



Erciyes University Journal of the Institute of Science and Technology

Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

ISSN 1012-2354

Cilt (Volume): 31, Sayı (Issue): 4, Aralık/December-2015

<http://fbe.erciyes.edu.tr/>



Kanser Tedavisinde Proteozom İnhibitörlerinin Önemi

Selin ENGÜR¹, *Miriş DİKMEN²

¹Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD., Eskişehir

²Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD., Eskişehir

ÖZET

Anahtar Kelimeler:
Bortezomib,
Kanser,
NF-κB,
proteozom inhibitörleri.

Son yıllarda ubiquitin-proteozom sistemi, hücre büyümesi ve ölümü arasında denge, insan malignansilerinin ilerlemesi ve kanser hücrelerindeki ilaç direnci gelişimi gibi mekanizmalar için gerekli olarak tanımlanmıştır. Proteozom fonksiyonunun inhibisyonu, anti-kanser terapi için güçlü bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. Proteozom'un klinik olarak doğrulanmasının ardından ilk proteozom inhibitörü olan bortezomib, malignant hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve farmakolojik olarak geliştirilmiş olan ikinci nesil proteozom inhibitörlerinin keşfedilmesini hızlandırmıştır. Ixazomib, delanzomib, oprozomib ve marizomib gibi ikinci nesil proteozom inhibitörleri, son zamanlarda geliştirilmiş ve klinik olarak test edilmeye başlanmıştır. Bu makale, kanserde terapötik ajan olan proteozom inhibitörünün özelliklerini, yeni nesil proteozom inhibitörlerinin klinikteki ilerlemelerini ve proteozom inhibitörlerinin temel mekanizmasını özellikle NF-κB inhibisyonu yönünden özetlemektedir.

The Importance of Proteasome Inhibitors in Cancer Therapy

ABSTRACT

Key Words:
Bortezomib,
cancer,
NF-κB,
Proteasome
inhibitor.

In recent years the ubiquitin-proteasome system has been identified as essential for maintaining a important balance between cell growth and death, the progression of human malignancies, and the development of drug resistance in cancer. Inhibition of proteasome function has emerged as strong strategy for anti-cancer therapy. Clinical confirmation of the proteasome as a therapeutic target was achieved with bortezomib which is the first proteasome inhibitor to be implemented in the treatment of malignant disease and has prompted the development of a second generation of proteasome inhibitors with improved pharmacological properties. Other novel proteasome inhibitors, such as ixazomib, delanzomib, oprozomib and marizomib, have recently been developed and are being tested in clinical trials. This review summarises the main mechanisms of action of proteasome inhibitors in cancer especially inhibition of NF-κB, the development of proteasome inhibitors as therapeutic agents and the properties and progress of next generation proteasome inhibitors in the clinic.

2014).

26S proteozom, çoğunlukla ubikütin ile işaretlenmiş proteinlerin yıkıldığı, tüm canlılarda bulunan ve yaklaşık 64 alt birimden oluşan, sitoplazma ve çekirdekte bulunan multikatalitik bir proteazdır. Bir adet 20S proteozom ve iki adet 19S düzenleyici kompleksten oluşur ve 2.5 MDa ağırlığındadır (Şekil 1). 26S proteozom, hücre içindeki birçok kısa ve uzun ömürlü proteinlerin miktarlarını kontrol etmenin yanı sıra, hatalı katlanmış-anormal proteinlerin yıkımı, siklinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin işlenmesi ve yıkımı, hücre döngüsünün durdurulması, immün cevap ve apoptoz gibi önemli hücre mekanizmalarında görev yapmaktadır. 26S proteozomda yıkılan önemli bazı hücre proteinleri; p53, c-Myc (onkoprotein), IκB (NF-κB inhibitörü), β-katenin, Bax, tBid ve siklinlerdir (Kalejta ve Shenk, 2003). Ökaryotik 20S kompleksi, 7 farklı α ve 7 farklı β alt-biriminden oluşur ve 20S kompleksi, kimotripsin, tripsin ve peptidilglutamil benzeri hidrolitik aktiviteler olmak üzere üç farklı proteolitik aktiviteye sahiptir (Şekil 1) (Yerlikaya ve Dokudur, 2009).

