

Hedefe Yönelik Kanser İlaç Dizaynında Isı Şok Proteini 90

Heat Shock Protein 90 in Target Spesific Cancer Drug Design

Aykut Özgür¹, İsa Gökçe²

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Artova Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Tokat

² Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, Tokat

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Aykut ÖZGÜR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Artova Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Tokat, Türkiye

Tel: +90 505 751 38 46 E-mail: aykut.ozgur@gop.edu.tr

Orcid

Aykut Özgür <https://orcid.org/0000-0002-4457-1249>

İsa Gökçe <https://orcid.org/0000-0002-5023-9947>

Geliş Tarihi / Received : 14-11-2018

Kabul Tarihi / Accepted : 25-11-2019

Yayın Tarihi / Online Published: 27-12-2019

Özgür A., Gökçe İ., Hedefe Yönelik Kanser İlaç Dizaynında Isı Şok Proteini 90,
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2019;3(3):161-169 DOI: bshr.647101

Özet

Isı şok proteini 90 (HSP90) korunmuş bir proteindir ve onkogenik proteinlerin katlanması ve stabilizasyonundan görevlidir. Bundan dolayı HSP90'nun şaperon görevinin inhibisyonu hedefe spesifik kanser tedavisinde önemli bir terapötik strateji olmaktadır. Çok sayıda doğal ve sentetik bileşikler klinik öncesi ve klinik çalışmalarda HSP90 inhibitörü olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, HSP90 inhibisyonunun tümöröenezdeki moleküler mekanizmaları ve HSP90 inhibitörlerinin genel özellikleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler Isı şok proteinleri, Kanser, Onkoloji, Hücresel Stres

Abstract

Heat shock protein 90 (HSP90) is conserved chaperone protein which is involved in proper folding and stabilization of oncogenic proteins. Therefore, inhibition of the chaperone function of HSP90 has been significant therapeutic strategy in target specific cancer treatment. Numerous natural and synthetic compounds have been evaluated as potential HSP90 inhibitor in pre-clinical and clinical studies. In this paper, we will discuss the molecular mechanisms of HSP90 inhibition in tumorigenesis and the general properties and structures of the HSP90 inhibitors.

Keywords Heat shock proteins, Cancer, Oncology, Cellular stress

Giriş

Kanser genetik faktörlerin, cinsiyet, yaş ve çevresel etmenlerin (radyasyon, beslenme alışkanlıkları, kimyasal ajanlar, stres, vb) etkisiyle kompleks sinyal yollarının rol oynadığı bir hastalıktır. Dünya genelinde sık görülen ve mortalitesi en yüksek hastalıklardan biridir. Dünya Sağlık Örgütüne bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumunun (IARC) verilerine göre, her yıl dünyada 14 milyon insana kanser teşhisi konmakta ve 2018 yılında 9,6 milyon kişi kanserden dolayı hayatını kaybetmiştir. 2030 yılında dünya genelinde 12 milyon kişinin kanser nedeni ile hayatını kaybedeceği öngörülmektedir¹.

Kanser tedavisinin en önemli ve etkin basamağını kemoterapi oluşturmaktadır. Kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ile hedefe yönelik kanser ilaç dizayn çalışmaları son yıllarda hız kazanmış ve günümüzde çok sayıda ilaç rutin olarak kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların klinik başarıları ile hasta sağ kalımı önemli ölçüde artmış olsa da tedavi başarıları istenilen ölçüde değildir². Bundan dolayı kanser oluşumunda ve ilerleyen evrelerinde rol oynayan diğer hedef biyomoleküller araştırılmakta ve son yıllarda ısı şok proteinleri (HSP) hedefe yönelik kanser ilaç dizayn çalışmalarında önemli bir hedef olarak karşımıza çıkmaktadır³⁻⁵.

HSP'ler evrim boyunca korunmuş önemli bir protein ailesidir ve prokaryotlardan ökaryotlara kadar her canlıda eksprese edilmektedir. HSP'ler hücrede yeni sentezlenmiş proteinlerin katlanması, protein agregasyonunun önlenmesi, proteinlerin stabilizasyonu ve yanlış katlanmış proteinlerin eliminasyonu gibi görevler üstlenmiştir. HSP'ler molekül kütlelerine göre beş ana sınıfa ayrılmaktadırlar: küçük HSP'ler (<40 kDa), HSP60 (60 kDa), HSP70 (70 kDa), HSP90 (90 kDa) ve HSP100 (100 kDa). Her bir HSP farklı izoformlara sahiptir ve hücrenin farklı bölümlerinde lokalize olmuşturlar⁵⁻⁷.

