



Derleme makalesi / Review article

Beta-blokerlerin yeniden konumlandırılması: Meme kanseri uygulamaları

Gokce Nur Citler¹ , Ozlem Darcansoy Iseri^{*1} ¹ Baskent University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology and Genetics, 06790, Ankara, Türkiye

Öz

Adrenerjik reseptörlerin yanıtını (aktivasyonunu) engelleyen beta-adrenerjik reseptör antagonistleri, beta-blokerler olarak adlandırılır. Beta-blokerler hipertansiyon, infatil hemanjiyom anormal stres, iskemik kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler durumların tedavisi için yaygın olarak kullanılan ilaçları kapsamaktadır. Tümör mikroçevresindeki tümör ve stromal hücrelerin β -AR uyarımı, tümör büyümesini ve metastatik yayılımı teşvik etmekte ve sağkalımı olumsuz etkilemektedir. İlaçları yeniden yapılandırma, yönlendirme, profillendirme veya konumlandırma olarak adlandırılan strateji, klinik kullanımda var olan bir ilacı olduğu gibi ya da yapısal modifikasyona uğratarak yeni bir endikasyona uyarlamak ya da kullanmak olarak tanımlanmaktadır. Artan kanser vakaları nedeniyle kanser tedavisinin maliyeti artmaktadır. Günümüzde bu maliyetin düşürülmesi ve kanser tedavisinin etkinliğinin artırılması amaçlanmaktadır. Beta-blokerlerin, β -AR uyarımı engelleyerek sinyal yolağında bulunan alt efektörlerin aktivasyonunu ve bunlar ile uyarılan diğer yolları engellediği bilinmektedir. Ek olarak, beta-blokerlerin hücrelerde proliferasyonu engelleyerek apoptozu uyardığı ile ilgili veriler de mevcuttur. Propranololün meme kanseri hastalarında yeniden konumlandırma çalışmaları, umut vadeden verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Bu derlemede, yeniden konumlandırılmış ilaçlar, beta-blokerlerin kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmaları ile bu ilaçların meme kanseri tedavisinde kullanımını konu alan çalışmaların değerlendirilmesi yapılmıştır. Beta-blokerler dahil olmak üzere meme kanseri tedavisi için yeniden konumlandırılan ilaçlar ile ilgili klinik öncesi ve klinik çalışmaların artırılması, kanser tedavi stratejilerinin çeşitlendirilmesi ve maliyetlerin düşürülmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Adrenerjik reseptör; ilaç yeniden konumlandırma; kardiyovasküler ilaçlar; katekolamin; meme kanseri; propranolol

Repurposing of beta-blockers: Applications in breast cancer

Abstract

Beta-adrenergic receptor (β -AR) antagonists inhibiting receptor activation are called beta-blockers. Beta-blockers are commonly used to treat hypertension, infantile hemangioma, abnormal stress, and ischemic heart failure. β -AR stimulation of tumor and stromal cells in the tumor microenvironment promotes tumor growth and metastasis and adversely affects survival. Drug repurposing or repositioning is defined as adapting or using an existing drug for a new indication in clinical use as it is or by making structural modifications. As cancer incidence increases worldwide, cancer treatment costs are also increasing. The focus of global cancer control is to reduce this cost and increase the effectiveness of cancer treatment. Beta-blockers inhibit the activation of downstream effectors and signaling pathways stimulated by β -AR stimulation. In addition, there is evidence of the anti-proliferative and apoptotic effects of beta-blockers on cancer cells. So far, repurposing studies of propranolol for breast cancer have yielded promising data. In this review, studies on repurposing drugs for cancer treatment, the mechanisms of action of beta-blockers on cancer cells, and use of these drugs in breast cancer treatment were evaluated. Increasing preclinical and clinical studies of

* Sorumlu yazar / Corresponding author.

E-mail: oiseri@gmail.com (O. Darcansoy Iseri).

<https://doi.org/10.51753/flsrt.1152416> Yazar katkıları / Author contributions

Geliş tarihi / Received 04 Ağustos 2022 / 04 August 2022; Kabul tarihi / Accepted 24 Şubat 2023/ 24 February 2023

Çevrimiçi yayın / Available online 30 Nisan 2023 / 30 April 2023

2718-062X © 2023 This is an open access article published by Dergipark under the [CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.

repurposing drugs for breast cancer treatment, including beta-blockers, is critical to diversifying cancer treatment strategies and reducing costs.

Keywords: Adrenergic receptor; breast cancer; cardiovascular drugs; catecholamine; drug repurposing; propranolol

1. Giriş / Introduction

1.1. β -adrenergik reseptörler ve beta-blokerler / β -adrenergic receptors and beta-blockers

G-protein bağımlı reseptörler, (G-protein coupled receptors; GPCR) hücre zarını yedi kez geçen ve heterotrimerik G proteinleri ile birlikte çalışan reseptör süper ailesidir. Beta-adrenergik reseptörler (β -adrenoreseptörler; β -AR), G-proteinine bağlı adrenergik reseptör ailesinin üyeleridir. Adrenergik reseptörler, yapı ve fonksiyonlarına göre " α - ve β -reseptörler" olarak iki ana gruba ayrılır. α -reseptörler kendi içlerinde α_1 ve α_2 ; β -reseptörler ise kendi içlerinde β_1 , β_2 ve β_3 olmak üzere alt tiplere ayrılır. α - ve β -reseptörleri, hücre içi yolları, G-proteinleri, sekonder mesajcıları, uyarılma sonucu hücrenel ve fizyolojik cevapları bakımından farklılık gösterirler. Reseptör yanıtının moleküler uyarıcıları α - ve β -adrenergik reseptör agonistleri olarak adlandırılır (Safi ve ark., 2022).

Adrenergik reseptörler katekolamin grubu agonistler (noradrenalin, adrenalini, dopamin) ya da kotakalamin olmayan agonistler tarafından uyarılmakla birlikte α - ve β - reseptörlerin farklı dokularda uyarımı farklı fizyolojik cevaplar ile sonuçlanır. Örneğin, α_1 -AR uyarılması vasküler düz kaslarda kasılma ile vazokonstriktif etkiyle sonuçlanırken, β_2 -AR uyarılması vasküler düz kaslarda gevşeme ile vazodilasyona neden olur. Genel olarak, çevresel adaptasyon ile ilişkili ve strese cevap olarak artan katekolaminler organizmanın savaş-kaç mekanizmasından sorumludur (Tilan ve Kitlinska, 2010). Temel olarak, β_1 -AR, kalp, göz, damarlardaki düz kaslar, akciğer ve pankreasta bulunur. β_2 -AR damar sisteminde, β_3 -AR ise kahverengi yağ dokusunda bulunur (Hoffmann ve ark., 2004; Forooshani ve ark., 2022).

1.2. Beta-blokerler / Beta-blockers

Adrenergik reseptörlerin yanıtını (aktivasyonunu) engelleyen beta-adrenergik reseptör antagonistleri, beta-blokerler olarak adlandırılır. Beta-blokerler, β_1 -AR ve β_2 -AR yollarını baskılayarak aktivasyonlarını engeller (Lashen ve ark., 2021). Günümüzde carvedilol ve labetalol gibi bazı beta-blokerlerin ise hem α -AR hem de β -AR antagonisti olduğu bilinmektedir (Fang ve ark., 2020). Emorine ve ark. (1989) ilk kez β_3 -AR'ı ve yapısını, beta-blokerlere duyarlı bir alt tip olarak tanımlamışlardır. Beta-blokerler hipertansiyon, infatil hemanjiyom, anormal stres, iskemik kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler durumların tedavisi için yaygın olarak kullanılan ilaçları kapsamaktadır (Bohm ve ark., 2023).

Farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılan üç nesil β -AR antagonisti bulunmaktadır. Beta-blokerler β -AR seçici ve seçici olmayan blokerler olarak sınıflandırılır. Bunlar arasında, birinci nesil β -AR antagonisti, seçici olmayan β_1 - β_2 blokerlerini oluşturur. Seçici olmayan blokerler β_1 ve β_2 reseptörlerine bağlanırlar (Rehsia ve Dhalla, 2010; Machackova ve ark., 2011; Do Vale ve ark., 2019). β_2 ve β_3 seçici antagonistler de bulunmasına rağmen bu antagonistlerin klinikte

kullanımı bulunmamaktadır. Klinik kullanımda olan beta-blokerler ile ilgili bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Beta-blokerlerin ilk geliştirilen ve en yaygın kullanılan ilacı propranololdür. 1964 yılında geliştirilen bu ilaç, yaygın ve öncelikli olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Fazlasıyla lipofilik olan propranolol, kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Propranolol aynı zamanda en çok klinik veri birikime sahip ilaçtır (Brodde, 2007). İnfatil hemanjiyom tedavisi için FDA (Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) tarafından onaylanmış bir ilaç sınıfı olmanın yanında, birçok hastalığın tedavisi için endikedir (Mandana ve ark., 2009). Hipertansiyonun yanı sıra koroner arter hastalığı gibi kalp hastalıkları, migren, sepsis, hipermetabolik sendrom ve Alzheimer ile ilişkili akatizi gibi tanımlanan endikasyonlar dışındaki tedaviler için de kullanılabilir (Greendyke ve ark., 1986; Peskind ve ark., 2005; Ali ve ark., 2015).