26S proteozom tarafından yıkılan proteinler arasında poliamin biyosentez enzimleri, hücre yaşamında anahtar rol oynayan proteinlerden transkripsiyon faktörü NF-κB inhibitörü IκB, c-Fos, siklinler, siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri, p53 ve onkogenler bulunmaktadır (Yerlikaya ve ark., 2009).

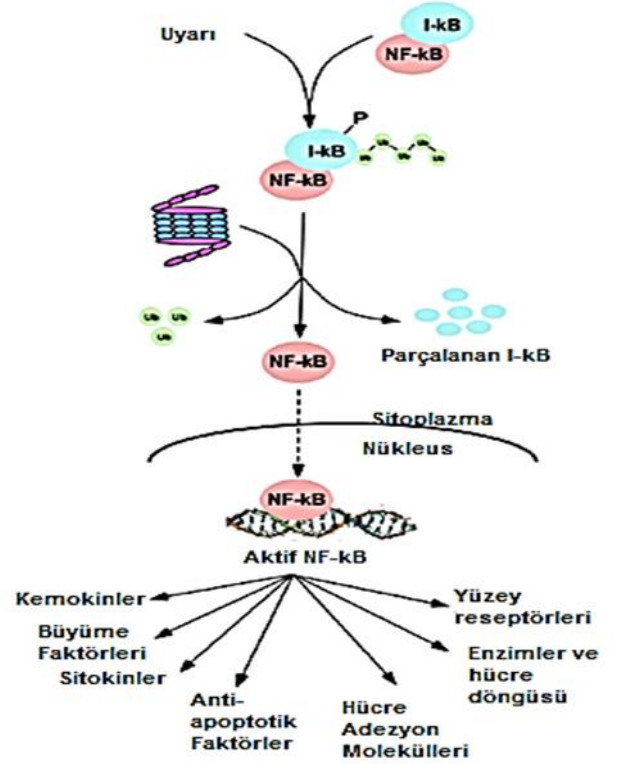
Protein yıkımı oldukça koordineli bir işlem olup ubikütin moleküllerine bağlanarak proteinin tanınmasını ve 26S proteozom ile sindirilmesini içerir (Ghobrial ve ark., 2005). Ciechanover ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ubikütin molekülünü keşfetmiş ve protein yıkımında rolünü belirlemişlerdir (Mani ve Gelmann, 2005). Ökaryotik hücrelerde seçici protein yıkımı, genellikle yıkılacak olan proteine ubikütin moleküllerinden oluşan bir zincir eklenip 26S proteozoma yönlendirilerek burada peptidlere kadar yıkılması ile gerçekleşir (Hershko ve Ciechanover, 1998; Yerlikaya, 2004).

Kanserde NF-κB İnhibisyonu

NF-κB (Nükleer faktör kappa B), sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, hücre-adezyon molekülleri ve yüzey reseptörleri benzeri molekülleri kodlayan genlerin düzenlenmesinde görevli bir transkripsiyon faktörüdür. Dolayısıyla bağışıklık yanıtına, inflamasyona ve apoptoza etkin olarak katılır (Turanlıgil ve Uyanılgil, 2010; Shishodia ve Aggarwal, 2002). NF-κB bir heterodimerdir ve p105/p50, p100/p52, RelA (p65), c-Rel, ve RelB olmak üzere 5 alt birimden meydana gelir. Bu kompleks sitoplazmada öncü (prekürsör) olarak IκB inhibitör proteinleri (IκB) ile bağlı olarak inaktif halde bulunur (Terzic ve ark., 2010, Skaug ve ark., 2009).

NF-κB'nin alt birimlerinin etkinliği proteozom aracılığıyla düzenlenir. Uyarılmayan hücrelerde NF-κB, IκB ile kompleks oluşturarak inaktif halde bulunur.