Hücre stres koşullarına (yüksek ateş, oksidatif stres, ağır

metaller, UV ışık, enfeksiyon, radyasyon, tümör oluşumu, vb.) maruz kaldığında, hücrede protein homeostasisinin sağlanması ve hücrenin sağ kalımının desteklenmesi için HSP'lerin ekspresyon seviyelerinin de artış görülmektedir. Özellikle kanser hücrelerinde, HSP'lerin bu hücre koruyucu görevleri kötü prognoz ve tedavide kullanılan kemoterapötiklere karşı direnç mekanizmaları ile bağlantılıdır. Literatürde yer alan sayısız klinik öncesi ve klinik çalışmalarda kanserli hücrelerde HSP'lerin ekspresyon seviyelerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bundan dolayı kanser ilaç dizayn çalışmalarında HSP'ler önemli bir çalışma alanı olmuştur⁵.

Kanserli hücrelerin metabolik hızı normal sağlıklı hücrelere göre oldukça yüksektir. Bu bağlamda kanserli hücrelerin sağ kalım sürelerinin artması ve hücre bütünlüğünün korunması için sağlıklı hücrelere kıyasla daha fazla HSP'lere ihtiyacı vardır. Kanser hücrelerinde metastatik ve anti-apoptotik yolların aktivasyonunda ve kemoterapötiklere karşı gelişen ilaç direnç mekanizmalarında HSP27, HSP70 ve HSP90 önemli görevler üstlenmektedirler ve ekspresyon seviyeleri sağlıklı hücrelere göre 4-5 kat oranında artmaktadır. Bundan dolayı kanserli hücrelerde HSP27, HSP70 ve HSP90'nun inhibisyonu son yıllarda önemli bir ilaç geliştirme stratejisi olarak klinik öncesi ve klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir^{3,8-10}. Bu çalışmada, HSP90'nun moleküler seviyede tümörögenizde ki biyolojik rolleri ve HSP90'nun inhibisyonu için geliştirilen inhibitörlerin etki mekanizmaları değerlendirilecektir.

HSP90 VE KANSER

HSP90 evrim boyunca korunmuş, 90 kDa ağırlığa sahip HSP ailesinin önemli bir üyesidir. Ökaryotik canlılarda en çok eksprese edilen proteinlerden biridir ve eksprese edilen tüm proteinlerin yaklaşık %1-2'sini HSP90 oluşturmaktadır. Tümör oluşumunda ve diğer stres faktörleri etkin olduğunda HSP90 ekspresyonu %4-6 seviyelerine çıkabilmektedir. Normal sağlıklı hücrelerde HSP90 protein katlanması ve stabilizasyonu, hücre sinyal iletimi ve intraselüler transportta görev almaktadır^{3,10,11}.

HSP90 dört farklı izoforma sahiptir: HSP90α, HSP90β, TRAP1 (TNF receptor-associated protein 1) ve GRP94 (Glucose regulated protein 94). HSP90α ve HSP90β sitozolde, TRAP1 mitokondride ve GRP94 endoplazmik retikulumda lokalize olmuşlardır. Hücrede HSP90α induktif (induced-indüklenebilir) ve HSP90β konstitif (constitutive-devamlı) şekilde eksprese edilmektedir. HSP90α ve HSP90β, 25 kDa N-terminal domain (NTD), 55 kDa middle domain (MD) ve 10 kDa C-terminal domain (CTD) olmak üzere korunmuş üç adet domainden oluşmaktadır. HSP90 NTD ATP bağlanma bölgesine sahiptir ve ATP'nin hidroliz enerjisi HSP90'nun protein katlanma prosesi için gereklidir^{3,10}.

HSP90 dimerik yapıda bir proteindir ve ATP'nin ortamda bulunmadığı durumlarda, NTD açık konformasyondadır (open conformation) ve yapısal olarak "V" harfine benzemektedir. HOP ve CDC37 ko-şaperon proteinleri NTD'nin bu açık konformasyonda kalmasını sağlar ve HSP90'nun ATPaz prosesini inhibe ederler. Katlanması gereken proteinler açık konformasyondaki HSP90'nun hidrofobik bölgeleri ile etkileşime girer ve HSP90 açık konformasyondan kapalı konformasyona geçerek HSP90'nun dimerleşme süreci başlar. Bu konformasyon değişikliğinde NTD'de ATPaz aktivitesi gerçekleşir ve p23 ko-şaperon proteini NTD'ye bağlanarak katlanmış olan proteinlerin olgunlaşmasını ve stabilizasyonu sağlamaktadır. ATP'nin ADP'ye hidrolizi sonrasında NTD'de kapak bölgesi açılır ve HSP90 tekrar açık konformasyona geçiş yapmaktadır. Protein katlanma sürecinde HSP90'daki bu döngü tekrar başlamaktadır^{3,10,12}.