Tablo 1 / Table 1

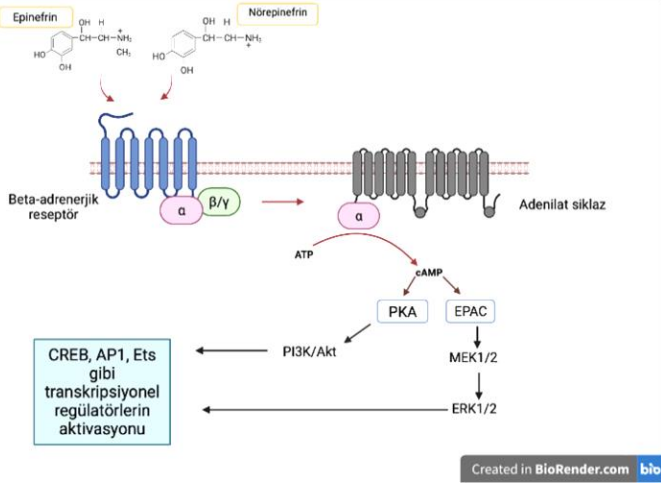
Beta-blokerler / Beta-blockers (Reiter, 2004; Yang ve ark., 2007; Ripley ve Saseen, 2014; Do Vale ve ark., 2019).

Beta Bloker	Kimyasal Formül	Seçicilik	Yağda Çözünürlük
Atenolol	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	β_1 Seçici	Düşük
Bisoprolol	C ₁₈ H ₃₁ NO ₄	β_1 Seçici	Evet
Karvedilol	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	Seçici değil	Evet
Seliprolol	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃	β_1 Seçici	Düşük
Metoprolol	C ₁₅ H ₂₅ NO ₃	β_1 Seçici	Evet
Nebivolol	C ₂₂ H ₂₅ F ₂ NO ₄	β_1 Seçici	Evet
Nadolol	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	Seçici değil	Düşük
Labetalol	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃	Seçici değil	Evet
Sotalol	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	Seçici değil	Düşük
Propranolol	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	Seçici değil	Evet
Pindolol	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	Seçici değil	Evet
Oksprenolol	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃	Seçici değil	Düşük
Asebutanolol	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄	Kardiyoselektif	Evet
Betaoksolol	C ₁₈ H ₂₉ NO ₃	β_1 Seçici	Evet
Karteolol	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃	Seçici değil	Düşük
Timolol	C ₁₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	Seçici değil	Evet
Esmolol	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	Kardiyoselektif	Düşük

1.3. Beta-blokerlerin etki mekanizmaları / Mechanism of action of beta-blockers

Beta-adrenergik reseptörlere katekolamin grubu β -AR agonistlerinin bağlanması ile $G\alpha$ ve $G\beta\gamma$ alt birimleri birbirinden ayrılır (Şekil 1). $G\alpha$ alt birimi adenilat siklaza bağlanarak ATP'nin sekonder mesajcı siklik adenzin monofosfat (cAMP) dönüşümünü sağlar. cAMP, protein kinaz A'nın (PKA) aktivasyonu için gereklidir. PKA aktivasyonu ile CREB/ATF, STAT, FAK ve GATA gibi önemli transkripsiyonel düzenleyicilerin de yer aldığı alt sinyal yolları aktive edilir. Bu kinazların aktivasyonu, hücre iskelet dinamikleri aracılığıyla hücre trafiğini, hareketliliğini ve apoptoza karşı direnci düzenler. Bir başka yolda cAMP, cAMP tarafından doğrudan

aktive edilen değişim proteininin (the exchange protein directly activated by cAMP; EPAC) aktivasyonunu sağlayarak hücre büyümesini düzenler (Şekil 1). Beta blokerler, β -AR sinyal yolağında bulunan efektör kinazların aktivasyonunu ve bu kinazlar ile uyarılan diğer yolakları da engeller (Cui ve ark., 2023).



Şekil 1 / Figure 1. β -AR reseptörlerin sinyal yolağı / Signal transduction via β -AR receptors (Modified from Nilsson ve ark., 2020).

Böbrek üstü bezi medullasında üretilen hormon grubu olan katekolaminler β 1-AR bağlanarak kalpte kasılma hızı ve gücünde artışa neden olur. β 1-AR böbrekten salgılanan renin salınımını indükler. Renin, anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e ve sonrasında anjiyotensin I'in anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin-converting enzyme; ACE) ile anjiyotensin II'ye çevrimini sağlayarak kan basıncını artırır. Buna karşılık, β 2-AR'e bağlanma sonucu solunum yolları, uterus ve vasküler düz kaslar gevşer (Kraboth ve Kalman, 2023).

Beta-blokerler afinite ve etkinliklerine göre adreno reseptörlere bağlanırlar. Beta-blokerler farklı adreno reseptör alt tiplerine karşı farklı bağlanma afinitesine sahiptir (Peixoto ve ark., 2020). Afinite, bir ilacın reseptöre bağlanma yeteneği, etkinlik ise bir yanıtı indüklemeye özelliğidir. İlaç afinitesi ve etkinliğine bağlı olarak ortaya çıkan hücresel ve fizyolojik cevaplar, bloke edilen reseptör ve organ sistemiyle ilişkilidir (Gorre ve Vandekerckhove, 2010). Örneğin, kalpte beta-bloker bağlanması sonucunda kalp kasılma kuvvetini etkileyen inotropik etki ve kalp hızını etkileyen kronotropik etki engellenir ve oksijen ihtiyacı azalır. Aynı zamanda böbrekten salgılanan renin miktarının düşüşü de kan basıncının azalmasına neden olur (Şekil 1). Öte yandan, β 1-AR agonist etki kalp kasılmasını ve kronotropisini artırdığından yüksek kan basıncı ve kalp hızında artışa yol açar. Carvedilol ve labetalol gibi seçici olmayan beta-blokerler hem β -AR hem de α -AR antagonistleridir. Bu nedenle, fizyolojik cevap olarak kalp kasılması ve gücünde azalmayla birlikte α 1-AR uyarımının inhibisyonu ile vasküler düz kaslardaki gevşeme de gerçekleşir (Oliver ve ark., 2019). Bu etki hipertansiyonun klinik tedavisinde yararlı bir özelliktir (Weir, 2009). Beta-blokerlerin melatonin hormonunun salgılanmasını azaltması nedeniyle tedavi sürecinde hastalarda uykusuzluk veya uyku değişimi olduğu rapor edilmiştir (Fares, 2011).

1.4. β -adrenergik reseptörler ve kanser / β -adrenergic receptors and cancer

Kronik stres, adrenal medulladan ve sempatik nöronlardan katekolaminlerin salgılanmasını artırır. Birçok çalışmada, kanserin ilerlemesinde strese bağlı olarak çevresel, yaşam tarzı ile ilgili ve sosyoekonomik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (Jardim ve ark., 2023). Tümör mikro çevresindeki tümör ve stromal hücrelerin β -AR uyarımının, tümör büyümesini ve metastatik yayılımı teşvik ettiği ve sağkalımı olumsuz etkilediği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, fare meme kanseri modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, β -AR aktivasyonunun M2 makrofaj infiltrasyonu yoluyla metastazı 30 kat artırdığını gösterilmiştir (Sloan ve ark., 2010). Nörepinefrin ve epinefrinin kemotaktik ve kemokinetik etkileri, meme kanseri hücrelerinin göçünü artırmıştır (Sood ve ark., 2006). Ek olarak, beta-adrenergik uyarım meme kanseri metastazı ile ilişkilendirilmiştir (Campbell ve ark., 2012).

Beta-adrenergik reseptör uyarımının ve beraberinde çalışan alt sinyal yolaklarının aktivasyonunun hücresel bağışıklık cevabı, anjiyogenez, apoptoz, hücre mobilitesi, ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesi, invazyon, onkoviral aktivasyon ve DNA hasar onarımı dahil olmak üzere kanserle ilişkili birçok hücresel yolağı düzenlemede rol oynadığı bilinmektedir. Ek olarak, Bcl-2 regülatör protein ailesinin bir üyesi olan BAD'ın PKA'ya bağlı aktivasyonu ile hücrelerin apoptotik eğilimi azalır (Cole ve ark., 2012). Nörepinefrin ve epinefrin adenilat siklazın aktivasyonunu sağlar. Hücre içinde cAMP sentezi PKA ve EPAC aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon ile hücresel sağkalım yolaklarının önemli transkripsiyonel düzenleyicilerinin (CREB, AP-1, ve ETS gibi) pozitif düzenlenmesi gerçekleşir ve inflamasyon, anjiyogenez süreçleri etkilendir (Montminy, 1997; Thaker ve ark., 2006).