Tümör gelişimine neden olan kemokinler, büyüme faktörleri, sitokinler, anti-apoptotik faktörler, hücre adezyon molekülleri ve yüzey reseptörleri, bazı enzim ve siklinler NF-κB transkripsiyon faktörleri aracılığıyla aktif genlerden sentezlenerek etkilerini gösterirler (Şekil 2) (Frankland-Searby ve Bhaumik, 2012).



Şekil 2. NF-κB'nin Fonksiyonlarının 26S Proteozom Kompleksi Tarafından Düzenlenmesi (Frankland-Searby ve Bhaumik, 2012).

Tümör gelişimine neden olan kemokinler, büyüme faktörleri, sitokinler, anti-apoptotik faktörler, hücre adezyon molekülleri ve yüzey reseptörleri, bazı enzim ve siklinler NF-κB transkripsiyon faktörleri aracılığıyla aktif genlerden sentezlenerek etkilerini gösterirler (Şekil 2) (Frankland-Searby ve Bhaumik, 2012).

Kanser hücrelerinin, normal hücrelere göre proteozom inhibisyonuna daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. NF-κB bir transkripsiyon faktörüdür, NF-κB'nin aktifleşmesi hücre canlılığını ve proliferasyonunu sağlar. Hücre sitoplazmasında NF-κB, IκB ile bağlı, inaktif halde bulunur. Hücre uyarı alınca IκB ubikütilenerek fosforlanır. Bunun sonucunda sitoplazmada protein degradasyonundan sorumlu proteozom kompleksleri (26S proteozom kompleksi) aktifleşmiş IκB'yi parçalayarak NF-κB'den ayırır. NF-κB serbest kalınca aktif bir transkripsiyon faktörü olarak hücre nükleusuna geçip DNA'ya bağlanarak, DNA'da canlılığı, proliferasyonu ve antiapoptotik ilişkili birçok genin ekspresyonunu uyarır (Engür S., 2013).

26S proteozom kompleksi NF-κB'nin fonksiyonunun düzenlenmesinde ve bununla ilişkili temel hücre içi ve hücre dışı olaylarda çok önemli bir rol oynar. Proteozom aktivitesi, NF-κB fonksiyonunda aktivite artışına ve buna bağlı olarak da hücrenin kanserleşmesi yönünde birçok gen aktivasyonuna neden olur. Özellikle, meme kanseri, myeloma, prostat kanseri ve lösemide NF-κB aktivite artışı göstermektedir (Frankland-Searby ve Bhaumik, 2012).

NF-κB 'nin kolorektal ve kolitis-bağımlı tümörögenizde belirgin bir rolü vardır. Kolorektal ve kolitis-bağımlı tümörlerin % 50' sinden fazlasında tipik olmayan NF-κB aktivasyonu belirlenmiştir (Terzic ve ark., 2010). Ayrıca, Hodgkin lenfomada, B hücreli lenfomada ve T hücreli lenfomada NF-κB 'nin sürekli eksprese olduğu açıklanmıştır (Jeay ve ark., 2002). Bu nedenle kanserde önemli rolü olan bir transkripsiyon faktörü NF-κB'ye olan ilgi artmış olup kanser kemoterapisi için yeni bir hedef olmuştur. İlaç direnç mekanizmaları da gözönüne alınarak kanser tedavisinde yeni ilaç ve tedavi stratejileri geliştirilmek zorunda kalınmıştır, bunlardan biri de proteozom inhibitörleridir. Proteozom inhibitörleri NF-κB'nin potent inhibitörleridir. Proteozom inhibitörleri antitümör etki için; 26S proteozom inhibisyonuna bağlı olarak İKB'nin parçalanmasını engelleyerek, İKB'nin birikimine sebep olur ve NF-κB inhibisyonu gerçekleşir (Lashinger ve ark., 2005; Wu ve ark., 2010).