Kanser hücreleri; sınırsız hücre bölünmesi, apoptotik yolların inhibisyonu, yakın/uzak dokulara yayılım gösterme, büyüme faktörlerinin ekspresyon seviyelerinin artması ve kan damarları oluşumunu hızlandırarak oksijen ve beslenme gereksinimi gidermesi gibi bir takım karakteristik özellikleri taşımaktadır. Bu biyolojik süreçlerin gerçekleşmesi için kanserli hücrede transkripsiyonel faktörler, tirozin kinaz reseptörleri, hücre döngüsü düzenleyicileri (cell cycle

regulators), büyüme faktörleri ve diğer bazı önemli sinyal proteinleri önemli görevler üstlenmektedir¹³⁻¹⁵. Bu proteinlerin katlanmasından ve stabilizasyonundan sorumlu şaperon protein HSP90'dır. Bu nedenle kanserli hücrelerde HSP90'nun aktivitesinin inhibisyonu önemli bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmiştir. Özellikle kanser hücrelerinde HSP90'nun ATP hidroliz mekanizmasını inhibe etmek için, ATP ile yarışan moleküllerin dizaynı (NTD inhibitörleri) ve HSP90'nun dimerleşmesinin inhibisyonu için CTD'yi hedef alan moleküllerin dizaynı (CTD inhibitörleri) son yıllarda önemli bir tedavi yaklaşımı olarak klinik öncesi ve klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir^{3,10}. Günümüzde FDA'dan onaylı bir HSP90 inhibitörü yoktur. Fakat birçok HSP90 inhibitörünün farklı kanserli hastalar üzerinde klinik çalışmaları devam etmektedir ve geleceğe dair olumlu sonuçlar alınmıştır.

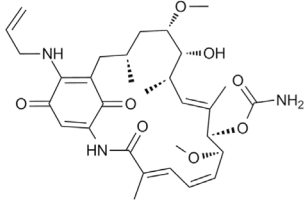
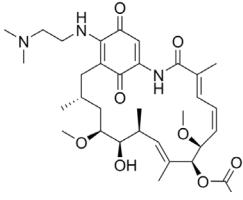
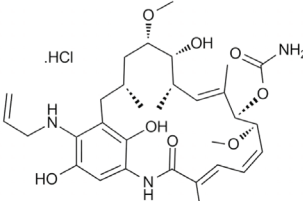
HSP90 NTD İNHİBİTÖRLERİ Geldanamisin Türevi İnhibitörler

Geldanamisin ilk HSP90 inhibitörü olarak literatürdeki yerini almıştır. Geldanamisin *Streptomyces hygroscopicus* dan izole edilen benzokinon ansamisin türevi doğal antibiyotik özellikte bir bileşiktir. Geldanamisin HSP90 NTD'deki ATP bağlanma bölgesine yüksek afinite ile bağlanmakta ve ATPaz prosesini inhibe etmektedir. 1990'lı yılların başında NCI-60 kanser hücre hatlarında yapılan çalışmalarda anti-kanser özelliği belirlenmiştir. Nanomolar konsantrasyondaki geldanamisinin mutant B-Raf, Akt, v-Src, p53, CDK4, Met, survivin, Bcr-Abl, telomeraz ve HIF-1'i inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu olumlu biyolojik özelliklerinin yanı sıra suda çözünmemesi, stabilitesinin düşük olması ve karaciğerde yüksek toksite yarattığı için geldanamisin klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir^{16,17}. Bundan dolayı farklı geldanamisin türevleri (17-AAG, 7-DMAG, IPI-504) dizayn edilmiş ve klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Tablo-1). 17-AAG (17-alil-17-demetoksigeldanamisin) (tanespimycin-KOS-953) ilk sentetik geldanamisin türevi HSP90 inhibitörüdür. 17-AAG kanser hücrelerinde kolaylıkla lokalize olabilmekte ve HSP90'nun ATPaz aktivitesini bloklamaktadır. 17-AAG; HER-2