Katekolaminler, β -adrenergik uyarım ile tümör büyümesini, kanser hücrelerini göçünü ve proliferasyonunu sağlayan VEGF, IL-6, IL-8 gibi büyüme faktörleri ve sitokinler ile matriks metalloproteinazların düzeyini artırır (Chin ve ark., 2016). β -AR uyarımı ile cAMP/PKA, MAPK/ERK1/2, PI3K/AKT, Src/STAT, p38/MAPK ve araşidonik asit kaskadları dahil olmak üzere birçok sinyal yolağı aktive olabilir (Wallukat, 2002). Tümör hücrelerinde β -AR'lerin uyarılması, araşidonik asit (AA) kaskadı ve özellikle siklooksijenaz-2'nin (COX-2) aktivasyonu yoluyla kanser hücre büyümesini ve invazyonunu indükler (Wang ve ark., 2007; Finetti ve ark., 2023). β 1 seçici blokerler, temel olarak cAMP/PKA yoluyla kanser invazyonunu engellerken, buna ek olarak β 2 seçici blokerlere bağlı invazyonun engellenmesinde RAS, MAPK, NF- κ B ve AP-1 yolakları birlikte etki ederler. Bu yolakların akış aşığı efektörlerinin ve/veya akış yukarı düzenleyici proteinlerin engellenmesi, hücre proliferasyonunun ve invaziv karakterlerin azalmasına, hücre döngüsünün durmasına ve apoptoza neden olabilir. VEGF gibi büyüme faktörlerinin nörepinefrin aracılı β -AR uyarımı yoluyla MMP-2 ve MMP-9 ifadenmelerinin artmasının kanser hücrelerinin göçünü ve invazyonunu artırdığı farklı hücre hatlarında gösterilmiştir (Schuller ve Cole 1989; Masur ve ark., 2001; Sood ve ark., 2006; Yang ve ark., 2006). Klinik öncesi çalışmalar, nörepinefrin uyarımının propranolol ile baskılanmasının akciğer adenokarsinom, kolon karsinom, yumurtalık ve pankreas kanser hücreleri üzerinde sitotoksik, proliferasyonu ve hücre göçünü engelleyici etkilerinin olduğunu göstermiştir (Schuller ve Cole 1989; Masur ve ark., 2001; Sood ve ark., 2006; Limbu ve ark., 2022).

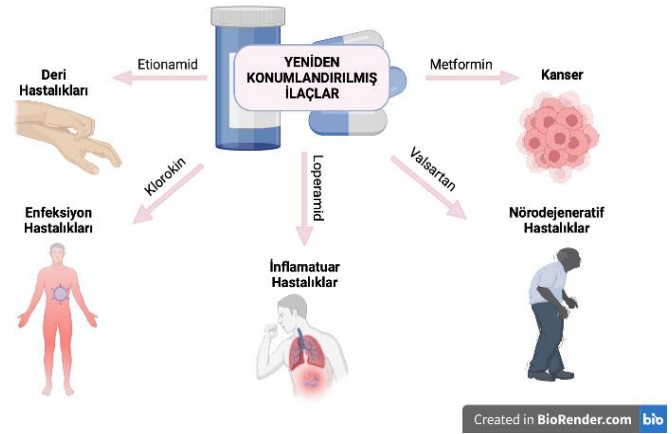
2. İlaç yeniden konumlandırma / Drug repurposing

İlaçları yeniden yapılandırma, yönlendirme, profillendirme veya konumlandırma olarak adlandırılan strateji, klinik kullanımda var olan bir ilacı olduğu gibi ya da yapısal modifikasyona uğratarak yeni bir endikasyona uyarlamak ya da kullanmak olarak tanımlanır. Mevcut, ruhsatlı bir ilacın, yaygın olarak ruhsatsız bir tedavi olarak kullanıldığı yeni bir hastalığa uygulanması olarak da tanımlanabilmektedir (Langedijk ve ark., 2015; Pantziarka ve ark., 2020). Aggarwal ve ark. (2021) tarafından yayınlanan bir makalede ilacın yeniden konumlandırılması, “yeni savaş için eski silah” olarak tanımlanmıştır.

Yeni bir ilaç geliştirilmesi (*de novo*) süreci uzun zaman ve yüksek maliyet gerektirir. İlaçların araştırma-geliştirilmesi, onaylanması ve güvenilirlik profillerinin oluşturulması 10-18 yıl sürebilen bir süreçtir. Bununla birlikte, süreç resmi ve ekonomik açıdan da zor bir süreçtir. Yeni bir ilaç geliştirmenin maliyetinin yaklaşık 2-3 milyar dolar olduğu düşünülmektedir (Prasad ve ark., 2016). İlaçların yeniden konumlandırılmasının amacı potansiyel olarak ucuz ve hızlı alternatif ilaç kullanım stratejilerinin geliştirilmesidir. Piyasada bulunan ve kullanılan ilaçların içerikleri ve modaliteleri uyarlanarak ya da genişletilerek başka hastalıkların tedavisinde yeniden kullanılır. Yeniden konumlandırılan ilaçların maliyetinin 300 milyon dolara kadar düşebildiği ve ruhsatlandırma sürecinin 3-12 yıl arasında olabildiği düşünülmektedir. Bu durumun temel olarak üç saçı ayağı bulunmaktadır: İlk olarak, yeniden konumlandırılan ilaçlar önceden klinik çalışmaları geçtiği için yeni bir ilaç geliştirme sürecinde karşılaşılabilen başarısızlıkların riski oldukça azalmaktadır. İkinci olarak, formülasyon geliştirme, farmakokinetik ve toksisite profillerinin oluşturulması basamakları geçildiği ve/veya kısaldığı için ilaç geliştirme süresi 3-7 yıldan 1-3 yıla düşebilir (Malik ve ark., 2022). Yeniden konumlandırılacak ilaçlar halihazırda çok sayıda klinik çalışmaya tabii tutulmuş ve yan ya da bilinmeyen etkileri araştırılmıştır. Mevcut ilaçların bilgi birikimi sayesinde erken faz deneyleri ve hayvan deneyleri yapma zorunluluğu olmadan ilaç geliştirmenin daha kolay olduğu ve bu stratejinin ilerleyebileceği düşüncesi ortaya konulmuştur (Talevi ve Bellera, 2020). Bir diğer yandan, yeniden konumlandırılmış bazı ilaçlar için Faz I denemelerinin gerekli olabileceği de belirtilmiştir (Pantziarka ve ark., 2020). Üçüncü olarak, sıfırdan bir molekülün geliştirme süreci bulunmamakta ve hücre içi moleküler bağlantı ve etkinlik haritaları *in silico* stratejiler ile oluşturulmaktadır (Ramesh ve ark., 2021). *In silico* moleküler bağlantı ve etkinlik haritalarının çıkarılması sonucunda molekülün yapısal modifikasyona gereksinim duyması sonucunda ise ilacın yeniden yapılandırılması ile konumlandırma çalışmaları yapılmaktadır. Bu avantajların yanında ilaçlar hakkında kapsamlı klinik deneyimin ve moleküler mekanizmaları da kapsayan geniş literatür havuzunun bulunması, ilaç kombinasyonları için de önemli ön verilerin bulunmasını sağlamaktadır (Muratov ve ark., 2021; Li ve ark., 2022).

İlaçların yeniden konumlandırılması ile ilgili çalışmalar son yıllarda ivme kazanmıştır. İlaç maliyetinin düşük olması nedeniyle yeniden konumlandırılan ilaçların erişilebilirlikleri fazla olmaktadır. Bu nedenle, ilaç yeniden konumlandırma düşük ve orta gelişmiş ülkeler için özellikle önem arz etmektedir (Anselmino ve ark., 2021). Birçok ilaç yeniden konumlandırılarak deri hastalıklarının, nörodejeneratif hastalıkların, inflamatuvar hastalıkların ve kanserin tedavisinde kullanılır (Şekil 2). Tüberküloz tedavisinde kullanılan etionamid, yeniden konumlandırılarak melanoma tedavisinde

tirozinaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır (Choi ve ark., 2015). COVID-19 pandemisinde yeniden konumlandırma çalışmaları tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından önemli rol üstelenmiş ve COVID-19’un tedavisinde eski sıtma ilaçları olan klorokin ve hidroksiklorokinin tedavi potansiyeli büyük ölçüde dikkat çekmiştir. Pandemi öncesinde klorokin, MERS-CoV tedavisi için yeniden konumlandırılmıştır (Madrid ve ark., 2013). Ek olarak, ishal sıklığını azaltmak için kullanılan loperamid de MERS-CoV tedavisinde kullanılmaktadır (Regnard ve ark., 2011). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan valsartan, yeniden konumlandırılarak nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (Wang ve ark., 2007). Bunların yanında birçok farklı hastalığın tedavisinde kullanılan aspirin, metformin, talidomid, rapamisin, iburufen gibi ilaçlar da yeniden konumlandırılması ve kanser tedavisinde kullanılması ile ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır (Sillaber ve ark., 2008; Lee ve ark., 2011; Akrami ve ark., 2015; Elwood ve ark., 2018; Hiramatsu ve ark., 2018) (Şekil 2).



Şekil 2 / Figure 2. Yeniden konumlandırılan ilaçlar / Repurposed drugs (Modified from Pillaiyar ve ark., 2020).

Kanser tedavisinde kullanılmayan ilaçların kanser tedavisinde kullanılması, sürece farklı bir bakış açısı kazandırarak çalışmaların artmasına katkıda bulunmuştur. Farklı kanserlerin tedavisi için eski ilaçların yeni potansiyel hedeflerinin ve sinyal yollarının araştırılması ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Fu ve ark., 2022). Kardiyovasküler ilaçların yeniden konumlandırılması bu bağlamda önemli ve öncül sonuçlar sunmuştur (Sardana ve ark., 2011). Ek olarak, kanser tedavisi için tasarlanmamış ve klinik öncesi denemelerde test edilen ve edilecek olan çok sayıda *de novo* ilacın *in vitro* anti-kanser aktiviteleri test edilmekte ve umut verici sonuçlar alınmaktadır (Hua ve ark., 2022; Wang ve ark., 2023).