Kanserde Proteozom İnhibitörlerinin Kullanımı

Proteozom inhibisyonu, klinikte etkili bir antikanser tedavi yaklaşımı olarak son 20 yıl içinde ortaya çıkmıştır. Bu durum öncelikle hematolojik malignansiler için geçerlidir (Dick ve Fleming, 2010). Proteozom inhibitörleri, proteozomların fonksiyonlarını inhibe eder, gen ekspresyonuna bağlı olarak protein yapımını ve çoklu sinyal iletimini engellerler. Sinyal iletimi kesilince kanserli hücreler ölür ve tümörün büyümesi baskılanır (Karp, 1999). Antitümör etkiler için 26S proteozom kompleksi hedef alınarak birçok proteozom inhibitörü geliştirilmiştir. Bu proteozom inhibitörleri, farklı tümör tiplerinde apoptozu harekete geçirecek antikanser etki göstermiştir. Ayrıca proteozom inhibitörlerinin anjiyogenezi, hücre hücre adezyonunu ve hücre migrasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir. Klinikte birçok proteozom inhibitörü için multipl myeloma ve solid tümörlerin tedavisi için çalışmalar mevcuttur (Chauhan ve ark., 2011).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; kanser hastaları ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, kanser hastalarının plazmalarında 20S proteozom miktarının sağlıklı bireylere oranla 1000-kat kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, proteozom inhibitörlerinin spesifik olarak çoğalabilen hücrelerde apoptozu neden olduklarını ve kanser tedavisinde etkili olabileceklerini düşündürmüştür (Dutaud ve ark., 2002).

Bortezomib (Velcade®, PS-341)

Bortezomib, diğer isimleriyle Velcade, PS-341, özellikle multiple myelomada kemoterapide yoğun olarak kullanılmaktadır. Ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, mantle hücreli lenfoma ve pankreas kanserinde de etkili olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (Scagliotti, 2006; Aghajanian ve ark., 2002; Richardson ve ark., 2003; Kumar ve ark., 2011; Papandreou ve Logothetis, 2004). Bortezomib 20S proteozomunda β bölgesinin 3 alt ünitesine de bağlanabilmesine rağmen genellikle β5 alt ünitesine bağlanmaya eğilimlidir ve burayı inhibe eder (Kupperman ve ark., 2010; Adams ve ark., 1998). Bortezomib'in kanser hücrelerini öldürme etkinliği için birçok mekanizmanın sorumlu olduğu belirlenmiştir. Bunlar, hücre adezyonunun bozulması, sitokin bağımlı yaşam yollarının kesilmesi, anjiyogenezin inhibe olması, endoplazmik retikulum stresinin aktivasyonu, pro-apoptotik genlerin upregülasyonu ya da anti-apoptotik genlerin down-regülasyonudur (Brüning ve ark., 2011).

Proteozom inhibitörü Bortezomib'in İmatinib'e duyarlı ve dirençli kronik myeloid lösemi hücre dizilerinde apoptozu arttırdığı, hücreleri G2/M fazında durdurarak hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği de gösterilmiştir (Melo ve Chuah, 2008).

Tablo 1. Bortezomib ve İkinci Nesil Proteozom İnhibitörleri (Dou ve Zonder, 2014).

Proteozom İnhibitörleri	Yapısal Sınıf	İnhibisyon Bölgesi	Gelişme Durumu
Bortezomib (Velcade®, PS-341)	Peptit Boronik Asit	β5 > β1 β5i	FDA onaylı
Carfizomib (Kyprolis®, PR171)	Peptit Epoksiketon	β5 β5i	FDA onaylı
Ixazomib (MLN-9708/2238)	Peptit Boronik Asit	β5 > β1	Faz III
Delanzomib (CEP-18770)	Peptit Boronik Asit	β5 > β1	Faz I/II
Oprozomib (ONX-0912, PR-047)	Peptit Epoksiketon	β5 β5i	Faz I/II
Marizomib (NPI-0052, Salinosporamide A)	β-Lactone-γ-lactam	β5 > β2 > β1 20Si	Faz Ib

Bortezomib FDA (US Food and Drug Administration) onayı alan ilk proteozom inhibitörüdür (Ma ve ark., 2003; Mitsiades ve ark., 2003). İlk olarak FDA bortezomib'i 2003 yılında multiple myelomun 3. basamak tedavisi için (önceden en az iki farklı antineoplastik ilaç tedavi almış) onaylamış ve 2008 yılında FDA tarafından ilk basamak tedavi için onaylanmıştır. Ayrıca Bortezomib'in mantle hücreli lenfoma tedavisine de 2006 yılında onay verilmiştir (Kane ve ark., 2007). Bütün bu klinik başarılarına rağmen bortezomib tedavisinde de olumsuz sonuçlar meydana gelmiştir.