(meme kanseri), Ras-Raf-MEK-ERK1/2 ve PI3K-Akt/PKB (kolon ve ovaryum kanseri), Akt ve Erk (Hondkin lenfoma), JAK-STAT, MAPK ve PI3K/Akt (Lösemi) yolaklarını inhibe etmektedir¹⁸⁻²¹. Ayrıca multipl miyelomlu hastalar üzerinde klinik Faz-III çalışmaları devam etmektedir²². Geldanamisin ile benzer olarak sudaki çözünürlüğünün az olması ve organik çözücülerde çözünmesinden dolayı intravenöz olarak hastaya verilmesinde ki olumsuzlar ve ilaç taşıyıcı sistemlere ihtiyaç duyulması klinik çalışmalarda 17-AAG'yi zorlayan en önemli noktalar. Geldanamisin ve 17-AAG de saptanan bu olumsuz biyolojik ve kimyasal özellikler sonrasında suda çözünen ilk sentetik HSP90 inhibitörü olan geldanamisin türevi 17-DMAG (17-dimetillaminoetilamino-17-demetoksigeldanamisin) (alvespimycin) dizayn edilmiştir³. 17-DMAG birçok kanser türünde anti-proliferatif etki göstermesine ek olarak

hücrelerde yüksek biyoalım ve dağılım göstermesi, yavaş metabolize olması ve plazma proteinleri ile düşük seviyede ilişkide olması 17-DMAG'yi ön plana çıkaran özellikleridir. 17-DMAG lösemi hücrelerinde IKK ve NF- κ B'yi, lenfoma hücrelerinde ise Akt, c-Myc, c-RAF ve CDK4'yi inhibe ederek kanser hücrelerini apoptoza sürüklemektedir²³⁻²⁶. Bir diğer suda çözünen sentetik geldanamisin türevi HSP90 inhibitörü IPI-504 (17-allylamino-17-demethoxygeldanamisin hydroquinone hydrochloride) (retaspimycin)'dür. IPI-504 lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, multipl miyelom ve melanom da anti-kanser özellik göstermektedir. IPI-504'ün klinik çalışmaları özellikle gastrointestinal sistem tümörleri (GIST) üzerinde gerçekleştirilmektedir. IPI-504 GIST hücrelerinde KIT'i inaktif ederek hücrelerin proliferasyonunu sekteye uğratmaktadır^{3,27,28}.

Tablo 1. Klinik çalışmalarda kullanılan geldanamisin türevi HSP90 NTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

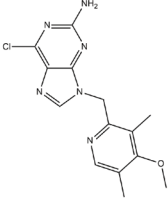
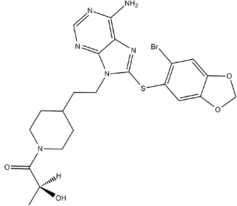
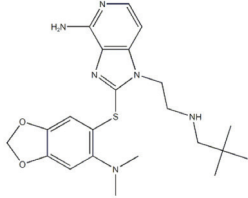
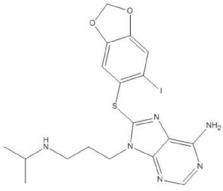
İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
17-AAG		Lösemi Lenfoma Tiroid Kanseri Solid Tümörler Meme Kanseri Melanom Prostat Kanseri Pankreas Kanseri Ovaryum Kanseri Multipl Miyelom	Faz-1/2 Faz-2 Faz-2 Faz-1 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz 2/3
17-DMAG		Lenfoma Lösemi Meme Kanseri	Faz-1 Faz-1 Faz-1/2
IPI-504		Akciğer Kanseri Prostat Kanseri Solid Tümörler Meme Kanseri Liposarkoma Melanom Multipl Miyelom GIST Lösemi	Faz-1/2 Faz-2 Faz-1 Faz-1/2 Faz-2 Faz-2 Faz-1 Faz-1/3 Faz-1

Pürin Türevi İnhibitörler

BIIB021 (CNF 2024), MPC-3100, Debio 0932 ve PU-H71 pürin halkası içeren yeni nesil HSP90 NTD inhibitörleridir (Tablo-2). Bu moleküller yüksek afinite ile HSP90 NTD'ye bağlanarak ATPaz sürecinin inhibisyonuna yol açmaktadırlar³. BIIB021 oral yolla alınabilen ve sentetik HSP90 NTD inhibitörlerinden ilk klinik çalışmalara giren bileşiktir. BIIB021; HER-2, Akt ve Raf-1'in degradasyonunu sağlayarak nanomolar konsantrasyonlarda meme kanseri, GIST ve lösemi hücrelerinde anti-kanser özellik göstermektedir^{29,30}. Bir diğer oral yolla alınabilen HSP90 NTD inhibitörü Debio 0932'dir. Debio 0932 lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve meme kanserinde PI3K/

AKT ve RAF/MEK/ERK sinyal yollarını inhibe ederek hücreleri apoptoza sürüklemektedir^{3,10}. PU-H71 meme kanseri, B-hücreli lenfoma, karaciğer kanseri ve lösemi tedavisi için Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi tarafından apoptoz indükleyici HSP90 NTD inhibitörü olarak tasarlanmıştır. PU-H71 yüksek afinite ile HSP90α ve GRP94'e bağlanır ve katlanmamış protein cevabı (UPR/unfolded protein response)'ni aktive ederek kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyerek hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca 124I işaretli PU-H71 tümör görüntülenmesi amacıyla pozitron emisyon tomografisi (PET) için dizayn edilmiştir³¹⁻³³.

