristik DNA metilasyonu ve

susturulmuş genlerin tekrar aktif hale getirilmesiyle bir sitidin deaminaz inhibitörü olarak karakterize edilmiştir. Bir DNMTi olarak zebularinin etki mekanizması DNA'nın yapısına dahil olmayı gerektirir, sonra zebularin fosforile olur, difosfat aşamasına geçer ve bir deoxynükleotide dönüşümü olur⁴⁰. DNMT'lerin post transkripsiyonel inhibisyonunu sağlar, metile CpG bağlı proteinlerin inhibisyonu ve asetile histon durumlarının değişmesiyle olur. Diğer DNMTi'lerin aksine zebularinin daha az toksik etkisi vardır⁴¹. Zebularin, çok az katkı maddesi kullanılarak diğer epigenetik tedavilerde kullanılabilir. Zebularin, antimitojenik ve anjiostatik aktiviteye sahiptir⁴².

Non-Nucleoside Analogları

Birkaç non-nükleosid analoglarının DNA metilasyonunu inhibe ettiği bilinmekte ve nadiren klinik çalışmalarda kullanılmaktadırlar. Fakat bu sınıf üyeleri yakın zamanda daha iyi tanımlanacaklardır. DNA olmadan DNMT'lerin katalitik bölgesine bağlanarak inhibisyonu gerçekleştirirler⁴³.

RG108, Brueckner ve arkadaşları tarafından ilk karakterize edilen non-nükleosid analogudur (2005). DNA'ya metil transferini etkili bir şekilde engellediğini göstermişlerdir. Sentromerik satallit sekanslarının metilasyonu etkili değilken demetilasyonu sağlar ve tümör suppressor genlerin transkripsiyonu artırır⁴⁴. Henüz klinik çalışmalarda kullanılmamaktadır.

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), yeşil çayın en önemli polifenol bileşimidir. Kanser hücrelerinin tedavisinde mikromolar konsantrasyonlarda kullanıldığında DNA metilasyonunu azalttığı ve tümör suppressor genlerin transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir⁴⁵. I. Faz çalışmalarda test edilmektedir. Yakın zamanda II. ve III. faz çalışmalarında test edilebileceklerdir^{46,47}. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda EGCG ile ilaç etkileşimleri ve oksidatif DNA hasarına karşı olan etkileri araştırılmıştır^{48,49,50,51}.

Psammaplinler, *Pseudocercaria purpurea*'dan elde edilmektedirler. DNMT ve HDAC'lerin her ikisini de inhibe ederler⁵². NVP-LAQ824 bir psammaplin türevidir. Klinik çalışmalarda test edilmektedir⁵³. Hematolojik malignansiler için I.faz çalışmalar devam etmektedir. MG98, DNMT1 mRNA'sının 3'bölgesine hibridize olarak transkripsiyonu önleyen antisens bir oligonükleotittir. Düşük toksisitesi olduğu için avantajlıdır. Ayrıca solid tümörlerde antitümör aktivitesi yoktur ve I. faz çalışmalarda doza bağlı etkilerinin olmadığı gözlemlenmiştir; fakat II. faz çalışmaları sürmektedir^{54,55}.

Kardiyovasküler ilaçlar, hydrazine, demetilasyonu başlatır ve tumor suppressor genlerin tekrar

aktive olmasını sağlar. Ayrıca hydrazinin biyolojik ya da kemoterapik etkinliği arttırılmaktadır⁵⁶. I. faz klinik çalışmalarda bu ilacın sitotoksik kemoterapik ajanların ortak yan etkilerinden ayrılarak iyi tolere olabildiği belirtilmektedir. Zambrano ve arkadaşları seçilen tümör suppressor genlerde farklı dozlar kullanarak promotör bölgelerinde % 52'nin üzerinde demetilasyonu sağladığı göstermişlerdir. Bir II. faz klinik çalışmada solid tümörlerde hydrazinin standart sitotoksik kemoterapiyle kombinasyonu kemoterapinin veriminin artıp, metilasyonla susturulmuş olan tumor suppressor genlerin tekrar aktive olacağına kanıt olarak yapılması planlanmaktadır⁵⁷. Ayrıca şimdiye kadar yapılan çalışmalarda özellikle kolon kanserinin indklenmesinde⁵⁸, tüberküloz tedavisinde⁵⁹, sitotoksikite alıřmalarında⁶⁰, kalın barsak tedavisinde⁶¹ ve lipit metabolizması üzerine olan etkileri araştırılmıştır ve kullanılmıştır⁶².