Bortezomib merkezli tedavilere bütün hastalar cevap vermekte ve başlangıçta yanıt veren bazı hastalarda da kanserin tekrar ettiği görülmektedir. Özellikle solid tümörler bazı durumlarda bortezomib'e direnç geliştirmektedir. Bu sebeplerden dolayı ikinci nesil proteozom inhibitörleri üzerinde çalışılmış ve yeni proteozom inhibitörleri geliştirilmiştir. Tablo 1'de bortezomib ile birlikte ikinci nesil proteozom inhibitörleri hakkında bilgiler yer almaktadır.

Carfizomib (Kyprolis®, PR171)

Bortezomib'in başarısı antikanser hedef olarak yeni proteozom inhibitörlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (Teicher ve Tomaszewski, 2015). Bu amaçla geliştirilen carfizomib (Kyprolis®, PR171), geri dönüşümsüz, epoksiketon sınıfı bir proteozom inhibitörüdür (Dou ve Zonder, 2014). Carfizomib kimyasal, yapısal ve mekanizma açısından bortezomib den farklıdır. Güç olarak Bortezomib'e benzer ancak proteozomun kimotripsin benzeri aktivitesi için daha seçicidir. Solid tümör ile karşılaştırıldığında hematolojik malignansiler carfizomib'e en duyarlı olan hücrelerdir (Teicher ve Tomaszewski, 2015). Carfizomib için öncelikli olarak multiple myelomayı kapsayan birçok faz I ve II çalışmaları yapılmıştır (Dou ve Zonder, 2014).

20 Temmuz 2012'de carfizomib öncesinde bortezomib ve immünomodülatör bir ajanla en az iki farklı tedavi gören multiple myeloma hastaları için FDA tarafından onay almıştır (Dou ve Zonder, 2014; Teicher ve Tomaszewski, 2015).

Ixazomib (MLN-9708/2238)

Ixazomib bor içeren küçük bir peptid inhibitör molekülü olup, insan tümörlerinin geniş grubunu tedavi etmek için geliştirilen ikinci nesil bir proteozom inhibitörüdür (Kupperman ve ark., 2010). Bortezomib'in aksine ixazomib oral olarak biyoyararlanıma sahiptir. Bortezomib'e benzer olarak proteozomu kimotripsin benzeri aktiviteyle ($\beta 5$) inhibe eder, ancak ixazomibin 20S proteozom ayrışma yarı ömrü bortezomib den daha kısadır (6 kat daha hızlıdır). Bu yüzden ixazomib in doku dağılımında bortezomib e göre avantajlı olduğu düşünülmektedir. MLN9708 biyolojik olarak inaktiftir ancak plazmada hızlı bir şekilde hidrolize olarak biyolojik aktif formu olan MLN2238'e dönüşür (Chauhan ve ark., 2011; Kupperman ve ark., 2010). Marblastone yaptığı bir çalışmada MLN2238'in, 20S proteozomun $\beta 5$ alt ünitesine bağlanarak, yüksek konsantrasyonlarda ise $\beta 1$ ve $\beta 2$ alt ünitesine de bağlanarak kültüre edilen kanser hücrelerini inhibe ettiği bildirilmiştir (Marblastone, 2009). Ixazomib şu anda tedavi edilmeyen multiple myeloma, nöks eden multiple myeloma, ileri evrede solid tümörlerin tedavisi, lenfoblastik lösemi, non-hodgkin lenfomalı birçok olguda çoklu faz III aşamasındadır. (Dou ve Zonder, 2014; Teicher ve Tomaszewski, 2015).