Tablo 2. Klinik çalışmalarda pürin türevi HSP90 NTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

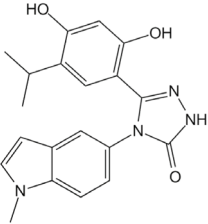
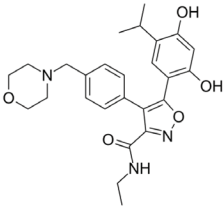
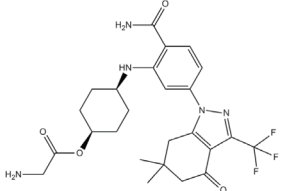
İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
BIIB021		Solid Tümörler Meme Kanseri GIST Lösemi	Faz-1 Faz-1-2 Faz-2 Faz-1
MPC-3100		Solid Tümörler	Faz-1
Debio 0932		Akciğer Kanseri Lenfoma	Faz-1 Faz-1
PU-H71		Meme Kanseri Lenfoma Solid Tümör Lenfoma	Faz-1 Faz-1 Faz-1 Faz-1

Pirazol Türevi İnhibitörler

STA-9090, AUY-922 ve SNX-5422 yapısında pirazol halkası içeren HSP90 NTD inhibitörleridir (Tablo-3). STA-9090 HSP90 NTD'ye yüksek afinite ile bağlanarak ATPaz prosesini inhibe etmesinin yanı sıra p23-HSP90 etkileşiminde ara-yüz inhibitörü olarak görev alarak kanserli hücrelerde c-Kit, EGFR, Akt, ERBB2, IGF-1R, STAT3, STAT5, Jak1, Jak2, HIF-1 α , HER2, CDC2 ve c-Met'i inaktif ederek hücre proliferasyonunu bloklamaktadır^{34,35}. AUY-922 suda çözünebilir ve oral olarak uygulanabilen yeni nesil HSP90 inhibitörüdür. AUY-922; HER-2, Akt, timidilat sentaz,

CTD4, ERBB2, CRAF, EGFR, fosfo-AKT/total AKT ve hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1)'in stabilizasyonunu engelleyerek, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, meme kanseri, kolon kanseri, prostat kanseri, GIST ve miyelomlarda anti-kanser özellik göstermektedir³⁶⁻³⁹. Suda çözünen ve oral yolla uygulanabilen bir inhibitör olan SNX-5422 HSP90 ATPaz sürecini inhibe ederek özellikle solid tümörlerde ve lenfomalarda potansiyel anti-kanser özellik göstermektedir^{40,41}. Günümüzde STA-9090, AUY-922 ve SNX-5422'nin birçok kanser türünde klinik çalışmaları devam etmektedir.

Tablo 3. Klinik çalışmalarda pirazol türevi HSP90 NTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
STA-9090		Karaciğer Kanseri Prostat Kanseri Özefagus Kanseri Meme Kanseri Kolon ve Rektal Kanser GIST Akciğer Kanseri Lösemi Multipl Miyelom Over Kanseri	Faz-1 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-1/2 Faz-1 Faz-1 Faz-1/2
AUY-922		Pankreas Kanseri GIST Akciğer Kanseri Lenfoma Meme Kanseri Kolon Kanseri	Faz-2 Faz-2 Faz-1/2 Faz-2 Faz-1/2 Faz-1
SNX-5422		Lösemi Meme Kanseri Akciğer Kanseri Lenfoma Solid Tümörler	Faz-1/2 Faz-1/2 Faz-1 Faz-1 Faz-1

HSP90 CTD İNHİBİTÖRLERİ

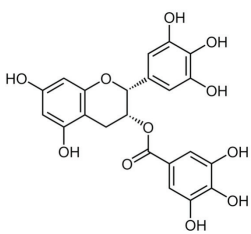
HSP90'nun şaperon aktivitesini yerine getirmek için ATP hidrolizinden sonraki en önemli süreç dimerik bir protein olan HSP90 CTD'nin dimerleşme prosesidir. Bundan dolayı HSP90 CTD'nin dimerleşme bölgesini hedefleyen moleküller dizaynı da son yıllarda HSP90'nun inhibisyonu için diğer bir strateji olarak çalışılmaktadır³.