Histon Deasetilasyon inhibitörleri (HDAC inhibitörleri)

Histon deasetilasyon inhibitörleri (HDAC inhibitörleri), inhibe olan histon deasetilaz enzimleri, histon içinde asetilasyon birikimine neden olur ve kanserli hücrelerde hücresel süreçleri değiştiren kusurlu hale gelmiştir. Yüksek asetilasyon, histon birikimine ve tümörleri inhibe ettiği gsterilmiştir⁶³. HDAC inhibitörleri dört gruba ayrılabilir: kısa zincirli yağ asitleri, hidrosamik asitler, halkalı tetrapeptidler ve benzamidler⁶⁴. İnsanda, 11 tane çinko-bağımlı HDAC inhibitörleri bulunmaktadır. Hem hematolojik hem de solid tümörlerin tedavisinde HDAC inhibitörlerinin farklı formları bulunmaktadır. Gelecekte meme kanseri tedavisinde izoform seçici HDAC inhibitörlerinin, anti-kanser ajanları ile kombinasyonunun önemli bir terapi stratejisi olacağı dřnlmektedir⁶⁵.

Kısa zincirli yağ asitleri

Bütirat (Fenil Bütirat- Sodyum fenilbütirat $\geq 98\%$), hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği gösterilen ilk HDAC inhibitrdr⁶⁶. Bütirat H3 ve H4'n hiperasetilasyonuna yol açar. Sodyum bütirat, MCF-7 meme kanseri hücre serisi hatlarının radiosensitivitesini artırabilir ve kaspaz-10 ekspresyonu ile apoptozu tetikleyebilir^{67,68}. Bunun yanı sıra bütirat spinal müsküler atrofide^{69,70,71}, myelodisplastik sendromda⁷² ve metabolik hastalıkların tanısıal yaklaşımında kullanabilirliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır⁷³.

Valproik asit (VPA) (Depakin), anti-tümöral etkisi ile iyi tolere edilen antiepileptik bir ilaçtır ve sadece östrojene duyarlı ve östrojene duyarlı olmayan meme kanseri hücrelerinde klinik olarak mevcut tek histon deasetilaz inhibitörüdür. VPA, östrojene duyarlı meme kanseri hücrelerinde güçlü bir proliferasyonu azaltıcı etkisiyle klinik açıdan meme kanseri tedavisinde önemli yeni bir

yaklaşımıdır. Valproik asit, HDAC aktivitesini in vitro ve in vivo olarak inhibe eder ve histon hiperasetilasyonuna yol açar. Valproik asit, karsinoma hücrelerinin farklılaşmasını indükler. Tümör büyümesi ve metastaz oluşumu önemli ölçüde azaltılabilir olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir⁷⁴.

Valproik asit, class I HDAC'ların katalitik aktivitenin inhibisyonu ile HDAC2'nin proteozomal degradasyonuna neden olur. Bu da, meme kanseri hücrelerinde ERβ değiştirmeden ya da modifiye olmadan, Era, mRNA ve proteine indüklemesine neden olmaktadır. Meme kanserli hastalarda endokrin tedavisi ve kemoterapi duyarlılığı artırabilir. Bu sayede hem ERα-pozitif hem de ERα-negatif malign meme epitel hücrelerinde, daha farklı ve fizyolojik fenotip için yeniden programlama yapılabilir⁷⁵.

Hidroksamik Asitler

Hidroksamatlar subnanomolar konsantrasyonlarda mikromolar olarak aktiftirler. Trikostatin A (TSA), tespit edilen ilk hidroksamik asit HDAC inhibitörü ve en çok meme kanseri hücrelerinde canlılığını verimli bir şekilde değiştirir. TSA, Streptomyces'ten türetilmiştir, anti-histon deasetilaz aktiviteye sahiptir. Hücre çoğalması ve farklılaşması TSA etkisi ile HDAC inhibisyonuna bağlanabilir. TSA in vitro ERα-pozitif meme kanseri hücrelerinin büyümesini önler ve aynı zamanda in vivo olarak meme tümör büyümesini inhibe eder.

TSA asetilasyonunun yanı sıra ERα proteininin ve P300 proteinin kararlılığını artırır, bu proteinler insan meme kanseri tedavisine katkıda bulunabilir⁷⁶. TSA sinerjik etkisi demetillenen madde 5-aza-CDR karsinogenezi ile sessiz genler yeniden ifade edilebilir. Ek olarak, ERα-negatif kanser hücrelerinde ERα'nın zıt etkisine sahip olmak için EGCG ile birleşen TSA gösterilmiştir⁷⁷. Ayrıca hidroksamit asit türevlerinin uranyum tutunmasında kullanımı⁷⁸, bazı alifatik-aromatik amidlerin mikrozomal metabolizmaları üzerine olan etkileri⁷⁹, metal kompleksleri ile beraber biyolojik aktivitelerinin incelenmesi⁸⁰, bağlanma özelliklerinin moleküler olarak incelenmesi⁸¹, kaderin ve vimentin genleriyle olan etkisinin incelenmesi⁸², glioblastome multiforme de kombine tedavi olarak kullanımının etkisi⁸³ ve in vitro etkisi şimdiye kadar yapılan araştırmalarda detaylı bir şekilde irdelenmiştir⁸⁴.