Delanzomib (CEP-18770)

Oral olarak geliştirilen yeni proteozom inhibitörlerinden biri de delanzomibtir. Hücre kültüründe ve deney hayvanlarında yapılmakta olan çalışmalar, delanzomibin bortezomibe benzer antikanser aktivitesinin olduğunu göstermiştir. CEP-18770 boronik asit, proteozom alt biriminin kimotripsin benzeri aktivitesini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek NF- κ B aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Allegra ve ark., 2014). Delanzomib in özellikle multiple myeloma hücre hatlarında apoptotik ölüme neden olduğu ve antianjiyojenik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Teicher ve Tomaszewski, 2015). Delanzomib için halen myeloma, lenfoma ve solid tümörler üzerinde Faz I/II klinik çalışmalar devam etmektedir (Dou ve Zonder, 2014).

Oprozomib (ONX-0912, PR-047)

Geri dönüşümsüz yeni bir proteozom inhibitörü olan oprozomib, tripeptid epoksiketon ailesine ait bir üyedir ve carfizomib'in oral olarak kullanılan aktif bir analogudur. Oprozomib'in bortezomib veya geleneksel tedavi yöntemine karşı direnç gelişen multiple myeloma hücrelerinde, büyümeyi inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği ve kanser hücre migrasyonu inhibe ettiği bulunmuştur (Teicher ve Tomaszewski, 2015). Oprozomib'in hematolojik kanserlerde (multiple myeloma dahil) ve solid tümörler üzerinde Faz I ve II çalışmaları halen devam etmektedir (Dou ve Zonder, 2014).

Marizomib (NPI-0052, Salinosporamide A)

Marizomib doğal olarak oluşan β -Laktone- γ -laktam bisiklin bileşiği olup, geri dönüşümsüz bir proteozom inhibitörüdür (Allegra ve ark., 2014).

Marizomib proteozomun 3 bölgesini birden inhibe etme özelliğine sahiptir ($\beta 5$, $\beta 2$, $\beta 1$). Bu nedenle bortezomib ile çapraz direnç göstermediği ve özellikle in vitro da bortezomib direncinin üstesinden geldiği bildirilmiştir (Dou ve Zonder, 2014). Marizomib'in hem multiple myeloma hem de lösemide kaspaz-8 bağımlı apoptozu indüklediği bildirilmiştir. Marizomibin, tekrarlayan multiple myeloma ve 4. derece malign glioma da klinik faz I/II çalışmaları devam etmektedir (Teicher ve Tomaszewski, 2015).

Kaynaklar

1. Adams, J., Behnke, M., Chen, S., Potent and selective inhibitors of the proteasome: dipeptidyl boronic acids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 333-8, 1998.
2. Aussie, L.K., Francis, F., Gengler, N., Haubruge, E., 2007. Response and genetic analysis of malathion-specific resistant *Tribolium castaneum* (Herbst) in relation to population density. *J. Stored Prod. Res.* 43 (1), 33-44.
3. Aghajanian, C., Soignet, S., Dizon, D.S., A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies, *Clin. Cancer Res.* 8, 2505-2511, 2002.
4. Aghajanian, C., Soignet, S., Dizon, D.S., A phase I trial of the novel proteasome inhibitor PS341 in advanced solid tumor malignancies, *Clin. Cancer Res.* 8, 2505-2511, 2002.
5. Allegra A., Alonci A., Gerace D., Russo S., Innao V., Calabrò L., Musolino C., New orally active proteasome inhibitors in multiple myeloma, *Leukemia Research*, 38, 1-9, 2014.
6. Almond, J.B., Cohen, G.M., The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy, *Leukemia*, 16, 433-43, 2002.
7. Anderson, K.C., The 39th David A. Karnofsky Lecture: bench-to bedside translation of targeted therapies in multiple myeloma, *J. Clin. Oncol.*, 30, 445-452, 2012.
8. Brüning, A., Vogel, M., Mylonas, I., Friese, K., Burges, A., Bortezomib targets the caspase-like proteasome activity in cervical cancer cells, triggering apoptosis that can be enhanced by Nelfinavir, *Curr. Cancer Drug Targets*, 2011.
9. Cardoso, F., Durbecq, V., Laes, J.F., Badran, B., Lagneaux, L., Bex, F., Desmedt, C., Willard-Gallo, K., Ross, J.S., Burny, A., Bortezomib (PS-341, Velcade) increases the efficacy of trastuzumab (Herceptin) in HER-2-positive breast cancer cells in a synergistic manner, *Mol. Cancer Ther.*, 5, 3042-3051, 2006.
10. Cooper, M.G., Hausman, R.E., Hücre, Moleküler Yaklaşım, İzmit Tıp Kitap Evi, İzmir, 631-673, 2006.
11. Dick, L.R., Fleming, P.E., Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy, *Drug Discovery Today*, 15, 5-6, 2010.
12. Dou Q. P., Zonder J. A., Overview of Proteasome Inhibitor-Based Anti-cancer Therapies: Perspective on Bortezomib and Second Generation Proteasome Inhibitors versus Future Generation Inhibitors of Ubiquitin-Proteasome System, *Current Cancer Drug Targets*, 14, 517-536, 2014.
13. Dutaud, D., Aubry, L., Henry, L., Levieux, D., Hendif, K.B., Kuehn, L., Bureau, J.P. and Ouali, A., Development and evaluation of a sandwich ELISA for quantification of