İlaçların yeniden konumlandırma stratejisinde en çok tercih edilen ilaç grubu kardiyovasküler ilaçlar olmuştur. Kardiyovasküler hastalıkların ve hipertansif hastalıkların tedavisinde kullanılan beta-blokerler da bu strateji içinde bulunur ve kullanılır (Naicker ve ark., 2022).

3. Beta-blokerların meme kanseri tedavisi için yeniden konumlandırılması / Repurposing beta-blockers for breast cancer

3.1. Meme kanseri tedavisi ve yeniden konumlandırma çalışmaları / Breast cancer therapy and repurposing studies

Meme kanseri tedavisinde tümörün büyüklüğü, evresi, derecesi, metastatik özellikleri ve agresifliği dikkate alınmaktadır. Ek olarak, hastanın yaşı, menapoz durumu ve genel sağlık durumu da tedavi süreçlerinde önem arz etmektedir. Meme kanseri farmakoterapisinde sitotoksik kemoterapi, hormon tedavisi, immünoterapi ve endokrin tedaviyi içeren sistemik rejimenler kullanılmaktadır (Khan ve ark., 2020). Birincil, tedavilere ek olarak uygulanan adjuvan tedavi ile kalan kanser hücrelerinin elimine edilmesi ve kanser nüksünü önlemek amaçlanır. Hormon veya hedefe yönelik ajanların kullanıldığı bu tedaviler, hormon reseptör statüsüne göre uygulanır (Maughan ve ark., 2010; Miyahara ve ark., 2022).

Kombinasyon kemoterapi hastaya birden fazla ilaç reçete edilmesidir. Kombinasyon kemoterapide aditif ya da sinerjistik etkiye sahip iki farklı ilaç, tek ve yüksek doz uygulamaya kıyasla daha küçük dozlarda, aynı anda uygulanır. Kombinasyon tedavisinde, farklı etki mekanizmalarına anti-kanser ilaçlar tercih edilerek tekli kullanıma göre daha etkili sonuçlar da elde edilebilmektedir. Daha düşük dozlar daha etkin tedavi ile sonuçlandığından yan etkiler de önemli ölçüde azalmaktadır. Konvansiyonel anti-kanser ajanlarının yeniden konumlandırılmış ilaçlarla kombinasyonu, terapötik etkinliği artırmaya yardımcı olabilir. Ancak, farklı sonuçlara yol açabilen kombinasyon terapileri tasarlanmadan önce ilaç-ilaç etkileşimleri iyi tanımlanmalıdır (Rodrigues ve ark., 2022).

Antidiyabetik, antihipertansif, antabus, antiviral, anti-inflamatuvar, antimikrobiyal ilaçların ve antibiyotiklerin antikanser etkileri çalışılmış ve meme kanseri tedavisi için yeniden konumlandırma için değerlendirilmiştir (Tablo 2). Antidiyabetik grupta bulunan metformin, Tip II diyabetin birinci basamak tedavisi için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda metforminin meme, prostat, pankreas ve yumurtalık dahil olmak üzere birçok kanser tipinde anti-kanser aktivitesi gösterilmiştir (Gotlieb ve ark., 2008; Alimova ve ark., 2009; Kisfalvi ve ark., 2009; Ben Sahara ve ark., 2010; Garcia ve Tisman, 2010). Metformin, adjuvan tedavi olarak farklı ilaçlarla kombinasyon kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmada, antidiyabetik ajan olarak metformin kullanan meme kanseri hastalarında, proliferatif bir belirteç olan Ki-67 proteininin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (Rahmani ve ark., 2020).

Tablo 2 / Table 2

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yeniden konumlandırılmış ilaçlar ve ruhsatlı endikasyonları / Repurposed drugs for breast cancer therapy, and their original licensed indications (Aggarwal ve ark., 2021; Correia ve ark., 2021; Rodrigues ve ark., 2022).

İlaç Adı	Endikasyon
Metformin	Diyabet
Disülfiram	Alkol bağımlılığı
Propranolol	Hipertansiyon
Ritonavir	AIDS/HIV
Partaprevir	Hepatit C
Dasabuvir	Hepatit C
Ombitasvir	Hepatit C
Mebendazole	Parazit solucan enfeksiyonu
Artemisinin	Sıtma

Antabus ilaç sınıfında bulunan disülfiram, alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda disülfiramın anti-kanser aktivitesi gösterilmiştir (Chen ve ark., 2006). Disülfiramın kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği ve yüksek riskli meme kanseri hastalarının sağ

kalımını artırdığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2013). Bu özelliklerinin yanında, disülfiram ve metabolitlerinin anti-kanser ilaçların hücre dışına atımını sağlayan P-gp pompasının nükleotid bağlama bölgesindeki sisteinleri kovalent olarak değiştirdiği ve P-gp aktivitesini kalıcı olarak engellediği de rapor edilmiştir (Loo ve ark., 2004). Bu nedenle, disülfiramın çoklu ilaç direncini geri çevirme potansiyeli de değerlendirilmektedir (Kim ve ark., 2017).

Antiretroviral sınıfında bulunan ritonavir, AIDS tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Bir proteaz inhibitörü olan ritonavir, HIV virüsünün proteazına bağlanarak viral gag-pol proteinlerin kesilmesini ve viral kopyaların oluşmasını engeller. Anti-kanser ilaçlarının ritonavir ile kombinasyon tedavisi, akış faktörlerinin aşırı ekspresyonunu inhibe eder. Buna ek olarak bu kombinasyon tedavisinin, enzimleri metabolize etme yeteneği olduğundan, ilaç dirençliliğinin üstesinden gelebileceği düşünülmüş ve buna dair çalışmalar yapılmıştır (Vadlapatla ve ark., 2014). Antiviral ilaçlardan viral proteaz inhibitörü paritaprevir, polimeraz inhibitörü dasabuvir ve viral protein inhibitörü ombitasvirin de anti-kanser özellikleri bulunmaktadır (Karuppsamy ve ark., 2017).

Antihelmantik ilaç sınıfında bulunan mebedazol, parazit solucan enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Mebedazolun üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hücreler üzerinde yüksek sitotoksik etkisi olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda TNBC tedavisi için kullanımı ABD’de FDA tarafından onaylanmıştır. Mebedazolun uzun süreli yüksek doz kullanımlarında bile insanlarda çok uygun bir toksisite profiline sahip olduğu bilinmektedir (Pantziarka ve ark., 2014).

Artemisinin ve yarı sentetik türevleri sıtma tedavisinde kullanılmaktadır. Artemisinin meme kanseri hücrelerinde CDK2 ve CDK4 siklin bağımlı kinazları, siklin E, siklin D1 ve E2F1 transkripsiyon faktörünün ekspresyon düzeylerini azaltarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve hücre döngüsünde tutuklanmaya neden olduğu bildirilmiştir (Tin ve ark., 2012). Aynı çalışmada, artemisinin hücre göçü ve invazyonunu azalttığı ve apoptozu indüklediği de gösterilmiştir. Nöroblastom hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise artemisinin AMP kinazı aktive ederek mTOR/p70S6K/pS6 sinyal yolağını baskıladığı ve hücre çoğalmasını engellediği rapor edilmiştir (Tan ve ark., 2014).

Kemoterapi başarısını kısıtlayan önemli faktörlerden olan çoklu ilaç direnci (ÇİD), tümör hücrelerinde yapısal olarak farklı anti-kanser ajanlara karşı direnç gelişmesi durumudur. Kemoterapötik ajanların farklı etki mekanizmaları çoklu ilaç dirençliliğine sebep olan hücresel mekanizmaların da farklı ve değişken olmasını gerektirir. Çoklu ilaç dirençliliğinin mekanizmalarından olan artan ilaç atımına bağlı azalan hücre içi ilaç konsantrasyondan sorumlu olan ABC taşıyıcı proteinler substrat seçicidir. Diğer ilaç özgül mekanizmalar, hedef enzim ya da reseptördeki değişim, ilacın hedef enzim ya da reseptöre bağlanma eğilimindeki azalma ve ilaç hedeflerinin değişmesidir (Bodó ve ark., 2003; Vavilis ve ark., 2023). Hücrelerin direnç geliştirdiği etki mekanizmalarından farklı etki mekanizmalarına sahip yeniden konumlandırılan ilaçları içeren kombinasyonlar, dirençli hücrelerin elimine edilmesinde etkin olabilir. Ek olarak, yeniden konumlandırılan ilaçlar P-gp inhibitör etkisi bulunan artemisin örneğinde olduğu gibi ÇİD fenotipinin geri çevrilmesinde de rol oynayabilirler. Dirençli MCF-7/Dox meme kanseri hücrelerinde ve meme kanseri ksenograft modelinde metformin kullanılması, P-gp/MDR1/ABCB1 ve HIF-1 α 'nın doksorubisin kaynaklı ekspresyonunu azaltmıştır (Davies ve

ark., 2017). Başka bir çalışmada, aynı hücre modeli üzerinde doksorubisinin sitotoksitesinin arttığı gösterilmiştir (Shafiei-Irannejad ve ark., 2018a, b). Metforminin, bir başka çalışmada dirençli MCF-7-ADR hücrelerinde, P-gp/MDR1/ABCB1 ekspresyonunu da azalttığı gösterilmiştir (Kim ve ark., 2017). Niklosamid, sisplatin ile kombine kullanıldığında sisplatin dirençli üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde, epitelyal-mezenkimal geçişi ve tümör büyümesini engellemiştir (Liu ve ark., 2016). Salinomisin meme kanseri kök hücrelerine karşı anti-kanser özelliklere sahip olmakla birlikte (Passeri ve ark., 2023), ÇİD meme kanser hücre hatlarında da güçlü bir P-gp inhibitörü olarak rapor edilmiştir (Ricconi ve ark., 2010).