Suberoylanilid hidroksamik asit (SAHA) (Vorinostat-Zolinza) HDAC enzimlerinin 1 ve 2. sınıflarının küçük molekül inhibitörüdür ki bu inhibitörler in vivo olarak biyolojik hedefleri inhibe eder ve hem solid hem de hematolojik tümörlerde antitümör aktivitesine sahiptir. SAHA kutanöz T-hücreli lenfoma hastalarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır⁸⁵. Bu da SAHA'nın kronik oral uygulamalarında güvenli olarak kullanılabileceğini göstermiştir. SAHA

hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteler 1.kliniksel faz denemelerinde araştırılmıştır. SAHA'nın birkaç faz 2 çalışmaları meme ve diğer solid malignitelere devam etmektedir⁸⁶. SAHA'nın, hücre döğüsü ve apoptoz analizleri ile in vivo ve in vitro olarak meme kanserinde taksolon antitümör etkisinin arttığı belirtilmektedir. Bu sinerjik etkilerin sonucunda hücre siklusunda G2/M arrestine ve apoptozise neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca apoptotik yolağın aktivitesi ile etkisini arttırmaktadır. SAHA ve trastuzumab veya docetaxel ile birlikte, meme kanseri hücrelerine karşı sinerjik sitotoksik etkilere neden olabilmektedir⁸⁷.

Halkalı Tetrapeptidler

Trapoxin (TPX) memeli hücre serilerinde, yüksek oranda asetile olmuş histon birikimine sebep olduğu gösterilmiştir⁸⁸. TPX'in düşük konsantrasyonları asetile olmuş histon moleküllerinin de asetilasyonunu geridönüşümsüz olarak inhibe eder. TPX hayvan modellerinde hiçbir etkisi gösterilememiştir çünkü TPX'in in vivo olarak metabolik kararsızlığı ve kliniksel kullanımı uygun değildir⁸⁹. Trapoxin histon deasetilaz sayesinde epoksit yarımına kovalent bağla bağlanır. Trapoxin'in biyolojik etkileri hücre döngüsü ve farklılaşmasına neden olur. TPX ökaryot hücre çevriminde bir inhibitördür ve histonu nanomolar konsantrasyon seviyesinde deasetilasyonu inhibe eden hücrelerin morfolojik dönüşümünde bir uyarıcıdır.

Depsipeptid (FK228, FR901228) (Romidepsin)

Sistin olmayan bir disülfid köprüsü içeren Chromobacterium violaceum'dan izole edilmiş bir bisiklik peptiddir ve kültüre edilmiş tümör hücrelerinde lipoplex türevi genlerin ifadesini artırır. Depsipeptid metastatik meme kanseri hücrelerinde insan P53 geninin ifadesini artırırken ancak tümörlü olmayan komşu hücrelerinde etkisi yoktur⁹⁰. 4 saatlik beklemeden sonra güvenli bir şekilde tatbik edilebilir⁹¹. Aynı zamanda, açık bir şekilde kanser hastalarında anti-tümör aktivitesi üretebilir. Antimitotik depsipeptidler mikrotübül bileşikler gibi kanser uygulamalarında dikkat çekmektedirler.

Tasidotin dolastatin-15'in mikrotübül hedefli bir türevidir ve kanser tedavileri için klinik değerlendirmedir. Bu, bir uyarlanabilir dozaj ile meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını engeller⁹². Melez halkalı hidrosamik asit içeren peptid (CHAP) izoformu özel HDAC inhibitörleri geliştirmek için eşsiz bir yoldur. CHAP'ler, in vivo olarak HDAC aktivitesini inhibe eder ve gen ekspresyonunu etkiler. CHAPs tarafından HDAC inhibisyonu doğal halkalı tetrapeptid antibiyotiğe karşılık gelir. HDAC1 bütün CHAP'lara karşı HDAC6'dan daha fazla duyarlıdır⁹³.

Apicidin [siklo (NO-metil-L-triptofanil-L-izoleusinil-D-pipecolinyl-L-2-amino-8-oxodecanoyl)]

Çeşitli kanser hücreleri hatlarına karşı anti-proliferatif aktivitesinin güçlü bir geniş spektrumuna sahip halkalı bir tetrapeptittir. Bu, ER pozitif insan meme kanseri hücrelerinde etkili bir şekilde hücre çoğalmasını düzenleyici proteinlerin ekspresyonunu değiştirerek ve apoptotik hücre ölümünü düzenleyen P53'ün regülasyonunu uyarır⁹⁴. Apicidin bölgesinin özel bir hücreye özgü etkileri hücre siklus hapsine ve apoptosisin düzenlenmesi ile ERα aracılı transkripsiyonel düzenleme ile ilişkilidir. Apicidin uygulanmasından sonra MCF-7 kanser hücreleri doza bağımlı durumda ERα ve ERβ'nın ekspresyonu azalır. Apicidin işleme tabii olarak asetile histon H3 ve H4 seviyelerini artırır. H-ras ile dönüştürülmüş insan meme epitel hücreleri (MCF10A-ras) ve transforme edilmemiş epitel hücrelerin (MCF10A) seviyelerini artırır. MCF10A-ras hücreleri, MCF10A hücrelerinden anti-proliferatif etkileri üzerine çok daha yüksek büyüme oranı göstermektedir⁹⁵. Apicidin aynı zamanda açık bir şekilde kromatin immunopresipitasyon analizi ile gösterilen HSD17B1 geninin 1. eksonunda oluşumu polimeraz II tarafından azaltır. Apicidin ile HSD17B1 gen transkripsiyonu baskılanır ve adenokarsinom hücrelerinde HSD17B1 transkripsiyonu ve HSD17B1 proteini geri düzenlenir⁹⁶