(-)-EGCG

(-)-EGCG ((-)-Epigallokateşin-3-gallat) yeşil çaydan ekstrakte edilen doğal antioksidan özellikte bir bileşiktir (Tablo-4). HSP90 NTD inhibitörlerinden farklı olarak HSP90 CTD'ye yüksek afinité ile bağlanarak HSP90'nun dimerleşmesini bloke eder ve böylelikle farklı sinyal yollarında görev yapan onkogenik proteinlerin katlanmasını, stabilizasyonu ve maturasyonunu inhibe etmektedir. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar (-)-EGCG'nin güçlü antioksidan ve anti-kanser etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Farklı birçok kanser türlerinde in vitro, in vivo modellerde ve klinik faz çalışmaların da anti-kanser etkileri gösterilmiş ve özellikle (-)-EGCG etkisiyle değişik apoptotik yolların aktive olduğu belirlenmiştir⁴²⁻⁴⁴. Prostat kanserli hücrelerde (-)-EGCG'nin EGFR (epidermal büyüme faktör reseptörü) aktivitesini inhibe ettiği birçok çalışmada rapor edilmiştir. EGFR'nin fosforillenerek aktivasyonu, MAPK (mitogen activated kinase pathway) ve PI3K/AKT yola-

rının aktivasyonunu sağlamaktadır. MAPK ve PI3K/AKT yolları prostat kanserinde başlıca antiapoptotik ve tümör gelişimini tetikleyici etki yapan mekanizmalarda görev almaktadır. (-)-EGCG prostat kanserli hücrelerde fosforile olmuş PI3K ve AKT seviyelerini düşürerek apoptozu indükler ve kanser hücre proliferasyonunu ciddi oranda azaltmaktadır. Ayrıca (-)-EGCG'nin pro-apoptotik (Bax, Bak) proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı ve anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-xL) proteinleri ekspresyonunu azalttığı, NF-kB sinyal yolağını bloke ettiği, IAP (inhibitors of apoptosis proteins) seviyelerini azalttığı ve bunların bir sonucu olarak kaspaz-3 ve kaspaz-6 aktivasyonunu arttırdığı belirlenmiştir.^{45,46} 2012 yılında (-)-EGCG'nin prostat kanserli hastalar üzerinde ki Faz-2 çalışmaları başarıyla sonuçlanmıştır ve Faz-3 çalışmaları devam etmektedir (www.clinicaltrials.gov). (-)-EGCG prostat kanseri ile benzer şekilde EGFR'nin fosforillenerek aktive olmasını ve PI3K/AKT ve MAPK yollarını inhibe ederek apoptozu indüklemekte ve meme kanserli hücrelerin proliferasyon seviyesini ciddi oranda azaltmaktadır⁴⁷. Ayrıca metastatik karakterli meme kanseri hücre hatlarında yapılan çalışmalarda, (-)-EGCG HGF (hepatocyte growth factor) /MET yolağını sekteye uğratarak meme kanserli hücrelerin proliferasyonunu ve invazyon potansiyelini minimuma düşürmektedir⁴⁸. 2017 yılında EGCG'nin meme kanserli hastalar üzerinde ki Faz-2 çalışmaları başarıyla sonuçlanmıştır.

Tablo 4. Klinik çalışmalardaki HSP90 CTD inhibitörleri. (www.clinicaltrials.gov)

İnhibitör	Yapısı	Klinik Çalışmalar	Durumu
(-)-EGCG		Serviks Kanseri Prostat Kanseri Kolon Kanseri Akciğer Kanseri Meme Kanseri	Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2 Faz-2