3.2. Beta-blokerlerin anti-karsinojenik etkisi / Anti-carcinogenic action of beta-blockers

Beta-blokerlerin, kanser hücresinin proliferasyonu ve göçü/invazivliğinde düzenleyici rol alıp almadığı sorusu üzerine çalışmalar seçici olmayan bloker propranolol ile başlamıştır. 1960'larda geliştirilen propranolol hipertansiyon, migren ve anksiyete bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır. Şiddetli infantil hemanjiyomların tedavisinde propranololün etkinliği ve kullanımına dair artan klinik veriler bulunmaktadır (Léauté-Labrèze ve ark., 2008) Hemanjiyom ve kanser gelişiminde β -AR uyarımının rolü ile ilgili veriler, β -AR blokerlerin kanser hücreleri üzerinde anti-proliferatif ve hücre göçünü engelleme etkilerinin çalışılması gündeme getirmiştir. Hemanjiyom ve nadir vasküler hastalık modelinde propranololün SOX18 transkripsiyon faktörünün adrenoceptör yolağından bağımsız olarak küçük moleküler inhibitörü olarak etki ettiği de gösterilmiştir (Overman ve ark., 2019). Propranolol kullanan hastalarda mide, kolon, meme ve prostat kanseri riskinde azalma olduğu bildirilmiştir (Chang ve ark., 2015). *In vitro* çalışmalar ile propranololün prostat kanseri başta olmak üzere akciğer adenokarsinomu, kolon karsinomu, yumurtalık ve pankreas kanseri hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkileri gösterilmiştir (Brohée ve ark., 2018). Kullanıldığı diğer ilaçların toksisitesini, anti-anjiyogenik, pro-apoptotik özelliklerini güçlendirerek tümör büyümesini yavaşlattığı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (Pasquier ve ark., 2013). Propranololün güçlü anti-karsinojenik etkileri olduğuna dair *in vitro*, *in vivo* ve klinik veriler vardır. COX2/PGE2 inhibitörleri ve kemoterapatik ilaçlar dahil üzere diğer ilaçlarla sinerjik etkisi gösterilmiş ve yeniden konumlandırma ile daha etkili kombinasyon tedavilerinin geliştirilmesinde yer alma potansiyeli bulunmaktadır. Özellikle propranolol gibi seçici olmayan ve β 2-AR antagonistler apoptozun indüklenmesinde de etkilidir (Benish ve ark., 2008; Zhang ve ark., 2010). Buna ek olarak propranololün kansere karşı kullanılması konusunda devam eden Faz I, Faz II ve Faz III çalışmaları da bulunmaktadır.

3.3. Meme kanseri tedavisinde beta-blokerlerin kullanılması / Use of beta-blockers for the treatment of breast cancer

Beta-blokerler tümör büyümesi ve kanser hücresi göçünü azaltır ve tümörigenezi, anjiyogenezi ve metastazı tetikleyen mekanizmaları bloke eder. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan geniş spektrumdaki beta-blokerlerin de dahil olduğu ilaçlar klinik çalışmalarda kanser tedavisi için kullanılmakta ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi açısından umut vaat etmektedir (Ishida ve ark., 2016; Huang ve ark., 2021). Meme, pankreas, nazofarengeal ve yumurtalık

kanseri hastalarında beta-bloker kullanımının tümör boyunu küçülttüğü ve ileri evrelerde prognostik olarak olumlu etkileri ortaya konulmuştur (Barron ve ark., 2012; Diaz ve ark., 2012; Pérez Piñero ve ark., 2012). Üçlü negatif meme kanserinde uygulanan hormon tedavisi gibi yöntemlerin tedavi yanıtı düşüktür (Aggarwal ve ark., 2021). Bu nedenle, özellikle üçlü negatif meme kanseri tedavisi için kullanılan mevcut ilaçlardan daha etkin yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Malik ve ark., 2022).

Beta-blokerler, meme kanseri prognozunda, tümör büyümesinde ve metastazında yer alan hücresel süreçleri engellemektedir (Powe ve Entschladen, 2011). Meme kanserinde ilk araştırılan beta-bloker anti-anjiyogenik özellikte olan propranololdür. Meme kanseri hücrelerinde propranololün PI3K/AKT ve p38/MAPK yolları üzerinden etki ettiği ve HIF-1 α ve VEGF-A aracılığıyla da β -AR'lerden bağımsız bir şekilde hareket edebileceği de bildirilmiştir (Park ve ark., 2011). Hipertansiyon tedavisi için kullanılan seçici olmayan beta-bloker karvedilol de kanser hücreleri üzerinde proliferasyonu ve hücre göçünü engelleyici etki gösterir. Meme kanseri fare modelinde yapılan bir çalışmada, karvedilolün metastaz ve invazyonu engellediği bildirilmiştir (Gillis ve ark., 2021) Meme kanserinde imatinib ve trastuzumab ile kullanıldığında sinerjistik etki gösteren karvedilolün, bu ilaçlar ile kombine kullanıldığında ilaç bağımlı kardiyotoksitesiyi azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Erguven ve ark., 2010; Guglin ve ark., 2019). Ek olarak, karvedilol, üçlü negatif meme kanseri Hs578T-Dox hücrelerinde P-gp aktivitesini azaltarak doksorubisin birikimini ve toksisitesini artırmıştır (Jonsson ve ark., 1999).

Yaptığımız bir çalışmada, β 1- ve β 2-AR ifade eden MCF-7 insan meme kanseri, HT-29 kolon kanseri ve HepG2 hepatosellüler kanseri hücre hatlarında propranolol, β 1 seçici atenolol ve β 2 seçici ICI118,551'in doz ve süre bağımlı etkilerini izoproterenol aracılı β -AR uyarımı olan ve olmayan koşullarda karşılaştırmalı olarak inceledik (Iseri ve ark., 2014). MCF-7 hücrelerinde, β 2 seçici ICI118,551'in 24 saatlik uygulamada diğer beta-blokerlerden daha yüksek sitotoksitesiyeye sahip olduğunu, blokerlerin uygulama süresi arttıkça sitotoksik etkinin de arttığını ve 72 saatlik uygulama sonrasında propranolol ve ICI118,551'in sitotoksitesilerinin mikromolar düzeyinde ve yakın olduğunu gösterdik. 100 μ M 48 ve 72 saatlik propranolol ve ICI118,551 uygulamaları MCF-7 hücrelerinin göçünü azaltmada yeterli olurken, 200 μ M atenolol 24-72 saat uygulama aralığında hücre göçünü azaltmıştır. Meme kanseri hücrelerinde invazyon ve hücre göçünü engellemede propranolol ve ICI118,551 atenololden daha etkili olmuştur. Ek olarak, tüm hücre hatlarında ICI118,551'in sitotoksitesisi en yüksek ve invazyonun ve hücre göçünün en güçlü inhibitör ajanı olduğu ve izoproterenol aracılı β -AR uyarımının MCF-7 invazyonu ve hücre göçü üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Benzer şekilde, pankreas kanseri hücreleri ile yapılan bir çalışma hücre göçünün engellenmesinde ICI118,551'in β 1 seçici metaprololden daha etkin olduğunu ve CREB, NF- κ B ve AP-1 sinyal yolları üzerinde etki ettiğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2010). Buna karşılık, Lang ve ark. (2004), ICI118,551 ve atenololün uyarılmamış meme ve prostat kanserinde invazyonu engellediğini göstermiş olmakla birlikte bu çalışmada uygulama konsantrasyonları ve süreleri önemli ölçüde düşüktür. Atenololün propranolol ile benzer yollar üzerinden apoptozu indüklediği, proliferasyonu, inflamatuvar hücre tepkilerini ve hücre göçünü engellediği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (Regulska ve ark., 2019).

Epidemiyolojik çalışmalar, beta-bloker kullanımını tümör büyümesinin yavaşlamasıyla ilişkilendirmiştir. Beta-bloker tedavisi alan meme kanseri hastalarının relaps oranının azaldığı ve sağkalım oranının arttığını bildiren klinik çalışmalar bulunmaktadır (Schuller, 2010). Meme kanseri tedavisinde beta-blokelerin adjuvan tedavi olarak kullanılmasını destekleyen veriler yeni tedavi stratejilerine zemin hazırlamaktadır (Yap ve ark., 2018).