Engür ve Dikmen, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 31(4):182-187
the 20S proteasome in human plasma, J.Immunol.
Methods., 260, 183-93, 2002.

14. Engür S., Lösemi Ve Kolon Kanseri Hücrelerinde Yeni Bir Proteozom İnhibitörü Olan MLN9708 'in Antineoplastik Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ABD, Yüksek Lisans Tezi, Haziran, 2013.
15. Frankland-Searby, S., Bhaumik, R.S., The 26S proteasome complex: An attractive target for cancer therapy, *Biochimica. et Biophysica. Acta.*, 1825, 64–76, 2012.
16. Fujita, T., Doihara, H., Washio, K., Ino, H., Murakami, M., Naito, M., Shimizu, N., Antitumor effects and drug interactions of the proteasome inhibitor bortezomib (PS341) in gastric cancer cells, *Anticancer Drugs*, 18, 677-686, 2007.
17. Ghobrial, I.M., Witzig, T.E., Adjei, A.A., Targeting apoptosis pathways in cancer therapy, *CA Cancer J. Clin.* 55: 178-194, 2005.
18. Hershko, A., Ciechanover, A., The ubiquitin system, *Annu. Rev. Biochem.*, 67, 425-79, 1998.
19. Jeay, S., Soneshin, G.E., Postel-Vinay, M.C., Growth hormone can act as a cytokine controlling survival and proliferation of immune cells: new insights into signaling pathways, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 188, 1-7, 2002.
20. Kalejta, R.F., Shenk, T., Proteasome-dependent, ubiquitin-independent degradation of the Rb family of tumor suppressors by the human cytomegalovirus pp 71 protein, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100, 3263-8, 2003.
21. Kane, R.C., Dagher, R., Farrell, A., Ko, C.W., Sridhara, R., Justice, R., Pazdur, R., Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma, *Clin. Cancer Res.*, 13, 5291–5294, 2007.
22. Karp, G., *Cell and Molecular Biology Concepts and Experiments*, John Wiley and Sons Inc., New York, 123-231, 1999.
23. Kumar, A., Hozo, I., Wheatley, K., Djulbegovic, B., Thalidomide versus bortezomibbased regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review, *Am. J. Hematol.*, 86, 18–24, 2011.
24. Kupperman, E., Lee, E.C., Cao, Y., Bannerman, B., Fitzgerald, M., Berger, A., Yu, J., Yang, Y., Hales, P., Bruzzese, F., Liu, J., Blank, J., Garcia, K., Tsu, C., Dick, L., Fleming, P., Yu, L., Manfredi, M., Rolfe, M., Bolen, J., Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer, *Cancer Res.*, 70, 1970–1980, 2010.
25. Lashinger LM, Zhu K, Williams SA. Bortezomib abolishes tumor necrosis factor–related apoptosis-inducing ligand resistance via a p21-dependent mechanism in human bladder and prostate cancer cells. *Cancer Research*, 65, 4902-4908, 2005.
26. Ling, X., Calinski, D., Chanan-Khan, A., Zhou, M., Li, F., Cancer cell sensitivity to bortezomib is associated with survivin expression and p53 status but not cancer cell types, *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 29:8, 2010.
27. Ma, M.H., Yang, H.H., Parker, K., The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma tumor cells to chemotherapeutic agents, *Clin. Cancer Res.*, 9 1136–1144, 2003.
28. Mani, A., Gelmann, E.P., The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer, *J. Clin. Oncol.*, 23, 4776-89, 2005.