Benzamitler

MS-27-275, birçok tümör hücrelerinden nükleer histonlarının hiperasetilasyonuna sebep olan en aktif benzamit türevlerinden biridir. Hücre döngü dağılımını değiştirir, S-fazındaki hücreleri azaltır ve G1-fazındaki hücreleri artırır⁹⁷. **MS-275 (entinostat)**, HDAC seçici inhibitörlerinin bir sınıfıdır ve faz-II denemelerinde kanser hastaları için kullanılmaktadır. MS-275 radiosensitivitesini artırır⁹⁸. Bu meme kanserinde tümör büyümesi, anjiyogenez ve metastazı inhibe edebilir. Apoptozun dışsal ve içsel hücre yolların katılımı yoluyla, MS-275, TRAIL (tümör nekroz faktörü ile ilgili apoptoz-indükleyici ligand) dayanıklı meme kanseri xenograftları duyarlı olabilir ve invaziv meme kanseri tedavisi için kombine edilebilir.

MS-275, toplam hücresel kromatin içinde asetillenmiş histon H3 ve H4 birikim nedenlerindedir. MS-275 inhibitörlerinin invaziv meme kanserli hücrelerde epitel-mezenkimal transisyonuna (EMT) göre geçişi tam ters yöndedir. Epitel hücre markırlarının uyarılmasıyla, mezenşimal hücre markırların inhibisyonu ve transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonlarının düzenlenmesi ile MS-275 kanser metastazının baskılanmasına sebep olur⁹⁹. Adriamisin ve MS-275 kombinasyonu, transkripsiyon faktörü SP1'in aracılığı ile meme kanseri hücrelerini tedavi etmek için mitokondriyal apoptotik yolağın da aktivasyonu ile apoptotik hücre ölümünü artırabilir¹⁰⁰.

CI-994 (N-asetil-dinaline)

Kemirgen ve insan tümör modellerine ait in vitro ve in vivo olarak geniş bir spektrumda önemli bir anti-tümör aktiviteye sahip olan yeni oral histon deasetilaz önleyici bir benzamid türevidir¹⁰¹. CI-994 inhibisyon mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Asetile histonların çoğalmasına sebep olmasına rağmen direkt olarak HDAC aktivitesini inhibe edemez. CI-994 çok sayıda faz I çalışmalarında kullanılmıştır ve diğer kemoterapötik ajanlar ile birleştirilebilir¹⁰².

Sonuç

Epigenetik tedavinin kullanımı, DNA metilasyon değişimlerini ve histon asetilasyon durumlarının dönüşümü meme kanseri tedavisinde büyük bir potansiyele sahiptir. Epigenetiğin tanınması ile yeni nesil ilaçların keşfi ve tedavi için yeni yollar sunmaktadır¹⁰³. DNMT ve HDAC inhibitörlerinin kombine kullanımının, bir sinerjistik etkisi gözlenmiştir. Epigenetik değişiklikler hedef inhibitörlerinin geliştirilmesi ile kişiye özel hedefe yönelik tedavilerin kullanılmasını sağlamaktadır. Ancak, tümör baskılayıcı genlerin aktivesine yol açan epigenetik ilaçlar, normal işleyişli hücreler için kritik öneme sahiptir. Bu ilaçlar, bağımsız olarak ya da terapötik olarak diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir. DNMT ve HDAC inhibitörleri kullanılarak epigenetik terapi ve geleneksel terapinin birleştirilmesiyle en iyi etkiyi üretebilir¹⁰⁴. Şu anda, epigenetik ilaçlar meme kanseri tedavisinde çok az başarılı olmuştur. Ama ilaçların, hematolojik malignitelerin tedavisinde epigenetik terapinin başarılı sonuçlarına rağmen klinikte de kullanılması için çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics. *Ca-Cancer J Clin.* 2008;58:71–96.
2. Kelly KM, Shah N, Shedlosky-Shoemaker R, Porter K, Agnese D. Living post treatment: Definitions of those with history and no history of cancer. *J. Cancer Surv.* 2011;5:158–66.
3. Taby R, Issa JP. Cancer epigenetics. *Ca Cancer J Clin.* 2010;60:376–92.
4. Alvarez RH. Present and future evolution of advanced breast cancer therapy. *Breast Cancer Res.* 2010;12(Suppl 2):S1.
5. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging targeted therapies for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3366–79.
6. Esteller M, Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet.* 2007;8:286–98.

7. Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med*. 2010;16:7–16.
8. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 2004;429:457–63.
9. Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, Pastor WA, Bandukwala H, Brudno Y et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*. 2009;324:930–5.
10. Robertson AB, Dahl JA, Vågbo CB, Tripathi P, Krokan HE, Klungland A. A novel method for the efficient and selective identification of 5-hydroxymethylcytosine in genomic DNA. *Nucleic Acids Res*. 2011;39:55.
11. Voso MT, D'Alò F, Greco M, Fabiani E, Criscuolo M, Migliara G et al. Epigenetic changes in therapy-related MDS/AML. *Chem Biol Interact*. 2010;184:46–9.
12. Hatzia Apostolou M, Iliopoulos D. Epigenetic aberrations during oncogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68:1681–702.
13. Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet*. 2000;9:2395–402.
14. Schaefer M, Hagemann S, Hanna K, Lyko F. Azacytidine inhibits RNA methylation at DNMT2 target sites in human cancer cell lines. *Cancer Res*. 2009;69:8127–32.
15. Chen ZX, Riggs AD. DNA methylation and demethylation in mammals. *J Biol Chem*. 2011;286:18347–53.
16. Gehring M, Reik W, Henikoff S. DNA demethylation by DNA repair. *Trends Genet*. 2009;25:82–90.
17. Cortez CC, Jones PA. Chromatin, cancer and drug therapies. *Mutat Res*. 2008;647:44–51.
18. Krawczyk B, Fabianowska-Majewska K. Alteration of DNA methylation status in K562 and MCF-7 cancer cell lines by nucleoside analogues. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids*. 2006;25:1029–32.
19. Szyf M. Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:243–63.
20. Chik F, Szyf M. Effects of specific DNMT gene depletion on cancer cell transformation and breast cancer cell invasion; toward selective DNMT inhibitors. *Carcinogenesis*. 2011;32:224–32.
21. Mabaera R, Greene MR, Richardson CA, Conine SJ, Kozul CD, Lowrey CH. Neither DNA hypomethylation nor changes in the kinetics of erythroid differentiation explain 5-azacytidine's ability to induce human fetal hemoglobin. *Blood*. 2008;111:411–20.
22. Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: Mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene*. 2002;21:5483–95.
23. Kuo HK, Griffith JD, Kreuzer KN. 5-Azacytidine induced methyltransferase-DNA adducts block DNA replication in vivo. *Cancer Res*. 2007;67:8248–54.
24. Gaffari A. Kemoterapotiklerin erkek üreme sistemi üzerindeki yan etkileri ve koruyucu stratejiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2013;17:73–92.
25. Li Q, Bartlett DL, Gorry MC, O'Malley ME, Guo ZS. Three epigenetic drugs up-regulate homeobox

- gene Rhox5 in cancer cells through overlapping and distinct molecular mechanisms. *Mol Pharmacol.* 2009;76:1072–81.
26. Qu Z, Fu J, Yan P, Hu J, Cheng SY, Xiao G. Epigenetic repression of PDZ-LIM domain-containing protein 2: Implications for the biology and treatment of breast cancer. *J Biol Chem.* 2010;285:11786–92.
 27. Xu J, Zhou JY, Tainsky MA, Wu GS. Evidence that tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induction by 5-Aza-2'-deoxycytidine sensitizes human breast cancer cells to adriamycin. *Cancer Res.* 2007;67:1203–11.
 28. Mirza S, Sharma G, Pandya P, Ralhan R. Demethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine enhances susceptibility of breast cancer cells to anticancer agents. *Mol Cell Biochem.* 2010;342:101–9.
 29. Bolaman A. Miyelodisplastik sendromda hedefe yönelik tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics.* 2014;7:17-23.
 30. Beumer JH, Parise RA, Newman EM, Doroshow JH, Synold TW, Lenz HJ et al. Concentrations of the DNA methyltransferase inhibitor 5-fluoro-2'-deoxycytidine (FdCyd) and its cytotoxic metabolites in plasma of patients treated with FdCyd and tetrahydrouridine (THU) *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62:363–68.
 31. Gowher H, Jeltsch A. Mechanism of inhibition of DNA methyltransferases by cytidine analogs in cancer therapy. *Cancer Biol Ther.* 2004;3:1062–8.
 32. Boothman DA, Briggles TV, Greer S. Exploitation of elevated pyrimidine deaminating enzymes for selective chemotherapy. *Pharmacol Ther.* 1989;42:65–88.
 33. Özyürek H.A, Avcı G, Varol N. Gempitabin uygulanan prostat kanseri hücre hatlarında oxaliplatin ve sisplatinin kemoterapötik etkilerinin belirlenmesi. *Kocatepe Veterinary Journal.* 2017;10:7-13.
 34. Demirci Ucsular F, Uslu O, Tuksavul F, Gulpek M, Kos T, Guclu S.Z. Küçük hücreli akciğer kanserinde gempitabin-sisplatin kemoterapisinin etkinliği. *Solunum.* 2005;3:115-22.
 35. Öztürk N, Erbaycu A.E, Gülpek M, Tuksavul F, Uslu Ö, Güçlü S.Z. İleri ve lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde gempitabin ve karboplatin kombinasyonu. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2008;23:72-80.
 36. Aydın D, Sarıaydın M, Ünsal M. Gempitabine bağlı kutanoz toksisite gelişen küçük hücreli dışı akciğer kanseri. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi.* 2011;1:51-5.
 37. Sezgin V.C, Karabulut B, Uslu R, Şanlı U.A, Göker E. Daha önceden antrasiklin ve taksan tedavisi almış metastatik meme kanserli hastalarda gempitabin tedavisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi.* 2005;2:68-72.
 38. Çoban Z.D, Avcu F, Ural A.U, Kuzhan O, Güran Ş, Gempitabinin multipl myelom (RPMI-8226) ve Ig G plazma hücreli lösemi (ARH 77) hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2012;54:263-6.
 39. Altınel M, Arpalı E, Akıncı S, Sargın S, Yazıcıoğlu A. Gempitabin-sisplatin kombinasyonu ile tedavi edilen ileri evre mesane tümörü hastalarının uzun dönem takip sonuçları. *Turkiye Klinikleri J*