4. Sonuç ve öneriler / Conclusion and recommendations

Beta-blokerler hipertansiyon, infatil hemanjiyom anormal stres, iskemik kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler durumların tedavisi için yaygın olarak kullanılan ilaçları kapsamaktadırlar. Böbrek üstü medullasından salgılanan nörepinefrin ve epinefrin uyarılması ile hücre içerisinde hücresel sağkalım yollarının önemli transkripsiyonel düzenleyicilerinin (CREB, AP-1 ve ETS gibi) aktivasyonu gerçekleşir. Nörepinefrin aracılı β -AR uyarımı ile kanser hücre proliferasyonu, ESM ve tümör mikroçevresinin gelişimi ve metastazı etkileyen inflamasyon, anjiyogenez, invazyon ve hücre göçü düzenlenir. Beta-blokerler, β -AR uyarımı engelleyerek sinyal yolağında bulunan alt efektörlerin aktivasyonunu ve bunlar ile uyarılan diğer yolları engellerler. Ek olarak, beta-blokerlerin hücrelerde proliferasyonu engelleyerek apoptozu uyardığı ile ilgili veriler de mevcuttur. Yeniden konumlandırılmış ilaçlar, yeni bir endikasyon için kullanım adayı olan ilaçlardır. Yeniden konumlandırma, *de novo* ilaç geliştirmeye kıyasla zaman ve ekonomik açıdan avantaj sağlayan ve güvenilir tedavi stratejileri geliştirilmesini sağlar. Beta-blokerlerin klinik öncesi ve klinik çalışmalarda gösterilen anti-tümör etkileri, güvenilirlik profillerinin bilinmesi ve inflamatuvar yanıtı neden olmamaları bu gruptaki ilaçların kanser tedavisinde de değerlendirilmesini sağlamıştır. Meme kanseri hücre hatlarında yapılan çalışmalarda beta-blokerlerin hücre proliferasyonunu, metastazını ve invazyonunu azalttığı gösterilmiştir. Propranololün meme kanseri hastalarında yeniden konumlandırma çalışmaları, umut vadeden verilerin elde edilmesini sağlamıştır. Geleneksel tedaviye direnç kazanmış kanser hücrelerine umut olabilecek bu yeni kombinasyon tedavi yöntemi ile meme kanseri hücrelerinin büyümesinin ve yayılmasının durdurulması amaçlanır. Her geçen gün artan kanser vakaları nedeniyle kanser tedavisinin küresel ölçekte maliyeti artmaktadır. Ek olarak, geleneksel tedavilere karşı gelişen direnç, yeni stratejilerin geliştirilmesinin gerekliliğini arttırmaktadır. Bu nedenle, kanser kemoterapisinde yeni hücre hedefler ve bu hedeflere karşı geliştirilen düşük maliyetli moleküller ile ilgili çalışmalar kanser tedavisine yönelik araştırmaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.

Kaynaklar / References

- Aggarwal, S., Verma, S. S., Aggarwal, S., & Gupta, S. C. (2021). Drug repurposing for breast cancer therapy: Old weapon for new battle. In: Vincent T. (ed) *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 68, pp. 8-20). Academic Press.
- Akrami, H., Aminzadeh, S., & Fallahi, H. (2015). Inhibitory effect of ibuprofen on tumor survival and angiogenesis in gastric cancer cell. *Tumor Biology*, 36(5), 3237-3243.
- Ali, A., Herndon, D. N., Mamachen, A., Hasan, S., Andersen, C. R., Grogans, R. J., & Finnerty, C. C. (2015). Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults. *Critical Care*, 19(1), 1-9.
- Alimova, I. N., Liu, B., Fan, Z., Edgerton, S. M., Dillon, T., Lind, S. E., & Thor, A. D. (2009). Metformin inhibits breast cancer cell growth,

Ancak, yeni stratejilerin hayata geçmesi ve uygun hedefler bulunması için moleküler modifikasyonlar ve klinik denemeler gerekir. Bu denemeler uzun zaman alan ve ekonomik açıdan yüksek maliyetli süreçlerdir. Ek olarak, yeni bir tedavi seçeneği ortaya konulsa da az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde çoğu hasta tarafından ulaşılabilirliği ülkelerin sağlık politikalarına bağlıdır. Bu nedenle, piyasada mevcut olan, eski, güvenilirlik profilleri belli ve onaylı ilaçların yeniden konumlandırılarak uzun süreli ve maliyetli primer ilaç geliştirme sürecinden kaçınmak pek çok açıdan tercih edilebilir bir yaklaşım olarak ortaya konulmuştur. Kemoterapide yeniden konumlandırılmış ilaç kombinasyonlarının değerlendirilmesi ve sinerjik etkiye sahip çok hedefli ajanların kullanıldığı tedavi yaklaşımları, klinik öncesi çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Yeniden konumlandırma çalışmalarında göz önünde tutulması gereken bir diğer bileşen de çoklu ilaç dirençliliğidir. Anti-kanser etkilere bulunan ilaçların ÇİD fenotipine olan etkilerinin tanımlanması da alternatif tedavi rejimlerinin oluşturulması açısından önem arz etmektedir. Hücrelerin direnç geliştirdiği etki mekanizmalarından farklı etki mekanizmalarına sahip yeniden konumlandırılan ilaçlar ve bu ilaçları içeren kombinasyonlar, dirençli hücrelerin elimine edilmesinde etkin olabilir. Aday ilaçların özellikle P-gp inhibitör etkisinin ve sitotoksik ilaçlar ile sinerjik veya aditiv etkilerinin bulunması bu ilaçların kombine tedavilerde yeniden konumlandırılmasını sağlayacaktır.

Bu derlemede, yeniden konumlandırılmış ilaçlar, beta-blokerlerin kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmaları ile bu ilaçların meme kanseri tedavisinde kullanımını konu alan çalışmaların değerlendirilmesi yapılmıştır. Beta-blokerler dahil olmak üzere meme kanseri tedavisi için yeniden konumlandırılan ilaçlar ile ilgili klinik öncesi ve klinik çalışmaların artırılması kanser tedavi stratejilerinin çeşitlendirilmesi ve maliyetlerin düşürülmesi açısından kritik öneme sahiptir. Kanser hücrelerinin karmaşık moleküler mekanizmaları ile ilgili biriken veriler de, gelecekte onkolojik olmayan birçok ilacın bu yönden irdelenmesine ve yeniden konumlandırılmasına fayda sağlayacaktır.

Çıkar çatışması / Conflict of interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder / The authors declare that they have no conflict of interests.

Etik beyanı / Informed consent: Bu çalışmada, yazarlar, hiçbir insan ya da hayvan denek kullanılmadığını ve Etik Kurul iznine gerek olmadığını beyan eder / The authors declare that this manuscript did not involve human or animal participants and informed consent was not collected.

colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle*, 8(6), 909-915.

- Anselmino, L.E., Baglioni, M.V., Malizia, F. (2021). Repositioning metformin and propranolol for colorectal and triple negative breast cancers treatment. *Scientific Reports*, 11, 8091.
- Barron, T. I., Sharp, L., & Visvanathan, K. (2012). Beta-adrenergic blocking drugs in breast cancer: a perspective review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 4(3), 113-125.
- Ben Sahl, I., Tanti, J. F., & Bost, F. (2010). The combination of metformin and 2 deoxyglucose inhibits autophagy and induces AMPK-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Autophagy*, 6(5), 670-671.
- Benish, M., Bartal, I., Goldfarb, Y., Levi, B., Avraham, R., Raz, A., & Ben-Eliyahu, S. (2008). Perioperative use of β - blockers and COX-2

- inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Annals of Surgical Oncology*, 15(7), 2042-2052.
- Bodó, A., Bakos, É., Szeri, F., Váradi, A., & Sarkadi, B. (2003). The role of multidrug transporters in drug availability, metabolism and toxicity. *Toxicology Letters*, 140, 133-143.
- Bohm, E. W., Stoffelns, B., & Gericke, A. (2023). β -Adrenoreceptors as Therapeutic Targets for Ocular Tumors and Other Eye Diseases—Historical Aspects and Nowadays Understanding. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4698.
- Brodde, O. E. (2007). β -blocker treatment and the cardiac β -adrenoreceptor- G-protein(s)-adenylyl cyclase system in chronic heart failure. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 374(5), 361-372.
- Brohée, L., Peulen, O., & Nussgens, B., (2018). Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Scientific Reports*, 8, 7050.
- Campbell, J. P., Karolak, M. R., Ma, Y., Perrien, D. S., Masood-Campbell, S. K., Penner, N. L., & Eleftheriou, F. (2012). Stimulation of host bone marrow stromal cells by sympathetic nerves promotes breast cancer bone metastasis in mice. *PLoS Biology*, 10(7), e1001363.
- Chang, P. Y., Huang, W. Y., Lin, C. L., Huang, T. C., Wu, Y. Y., Chen, J. H., & Kao, C. H. (2015). Propranolol reduces cancer risk: A population-based cohort study. *Medicine*, 94(27), e1097.
- Chen, D., Cui, Q. C., Yang, H., & Dou, Q. P. (2006). Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Research*, 66(21), 10425-10433.
- Chin, C. C., Li, J. M., Lee, K. F., Huang, Y. C., Wang, K. C., Lai, H. C., & Shi, C. S. (2016). Selective β 2-AR blockage suppresses colorectal cancer growth through regulation of EGFR-Akt/ERK1/2 signaling, G1-phase arrest, and apoptosis. *Journal of Cellular Physiology*, 231(2), 459-472.
- Choi, J., Park, S. J., & Jee, J. G. (2015). Analogues of ethionamide, a drug used for multidrug-resistant tuberculosis, exhibit potent inhibition of tyrosinase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 106, 157-166.
- Cole, S. W., & Sood, A. K. (2012). Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clinical Cancer Research*, 18(5), 1201-1206.
- Correia, A. S., Gärtner, F., & Vale, N. (2021). Drug combination and repurposing for cancer therapy: The example of breast cancer. *Heliyon*, 7(1), e05948.
- Cui, Q., Jiang, D., Zhang, Y., & Chen, C. (2023). The tumor-nerve circuit in breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1-32.
- Davies, G., Lobanova, L., Dawicki, W., Groot, G., Gordon, J. R., Bowen, M., & Arnason, T. (2017). Metformin inhibits the development, and promotes the resensitization, of treatment-resistant breast cancer. *PLoS One*, 12(12), e0187191.
- Diaz, E. S., Karlan, B. Y., & Li, A. J. (2012). Impact of beta blockers on epithelial ovarian cancer survival. *Gynecologic Oncology*, 127(2), 375-378.
- Do Vale, G. T., Ceron, C. S., Gonzaga, N. A., Simplicio, J. A., & Padovan, J. C. (2019). Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability. *Current Hypertension Reviews*, 15(1), 22-31.
- Emorine, L. J., Marullo, S., Briand-Sutren, M. M., Patey, G., Tate, K., Delavier-Klutchko, C., & Strosberg, A. D. (1989). Molecular characterization of the human β 3-adrenergic receptor. *Science*, 245(4922), 1118-1121.
- Elwood, P. C., Pickering, J. E., Morgan, G., Galante, J., Weightman, A. L., Morris, D., & Lanus, A. (2018). Systematic review update of observational studies further supports aspirin role in cancer treatment: Time to share evidence and decision-making with patients. *PLoS One*, 13(9), e0203957.
- Erguven, M., Yazihan, N., Aktas, E., Sabanci, A., Li, C. J., Oktem, G., & Bilir, A. (2010). Carvedilol in glioma treatment alone and with imatinib in vitro. *International Journal of Oncology*, 36(4), 857-866.
- Fang, F., Ding, L., He, Q., & Liu, M. (2020). Preoperative management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 586795.
- Fares, A. (2011). Night-time exogenous melatonin administration may be a beneficial treatment for sleeping disorders in beta blocker patients. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 2(3), 153-155.
- Finetti, F., Paradisi, L., Bernardi, C., Pannini, M., & Trabalzini, L. (2023). Cooperation between Prostaglandin E2 and Epidermal Growth Factor Receptor in Cancer Progression: A Dual Target for Cancer Therapy. *Cancers*, 15(8), 2374.
- Forooshani, M. K., Scarpitta, R., Fanelli, G. N., Miccoli, M., Naccarato, A. G., & Scatena, C. (2022). Is it time to consider the Androgen receptor as a therapeutic target in breast cancer?. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 22(4), 775-786.
- Fu, L., Jin, W., Zhang, J., Zhu, L., Lu, J., Zhen, Y., & Yu, H. (2022). Repurposing non-oncology small-molecule drugs to improve cancer therapy: Current situation and future directions. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(2), 532-557.
- Garcia, A., & Tisman, G. (2010). Metformin, B (12), and enhanced breast cancer response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), e19.
- Gillis, R. D., Botteri, E., Chang, A., Ziegler, A. I., Chung, N. C., Pon, C. K., & Sloan, E. K. (2021). Carvedilol blocks neural regulation of breast cancer progression *in vivo* and is associated with reduced breast cancer mortality in patients. *European Journal of Cancer*, 147, 106-116.
- Gorre, F., & Vandekerckhove, H. (2010). Beta-blockers: Focus on mechanism of action which beta-blocker, when and why?. *Acta Cardiologica*, 65(5), 565-570.
- Gotlieb, W. H., Saumet, J., Beauchamp, M. C., Gu, J., Lau, S., Pollak, M. N., & Bruchim, I. (2008). *In vitro* metformin anti-neoplastic activity in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 110(2), 246-250.
- Greendyke, R. M., Kanter, D. R., Schuster, D. B., Verstrete, S., & Wootton, J. (1986). Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease: a double-blind crossover, placebo-controlled study. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 174(5), 290-294.
- Guglin, M., Krischer, J., Tamura, R., Fink, A., Bello-Matricaria, L., McCaskill-Stevens, W., & Munster, P. N. (2019). Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(22), 2859-2868.
- Hiramatsu, T., Yoshizawa, J., Miyaguni, K., Sugihara, T., Harada, A., Kaji, S., & Ohki, T. (2018). Thalidomide potentiates etoposide-induced apoptosis in murine neuroblastoma through suppression of NF- κ B activation. *Pediatric Surgery International*, 34(4), 443-450.
- Hoffmann, C., Leitz, M. R., Oberdorf-Maass, S., Lohse, M. J., & Klotz, K. N. (2004). Comparative pharmacology of human β -adrenergic receptor subtypes characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 369(2), 151-159.
- Hua, Y., Dai, X., Xu, Y., Xing, G., Liu, H., Lu, T., ... & Zhang, Y. (2022). Drug repositioning: Progress and challenges in drug discovery for various diseases. *European journal of medicinal chemistry*, 114239.
- Huang, C., Neupane, Y. R., Lim, X. C., Shekhani, R., Czarny, B., Wacker, M. G., ... & Wang, J. W. (2021). Extracellular vesicles in cardiovascular disease. *Advances in clinical chemistry*, 103, 47-95.
- Ishida, J., Konishi, M., Ebner, N., & Springer, J. (2016). Repurposing of approved cardiovascular drugs. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1-15.
- Iseri, O. D., Sahin, F. I., Terzi, Y. K., Yurtcu, E., Erdem, S. R., & Sarialioglu, F. (2014). Beta-Adrenoreceptor antagonists reduce cancer cell proliferation, invasion, and migration. *Pharmaceutical Biology*, 52(11), 1374-1381.
- Jardim, S. R., de Souza, L. M. P., & de Souza, H. S. P. (2023). The Rise of Gastrointestinal Cancers as a Global Phenomenon: Unhealthy Behavior or Progress?. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 3640.
- Jonsson, O., Behnam-Motlagh, P., Persson, M., Henriksson, R., & Grankvist, K. (1999). Increase in doxorubicin cytotoxicity by carvedilol inhibition of P-glycoprotein activity. *Biochemical Pharmacology*, 58(11), 1801-1806.
- Karuppasamy, R., Verma, K., Sequeira, V. M., Basavanna, L. N., & Veerappapillai, S. (2017). An Integrative drug repurposing pipeline: Switching viral drugs to breast cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(6), 1412-1422.
- Khan, H. J., Rohondia, S. O., Ahmed, Z. S. O., Zalavadiya, N., & Dou, Q. P. (2020). Increasing opportunities of drug repurposing for treating breast cancer by the integration of molecular, histological, and systemic approaches. In: Kenneth K. W., William C. S. (eds) *Drug Repurposing in Cancer Therapy* (pp. 121-172). Academic Press.
- Kim, Y. J., Kim, J. Y., Lee, N., Oh, E., Sung, D., Cho, T. M., & Seo, J. H. (2017). Disulfiram suppresses cancer stem-like properties and STAT3 signaling in triple-negative breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 486(4), 1069-1076.