Tartışma

HSP90 onkogenik proteinlerin katlanması ve stabilizasyonunun sağlanmasında görevli HSP şaperon protein ailesinin en önemli üyelerinden biridir. Bu bağlamda HSP90 şaperon aktivitesinin inhibisyonu, hedefe yönelik kanser ilacı geliştirmesi çalışmalarında önemli bir yaklaşımdır. Farklı kanser türlerinde klinik öncesi ve klinik çalışmalarda çok sayıda ilaç adayı molekülün HSP90 inhibisyon potansiyeli değerlendirilmektedir. Günümüzde FDA'dan onaylı rutin kanser tedavisine giren bir HSP90 inhibitörü ilaç yoktur. Fakat klinik çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar ve kanser hücrelerinde HSP90 inhibitörleri ile yapılan moleküler düzeydeki çalışmalardan elde edilen veriler ışığında yakın zamanda FDA'dan onaylı HSP90 inhibitörlerinin olacağı umut edilmektedir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394-424.
2. Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, et al. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. *Clin Transl Med* 2018; 7:3.
3. Ozgur A, Tutar Y. Heat Shock Protein 90 Inhibition in Cancer Drug Discovery: From Chemistry to Futural Clinical Applications. *Anticancer Agents Med Chem* 2016; 16:280-290.
4. Gümus M, Ozgur A, Tutar L, et al. Design, Synthesis, and Evaluation of Heat Shock Protein 90 Inhibitors in Human Breast Cancer and Its Metastasis. *Curr Pharm Biotechnol* 2016; 17:1231-1245.
5. Tutar L, Tutar Y. Heat shock proteins; an overview. *Curr Pharm Biotechnol* 2010; 11:216-222.
6. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 200; 10:86-103.
7. Neckers L, Workman P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? *Clin Cancer Res* 2012; 18: 64-76.
8. Wu J, Liu T, Rios S, et al. Heat Shock Proteins and Cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38:226-256.
9. Jego G, Hazoumé A, Seigneuric R, et al. Targeting heat shock proteins in cancer. *Cancer Lett* 2013; 332:275-285.
10. Ozgur A, Tutar Y. Heat Shock Protein 90 Inhibitors in Oncology. *Curr Proteomics* 2014; 11: 2-16.
11. Usmani SZ, Bona R, Li Z. 17 AAG for HSP90 inhibition in cancer--from bench to bedside. *Curr Mol Med* 2009; 9:654-664.
12. Dixit A, Verkhivker GM. Probing molecular mechanisms of the Hsp90 chaperone: biophysical modeling identifies key regulators of functional dynamics. *PLoS One* 2012;7. 10.1371/journal.pone.0037605.
13. Kim KW, Lee SJ, Kim WY, et al. How Can We Treat Cancer Disease Not Cancer Cells? *Cancer Res Treat* 2017; 49:1-9.
14. Cree IA. *Cancer biology. Methods Mol Biol* 2011;731:1-11.
15. Mazurek S, Grimm H, Wilker S, et al. Metabolic characteristics of different malignant cancer cell lines. *Anticancer Res* 1998;18:3275-3282.
16. Li YR, Chen JJ, Shen JJ, et al. Synthesis and biological evaluation of geldanamycin analogs against human cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75:773-782.
17. Hadden MK, Lubbers DJ, Blegg BS. Geldanamycin, radicicol, and chimeric inhibitors of the Hsp90 N-terminal ATP binding site. *Curr Top Med Chem* 2006; 6: 1173-1182.
18. Modi S, Stopeck A, Linden H, et al. HSP90 inhibition is effective in breast cancer: a phase II trial of tanespimycin (17-AAG) plus trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2011; 17:5132-5139.
19. Hostein I, Robertson D, DiStefano F, et al. Inhibition of signal transduction by the Hsp90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61:4003-4009.
20. Georgakis GV1, Li Y, Rassidakis GZ, et al. Inhibition of heat shock protein 90 function by 17-allylamino-17-demethoxy-geldanamycin in Hodgkin's lymphoma cells down-regulates Akt kinase, dephosphorylates extracellular signal-regulated kinase, and induces cell cycle arrest and cell death. *Clin Cancer Res* 2006; 12:584-590.
21. 2Al Shaer L, Walsby E, Gilkes A, et al. Heat shock protein 90 inhibition is cytotoxic to primary AML cells expressing mutant FLT3 and results in altered downstream signalling. *Br J Haematol* 2008; 141:483-493.
22. Usmani SZ, Bona R, Li Z. 17 AAG for HSP90 inhibition in cancer--from bench to bedside. *Curr Mol Med* 2009; 9:654-664.
23. Holzbeierlein JM, Windsperger A, Vielhauer G. Hsp90: a drug target? *Curr Oncol Rep* 2010; 12:95-101.
24. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Hsp90 inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Breast* 2013; 22:569-578.
25. Hertlein E, Wagner AJ, Jones J, et al. 17-DMAG targets the nuclear factor-kappaB family of proteins to induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia: clinical implications of HSP90 inhibition. *Blood* 2010; 116:45-53.