- Urology. 2013;4:54-9.
40. Yoo CB, Valente R, Congiati C, Gavazza F, Angel A, Siddiqui MA et al. Activation of p16 gene silenced by DNA methylation in cancer cells by phosphoramidate derivatives of 2'-deoxyzebularine. *J Med Chem.* 2008;51:7593–601.
 41. Billam M, Sobolewski MD, Davidson NE. Effects of a novel DNA methyltransferase inhibitor zebularine on human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:581–92.
 42. Balch C, Yan P, Craft T, Young S, Skalnik DG, Huang TH et al. Antimitogenic and chemosensitizing effects of the methylation inhibitor zebularine in ovarian cancer. *Mol Cancer Ther.* 2005;4:1505–14.
 43. Schuebel K, Baylin S. In living color: DNA methyltransferase caught in the act. *Nat Methods.* 2005;2:736–38.
 44. Brueckner B, Boy RG, Siedlecki P, Musch T, Kliem HC, Zielenkiewicz P et al. Epigenetic reactivation of tumor suppressor genes by a novel small-molecule inhibitor of human DNA methyltransferases. *Cancer Res.* 2005;65:6305–11.
 45. Fang MZ, Wang Y, Ai N, Hou Z, Sun Y, Lu H et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines. *Cancer Res.* 2003;63:7563–70.
 46. Moyers SB, Kumar NB. Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: Multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. *Nutr Rev.* 2004;62:204–11.
 47. Chen D, Milacic V, Chen MS, Wan SB, Lam WH, Huo C et al. Tea polyphenols, their biological effects and potential molecular targets. *Histol Histopathol.* 2008;23:487–96.
 48. Taşlı B, Çiçek F, Demirtaş G, Yalçın E, Çavuşoğlu K. Formaldehit toksisitesine karşı yeşil çay özütünün koruyucu etkisi: swiss albino farelerde genotoksik değerlendirme. *Fen Bilimleri Dergisi (CFD).* 2015;36:63-73.
 49. Tosun İ, Karadeniz B. Çay ve çay fenoliklerinin antioksidan aktivitesi. *OMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi.* 2005;20:78-83.
 50. Kelleci F, Sipahi H, Charehsaz M, Aydın A. Yeşil çay ve ilaç etkileşimleri. *Türkiye Klinikleri Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi.* 2013;2:85-92.
 51. Aydın S, Tokaç D, Başaran N, Başaran A, Effect of Epigallocatechin gallate on oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Türkiye Klinikleri Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi.* 2015;12:19-28.
 52. Piña IC, Gautschi JT, Wang GY, Sanders ML, Schmitz FJ, France D et al. Psammoplins from the sponge *Pseudoceratina purpurea*: Inhibition of both histone deacetylase and DNA methyltransferase. *J Org Chem.* 2003;68:3866–73.
 53. Atadja P, Gao L, Kwon P, Trogani N, Walker H, Hsu M et al Selective growth inhibition of tumor cells by a novel histone deacetylase inhibitor, NVP-LAQ824. *Cancer Res.* 2004;64:689–95.
 54. Davis AJ, Gelmon KA, Siu LL, Moore MJ, Britten CD, Mistry N et al. Phase I and pharmacologic study of the human DNA methyltransferase antisense oligodeoxynucleotide MG98 given as a 21-day