29. Marblestone, J.G., *Ubiquitin Drug Discovery* Diagnostics 2009: First Annual Conference 13-14 October, Philadelphia PA, USA, 2009.
30. Melo, J.V., Chuah, C., Novel agents in CML therapy: tyrosine kinase inhibitors and beyond, *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 427-435, 2008.
31. Mitsiades, N., Mitsiades, C.S. Richardson, P.G., The proteasome inhibitor PS- 341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic myeloma after one prior therapy, *Clin. Cancer Res.*, 12, 2955–2960, 2003.
32. Papandreou C.N., Logothetis, C.J., Bortezomib as a potential treatment for prostate cancer, *Cancer Res.*, 64, 5036–5043, 2004.
33. Richardson, P.G., Barlogie, B., Berenson, J., A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma, *N. Engl. J. Med.*, 348, 2609–2617, 2003.
34. Richardson, P.G., Mitsiades, C., Schlossman, R., Munshi, N., Anderson, K., New drugs for myeloma, *Oncologist*, 12(6), 664-89, 2007.
35. Rudd, P.M., Merry, A.H., Wormald, M.R., Glycosylation and prion protein, *Current Opinion in Structural Biology*, 12(5), 578-586, 2002.
36. Scagliotti, G., Proteasome inhibitors in lung cancer, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 58, 177–189, 2006.
37. Shishodia, S., Aggarwal B.B., Nuclear factor-kB activation: a question of life and death, *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 35(1), 28-40, 2002.
38. Skaug, B., Jiang, X., Chen, Z.J., The role of ubiquitin in NF-kappaB regulatory pathways. *Annu. Rev. Biochem*, 78, 769-796, 2009.
39. Spataro, V., Norbury, C., Harris, A., The ubiquitin-proteasome pathway in cancer, *British Journal of Cancer*, 77, 448-455, 1998.
40. Terzic, J., Grivennikov, S., Karin, E., Karin, M., Inflammation and colon cancer, *Gastroenterology*, 138, 2101–2114, 2010.
41. Teicher BA, Tomaszewski JE, Proteasome Inhibitors, *Biochemical Pharmacology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2015.04.008>, 2015.
42. Turanlıgil N. C., Uyanılgil Y., Ubikitin-Proteozom Yolağının Karsinogenezdeki Rolü, *Arşiv*, 19:36, 36-55, 2010.
43. Yerlikaya, A., Cellular functions of the 26S proteasome, *Turk J. Biol.*, 28, 31-38, 2004.
44. Yerlikaya, A., Dokudur H., Protein yıkımının önemi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 35 (2), 93-99, 2009.
45. Yerlikaya A., Dokudur H., Şeker S., Proteozom İnhibitörü MG-132'nin 4T1 Meme Ve B16F10 Melanoma Kanseri Hücrelerindeki Sitotoksik Etkileri, *DPÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*; 19, 15-22, 2009.
46. Yewdell, E.H., Cheung, N.S., Choy, M.S., Qi, R.Z., Lee, A.Y., Peng, Z.F., Melendez, A.J., Manikandan, J., Koay, E.S., Chiu, L.L., Ng, W.L., Whiteman, M., Kandiah, J., Halliwell, B., Yewdell, J.W., Not such a dismal science: the economics of protein synthesis, folding, degradation and antigen processing, *Trends Cell Biol.*, 11(7), 294-297, 2001.
47. Wu K.K.W., Choa C. H., Lee C. W., Wud K., Fand D., Yu J., Sung J. Y., Proteasome inhibition: A new therapeutic strategy to cancer treatment. *Cancer Letters*, 293 (1), 15-22, 2010.