26. Rao R, Lee P, Fiskus W, et al. Co-treatment with heat shock protein 90 inhibitor 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (DMAG) and vorinostat: a highly active combination against human mantle cell lymphoma (MCL) cells. *Cancer Biol Ther* 2009; 8:1273-1280.
27. Floris G, Debiec-Rychter M, Wozniak A, et al. The heat shock protein 90 inhibitor IPI-504 induces KIT degradation, tumor shrinkage, and cell proliferation arrest in xenograft models of gastrointestinal stromal tumors. *Mol Cancer Ther* 2011; 10:1897-1908.
28. Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17:3-7.
29. Lundgren K, Zhang H, Brekken J, et al. BIIB021, an orally available, fully synthetic small-molecule inhibitor of the heat shock protein Hsp90. *Mol Cancer Ther* 2009; 8:921-929.
30. De Mattos-Arruda L, Cortes J. Breast cancer and HSP90 inhibitors: is there a role beyond the HER2-positive subtype? *Breast* 2012; 21:604-607.
31. Caldas-Lopes E, Cerchiotti L, Ahn JH, et al. Hsp90 inhibitor PU-H71, a multimodal inhibitor of malignancy, induces complete responses in triple-negative breast cancer models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:8368-8373.
32. Garcia-Carbonero R, Carnero A, Paz-Ares L. Inhibition of HSP90 molecular chaperones: moving into the clinic. *Lancet Oncol* 2013; 14:358-369.
33. Gallerne C, Prola A, Lemaire C. Hsp90 inhibition by PU-H71 induces apoptosis through endoplasmic reticulum stress and mitochondrial pathway in cancer cells and overcomes the resistance conferred by Bcl-2. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833:1356-1366.
34. Wang Y, Trepel JB, Neckers LM, et al. STA-9090, a small-molecule Hsp90 inhibitor for the potential treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11:1466-1476.
35. Shimamura T, Perera SA, Foley KP, et al. Ganetespib (STA-9090), a nongeldanamycin HSP90 inhibitor, has potent antitumor activity in *in vitro* and *in vivo* models of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4973-4985.
36. Eccles SA, Massey A, Raynaud FI, et al. NVP-AUY922: a novel heat shock protein 90 inhibitor active against xenograft tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Cancer Res* 2008; 68:2850-2860.
37. Lee KH, Lee JH, Han SW, et al. Antitumor activity of NVP-AUY922, a novel heat shock protein 90 inhibitor, in human gastric cancer cells is mediated through proteasomal degradation of client proteins. *Cancer Sci* 2011; 102:1388-1395.
38. Stingl L, Stühmer T, Chatterjee M, et al. Novel HSP90 inhibitors, NVP-AUY922 and NVP-BEP800, radiosensitize tumour cells through cell-cycle impairment, increased DNA damage and repair protraction. *Br J Cancer* 2010; 102:1578-1591.
39. Garon EB, Finn RS, Hamidi H, et al. The HSP90 inhibitor NVP-AUY922 potently inhibits non-small cell lung cancer growth. *Mol Cancer Ther* 2013; 12:890-900.
40. Rajan A, Kelly RJ, Trepel JB, et al. A phase I study of PF-04929113 (SNX-5422), an orally bioavailable heat shock protein 90 inhibitor, in patients with refractory solid tumor malignancies and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6831-6839.
41. Reddy N, Voorhees PM, Houk BE, et al. Phase I trial of the HSP90 inhibitor PF-04929113 (SNX5422) in adult patients with recurrent, refractory hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13:385-391.
42. Hao H, Naomoto Y, Bao X, et al. HSP90 and its inhibitors. *Oncol Rep* 2010; 23:1483-1492.
43. Singh BN, Shankar S, Srivastava RK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 2011; 82:1807-1821.
44. Yin Z, Henry EC, Gasiewicz TA. (-)-Epigallocatechin-3-gallate is a novel Hsp90 inhibitor. *Biochemistry* 2009; 48:336-345.
45. Johnson JJ, Bailey HH, Mukhtar H. Green tea polyphenols for prostate cancer chemoprevention: a translational perspective. *Phytomedicine* 2010; 17:3-13.
46. Yalcin AS, Yilmaz AM, Altundağ EM, et al. Kurkumin, Kuersetin ve Çay Kateşinlerinin Anti-Kanser Etkileri. *Marmara Pharm J* 2017; 21:19-29.
47. Pan X, Zhao B, Song Z, et al. Estrogen receptor- α 36 is involved in epigallocatechin-3-gallate induced growth inhibition of ER-negative breast cancer stem/progenitor cells. *J Pharmacol Sci* 2016; 130:85-93.
48. Bigelow RL, Cardelli JA. The green tea catechins, (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and (-)-Epicatechin-3-gallate (ECG), inhibit HGF/Met signaling in immortalized and tumorigenic breast epithelial cells. *Oncogene* 2006; 25:1922-1930.