- continuous infusion every 4 weeks. *Invest New Drugs*. 2003;21:85–97.
55. Stewart DJ, Donehower RC, Eisenhauer EA, Wainman N, Shah AK, Bonfils C et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the DNA methyltransferase 1 inhibitor MG98 administered twice weekly. *Annu Oncol*. 2003;14:766–74.
 56. Segura-Pacheco B, Trejo-Becerril C, Perez-Cardenas E, Taja-Chayeb L, Mariscal I, Chavez A et al. Reactivation of tumor suppressor genes by the cardiovascular drugs hydralazine and procainamide and their potential use in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2003;9:1596–603.
 57. Zambrano P, Segura-Pacheco B, Perez-Cardenas E, Cetina L, Revilla-Vazquez A, Taja-Chayeb L et al. A phase I study of hydralazine to demethylate and reactivate the expression of tumor suppressor genes. *BMC Cancer*. 2005;5:44.
 58. Karaca Ö, Ertekin T, Canöz Ö, Hacıaloğulları M, Ekinci N, Elmalı F, Ülger H. 1,2-dimetilhidrazin ile Balb/C türü farelerde deneysel kolon kanserinin indüklenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010;30:1015-24.
 59. Çakan A, Erbaycu A, Dereli Ş, Özsöz A, Tüberküloz tedavisi ve hepatotoksisite. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2000;48:259-65.
 60. Temel M. Sitotoksik kemoterapötiklerin yirminci yüzyıldaki gelişimi. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2015;30:96-10.
 61. Torabi F, Dadkhah A, Dini S, Taghizadeh M, Malayeri M. Prevention and therapy of 1,2-dimethyl hydrazine induced colon carcinogenesis by *Ferula assafoetida* hydroalcoholic extract. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2015;40:390-400.
 62. Günbatar N, Bayıroğlu F. Sıçanlarda yüksek oranda doymuş yağlı diyet ile aralıklı beslemenin deneysel kolon gelişimi ve bazı serum inflamasyon markırları üzerine etkisi 1 adiponektin ve lipid metabolizması. *Van Veterinary Journal*. 2015;26:123-7.
 63. Marsoni S, Damia G, Camboni G. A work in progress: the clinical development of histone deacetylase inhibitors. *Epigenetics*. 2008;3:164–71.
 64. Fang MH, Ji XM. Histone modification and its application in therapy for hematologic malignancies. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009;17:816–20.
 65. Namdar M, Perez G, Ngo L, Marks PA. Selective inhibition of histone deacetylase 6 (HDAC6) induces DNA damage and sensitizes transformed cells to anticancer agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:20003–8.
 66. Candido EP, Reeves R, Davie JR. Sodium butyrate inhibits histone deacetylation in cultured cells. *Cell*. 1978;14:105-13.
 67. Cho HJ, Kim SY, Kim KH, Kang WK, Kim JI, Oh ST et al. The combination effect of sodium butyrate and 5-Aza-2'-deoxycytidine on radiosensitivity in RKO colorectal cancer and MCF-7 breast cancer cell lines. *World J Surg Oncol*. 2009;7:49.
 68. İzmirli M. Epigenetik hastalıklar ve tedavi yaklaşımları. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2007;38:48-54.
 69. Kocatürk S, Kasap H, Koç F, Güzel A. Spinal müsküler atrofi ve moleküler genetiği. *Arşiv Kaynak*

- Tarama Dergisi. 2012;21:1-26.
70. Man N, Humphrey E, Lam LT, Fuller HR, Lynch TA, Sewry CA et al. A two-site ELISA can quantify upregulation of SMN protein by drugs for spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2008;71:1757–63.
 71. Canpolat M, Bayram AK, Bahadır O, Per H, Gümüş H, Dundar M et al. Spinal musküler atrofi olgularının klinik özellikleri. *Günel Pediatri*. 2016;14:18-22.
 72. Çetin M, Koçyiğit İ. Miyelodisplastik sendromlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:90-5.
 73. Tokatlı A. Doğuştan metabolik hastalıklara tanısasal yaklaşım. *Güncel Pediatri*. 2006;4:1-10.
 74. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. *EMBO J*. 2001;20:6969–78.
 75. Travaglini L, Vian L, Billi M, Grignani F, Nervi C. Epigenetic reprogramming of breast cancer cells by valproic acid occurs regardless of estrogen receptor status. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41:225–34.
 76. Kim SH, Kang HJ, Na H, Lee MO. Trichostatin A enhances acetylation as well as protein stability of ER α through induction of p300 protein. *Breast Cancer Res*. 2010;12:22.
 77. Li Y, Yuan YY, Meeran SM, Tollefsbol TO. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor- α (ER α) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ER α -negative breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2010;9:274.
 78. Çaldıran Y. Hidroksamik asit hidrojellerinin hazırlanması, karakterizasyonu ve uranyum tutunmasında kullanımı (Yüksek lisans tezi). Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi, 1997.
 79. Çakmak A, Bazı substitue alifatik-aromatik amidlerin ve hidroksamik asitlerin in vitro mikrozomal metabolizmaları (Yüksek lisans tezi). İstanbul, Marmara Üniversitesi, 2007.
 80. Ertürk A. İlaç etken maddesi içeren yeni hidroksamik asitlerin ve metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve bazı biyolojik aktivitelerinin incelenmesi (Yüksek lisans tezi) Rize, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, 2013.
 81. Çiçek E, Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü olan bazı hidroksamik asit türevlerinin bağlanma özelliklerinin moleküler kenetlenme yöntemiyle teorik olarak incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Rize, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, 2017.
 82. Yüksek EH, İnsan kolanjiokarsinoma hücre hattında (TFK-1) saha uygulamasının E-kaderin, N-kaderin ve vimentin genleri üzerine etkisinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). Kayseri, Erciyes Üniversitesi, 2017.
 83. Cihan C, Glioblastoma multiforme tümör hücrelerine karşı temozolomide ve suberoylanilide hydroxamic acid'in kombine/sinerjik tedavisinde apoptoz etkinliğinin araştırılması (Yüksek lisans tezi). İstanbul, Marmara Üniversitesi, 2012.
 84. Ulutürk TD, Histon deasetilaz 8 özgül inhibitörlerin in-vitro araştırılması (Yüksek lisans tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 2010.
 85. Stearns V, Zhou Q, Davidson NE. Epigenetic regulation as a new target for breast cancer therapy. *Cancer Invest*. 2007;25:659–65.
 86. Xu WS, Perez G, Ngo L, Gui CY, Marks PA. Induction of polyploidy by histone deacetylase inhibitor: a

- pathway for antitumor effects. *Cancer Res.* 2005;65:7832–39.
87. Bali P, Pranpat M, Swaby R, Fiskus W, Yamaguchi H, Balasis M et al. Activity of suberoylanilide hydroxamic acid against human breast cancer cells with amplification of her-2. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6382–89.
 88. Kijima M, Yoshida M, Sugita K, Horinouchi S, Beppu T. Trapoxin, an antitumor cyclic tetrapeptide, is an irreversible inhibitor of mammalian histone deacetylase. *J Biol Chem.* 1993;268:22429–35.
 89. Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2005;40:1–13.
 90. Liu Y, Liggitt D, Fong S, Debs RJ. Systemic co-administration of depsipeptide selectively targets transfection enhancement to specific tissues and cell types. *Gene Ther.* 2006;13:1724–30.
 91. Marshall JL, Rizvi N, Kauh J, Dahut W, Figuera M, Kang MH et al. A phase I trial of depsipeptide (FR901228) in patients with advanced cancer. *J. Exp Ther Oncol.* 2002;2:325–32.
 92. Ray A, Okouneva T, Manna T, Miller HP, Schmid S, Arthaud L et al. Mechanism of action of the microtubule-targeted antimitotic depsipeptide tasidotin (formerly ILX651) and its major metabolite tasidotin C-carboxylate. *Cancer Res.* 2007;67:3767–76.
 93. Furumai R, Komatsu Y, Nishino N, Khochbin S, Yoshida M, Horinouchi S. Potent histone deacetylase inhibitors built from trichostatin A and cyclic tetrapeptide antibiotics including trapoxin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:87–92.
 94. Im JY, Park H, Kang KW, Choi WS, Kim HS. Modulation of cell cycles and apoptosis by apicidin in estrogen receptor (ER)-positive and-negative human breast cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2008;172:235–44.
 95. Park H, Im JY, Kim J, Choi WS, Kim HS. Effects of apicidin, a histone deacetylase inhibitor, on the regulation of apoptosis in H-ras-transformed breast epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2008;21:325–33.
 96. Keles E, Lianeri M, Jagodziński PP. Apicidin suppresses transcription of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in endometrial adenocarcinoma cells. *Mol Biol Rep.* 2011;38:3355–60.
 97. Saito A, Yamashita T, Mariko Y, Nosaka Y, Tsuchiya K, Ando T et al. A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27–275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;96:4592–97.
 98. Camphausen K, Burgan W, Cerra M, Oswald KA, Trepel JB, Lee MJ et al. Enhanced radiation-induced cell killing and prolongation of gammaH2AX foci expression by the histone deacetylase inhibitor MS-275. *Cancer Res.* 2004;64:316–21.
 99. Srivastava RK, Kurzrock R, Shankar S. MS-275 sensitizes TRAIL-resistant breast cancer cells, inhibits angiogenesis and metastasis, and reverses epithelial-mesenchymal transition in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2010;9:3254–66.
 100. Xu J, Zhou JY, Wei WZ, Philipsen S, Wu GS. Sp1-mediated TRAIL induction in chemosensitization. *Cancer Res.* 2008;68:6718–26.
 101. Riva L, Blaney SM, Dauser R, Nuchtern JG, Durfee J, McGuffey L et al. Pharmacokinetics and

- cerebrospinal fluid penetration of CI-994 (N-acetyldinaline) in the nonhuman primate. *Clin Cancer Res.* 2000;6:994–7.
102. Perabo FG, Müller SC. New agents for treatment of advanced transitional cell carcinoma. *Annu Oncol.* 2007;18:835–43.
103. Kelly TK, De Carvalho DD, Jones PA. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol.* 2010;28:1069–78.
104. Kristensen LS, Nielsen HM, Hansen LL. Epigenetics and cancer treatment. *Eur J Pharmacol.* 2009;625:131–42.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Onur Eroğlu
Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
Bilecik, Turkey
e-mail: onur.eroglu@bilecik.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 13.12.2017**Kabul tarihi/Accepted:** 15.02.2018