- Kisfalvi, K., Eibl, G., Sinnett-Smith, J., & Rozengurt, E. (2009). Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. *Cancer Research*, 69(16), 6539-6545.
- Krabothe, Z., & Kalman, B. (2023). β -Adrenoreceptors in Human Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3671.
- Lang, K., Drell IV, T. L., Lindecke, A., Niggemann, B., Kaltschmidt, C., Zaenker, K. S., & Entschladen, F. (2004). Induction of a metastatogenic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs. *International Journal of Cancer*, 112(2), 231-238.
- Langedijk, J., Mantel-Teeuwisse, A. K., Slijkerman, D. S., & Schutjens, M. H. D. (2015). Drug repositioning and repurposing: Terminology and definitions in literature. *Drug Discovery Today*, 20(8), 1027-1034.
- Lashen, S. A., Shamseya, M. M., Madkour, M. A., Salam, R. M. A., & Mostafa, S. S. (2022). β -arrestin-2 predicts the clinical response to β -blockers in cirrhotic portal hypertension patients: A prospective study. *World Journal of Hepatology*, 14(2), 429.
- Léauté-Labrèze, C., De La Roque, E. D., Hubiche, T., Boralevi, F., Thambo, J. B., & Taïeb, A. (2008). Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2649-2651.
- Lee, M. S., Hsu, C. C., Wahlqvist, M. L., Tsai, H. N., Chang, Y. H., & Huang, Y. C. (2011). Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: A representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer*, 11(1), 1-10.
- Li, T., Guo, R., Zong, Q., & Ling, G. (2022). Application of molecular docking in elaborating molecular mechanisms and interactions of supramolecular cyclodextrin. *Carbohydrate Polymers*, 276, 118644.
- Limbu, K. R., Chhetri, R. B., Oh, Y. S., Baek, D. J., & Park, E. Y. (2022). Mebendazole Impedes the Proliferation and Migration of Pancreatic Cancer Cells through SK1 Inhibition Dependent Pathway. *Molecules*, 27(23), 8127.
- Liu, P., Kumar, I. S., Brown, S., Kannappan, V., Tawari, P. E., Tang, J. Z., & Wang, W. (2013). Disulfiram targets cancer stem-like cells and reverses resistance and cross-resistance in acquired paclitaxel-resistant triple-negative breast cancer cells. *British Journal of Cancer*, 109(7), 1876-1885.
- Liu, J., Chen, X., Ward, T., Pegram, M., & Shen, K. (2016). Combined niclosamide with cisplatin inhibits epithelial-mesenchymal transition and tumor growth in cisplatin-resistant triple-negative breast cancer. *Tumor Biology*, 37(7), 9825-9835.
- Loo, T. W., Bartlett, M. C., & Clarke, D. M. (2004). Disulfiram metabolites permanently inactivate the human multidrug resistance P-glycoprotein. *Molecular Pharmacology*, 1(6), 426-433.
- Machackova, J., Sanganalmath, S. K., Elimban, V., & Dhalla, N. S. (2011). β -adrenergic blockade attenuates cardiac dysfunction and myofibrillar remodelling in congestive heart failure. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15(3), 545-554.
- Madrid, P. B., Chopra, S., Manger, I. D., Gilfillan, L., Keepers, T. R., Shurtleff, A. C., & Tanga, M. J. (2013). A systematic screen of FDA-approved drugs for inhibitors of biological threat agents. *PLoS One*, 8(4), e60579.
- Malik, J. A., Ahmed, S., Jan, B., Bender, O., Al Hagbani, T., Alqarni, A., & Anwar, S. (2022). Drugs repurposed: An advanced step towards the treatment of breast cancer and associated challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112375.
- Mandana Beigi, B., Mojdeh, S., Mojtaba Rezazadeh, V., & Mehdi Forouzandeh, M. (2009). Transplantation and homing of mouse embryonic stem cells treated with erythropoietin in spleen and liver of irradiated mice. *Iran Biomedical Journal*, 13(2), 87-94.
- Masur, K., Niggemann, B., Zanker, K. S., & Entschladen, F. (2001). Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by β -blockers. *Cancer Research*, 61(7), 2866-2869.
- Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., & Ham, P. (2010). Treatment of breast cancer. *American Family Physician*, 81(11), 1339-1346.
- Miyahara, K., Narui, K., Uemura, Y., Yamada, A., Araki, K., Fujisawa, F., ... & Mukai, H. (2022). Prospective Cohort Study of Combination Therapy With Abemaciclib and Hormonal Therapy for Chemotherapy-Treated Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *World Journal of Oncology*, 13(4), 216-221.
- Montminy, M. (1997). Transcriptional regulation by cyclic AMP. *Annual Review of Biochemistry*, 66(1), 807-822.
- Muratov, E. N., Amaro, R., Andrade, C. H., Brown, N., Ekins, S., Fourches, D., ... & Tropsha, A. (2021). A critical overview of computational approaches employed for COVID-19 drug discovery. *Chemical Society Reviews*, 50(16), 9121-9151.
- Naicker, I., Suleman, F., & Perumal-Pillay, V. A. (2022). A quantitative comparison of essential cardiovascular medicines from countries in the Southern African Development Community to the WHO model essential medicines list. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 15(1), 97.
- Nilsson, M. B., Le, X., & Heymach, J. V. (2020). β -Adrenergic signaling in lung cancer: a potential role for beta-blockers. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15, 27-36.
- Oliver, E., Mayor Jr, F., & D'Ocon, P. (2019). Beta-blockers: historical perspective and mechanisms of action. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 72(10), 853-862.
- Overman, J., Fontaine, F., Wylie-Sears, J., Moustaqil, M., Huang, L., Meurer, M., & Francois, M. (2019). R-propranolol is a small molecule inhibitor of the SOX18 transcription factor in a rare vascular syndrome and hemangioma. *Life*, 8, e43026.
- Pantziarka, P., Bouche, G., Meheus, L., Sukhatme, V., Sukhatme, V. P., & Vikas, P. (2014). The repurposing drugs in oncology (ReDO) project. *Cancer Medical Science*, 8(442), 1-13.
- Pantziarka, P., Meheus, L., Rombauts, K., Vandeborne, L., & Bouche, G. (2020). Drug repurposing for cancer therapy an introduction. In: Kenneth K. W., William C. S. (eds) *Drug Repurposing in Cancer Therapy* (pp. 1-14). Academic Press.
- Park, S. Y., Kang, J. H., Jeong, K. J., Lee, J., Han, J. W., Choi, W. S., & Lee, H. Y. (2011). Retracted: Norepinephrine induces VEGF expression and angiogenesis by a hypoxia-inducible factor-1 α protein-dependent mechanism. *International Journal of Cancer*, 128(10), 2306-2316.
- Pasquier, E., Street, J., Pouchy, C., Carre, M., Gifford, A. J., Murray, J., & Kavallaris, M. (2013). β -blockers increase response to chemotherapy via direct antitumor and anti-angiogenic mechanisms in neuroblastoma. *British Journal of Cancer*, 108(12), 2485-2494.
- Passeri, G., Northcote-Smith, J., & Suntharalingam, K. (2023). Payload Release Profile and Anti-Cancer Stem Cell Properties of Compositionally Different Polymeric Nanoparticles Containing a Copper (II) Complex. *Molecules*, 28(6), 2506.
- Peixoto, R., Pereira, M. de L., & Oliveira, M. (2020). Beta-blockers and cancer: Where are we? *Pharmaceuticals*, 13(6), 105.
- Pérez Piñero, C., Bruzzone, A., Sarappa, M. G., Castillo, L. F., & Lüthy, I. A. (2012). Involvement of α 2- and β 2-adrenoceptors on breast cancer cell proliferation and tumor growth regulation. *British Journal of Pharmacology*, 166(2), 721-736.
- Peskind, E. R., Tsuang, D. W., Bonner, L. T., Pascualy, M., Riekse, R. G., Snowden, M. B., & Raskind, M. A. (2005). Propranolol for disruptive behaviors in nursing home residents with probable or possible Alzheimer disease: a placebo-controlled study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 19(1), 23-28.
- Pillaiyar, T., Meenakshisundaram, S., Manickam, M., & Sankaranarayanan, M. (2020). A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. *European journal of medicinal chemistry*, 195, 112275.
- Powe, D. G., & Entschladen, F. (2011). Using β -blockers to inhibit breast cancer progression. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(9), 511-512.
- Prasad, S., Gupta, S. C., & Aggarwal, B. B. (2016). Serendipity in cancer drug discovery: rational or coincidence?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(6), 435-450.
- Rahmani, J., Manzari, N., Thompson, J., Gudi, S. K., Chhabra, M., Naik, G., & Zhang, Y. (2020). The effect of metformin on biomarkers associated with breast cancer outcomes: a systematic review, meta-analysis, and dose response of randomized clinical trials. *Clinical and Translational Oncology*, 22(1), 37-49.
- Ramesh, P., Shin, W. H., & Veerappillai, S. (2021). Discovery of a potent candidate for ret-specific non-small-cell lung cancer—a combined in silico and in vitro strategy. *Pharmaceutics*, 13(11), 1775.
- Regulska, K., Regulski, M., Karolak, B., Murias, M., & Staniszkis, B. (2019). Can cardiovascular drugs support cancer treatment? The rationale for drug repurposing. *Drug Discovery Today*, 24(4), 1059-1065.
- Regnard, C., Twycross, R., Mihalyo, M., & Wilcock, A. (2011). Loperamide. *Journal of Pain and Symptom Management*, 42(2), 319-323.

- Rehsia, N. S., & Dhalla, N. S. (2010). Mechanisms of the beneficial effects of beta-adrenoceptor antagonists in congestive heart failure. *Experimental & Clinical Cardiology*, 15(4), e86.
- Reiter, M. J. (2004). Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 47(1), 11-33.
- Riccioni, R., Dupuis, M. L., Bernabei, M., Petrucci, E., Pasquini, L., Mariani, G., & Testa, U. (2010). The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 45(1), 86-92.
- Ripley, T. L., & Saseen, J. J. (2014). β -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(6), 723-733.
- Rodrigues, R., Duarte, D., & Vale, N. (2022). Drug repurposing in cancer therapy: Influence of patient's genetic background in breast cancer treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4280.
- Safi, S. Z., Saeed, L., Shah, H., Latif, Z., Ali, A., Imran, M., ... & Ismail, I. S. B. (2022). Mechanisms of β -adrenergic receptors agonists in mediating pro and anti-apoptotic pathways in hyperglycemic Müller cells. *Molecular Biology Reports*, 49(10), 9473-9480.
- Sardana, D., Zhu, C., Zhang, M., Gudivada, R. C., Yang, L., & Jegga, A. G. (2011). Drug repositioning for orphan diseases. *Briefings in Bioinformatics*, 12(4), 346-356.
- Schuller, H. M., & Cole, B. (1989). Regulation of cell proliferation by β -adrenergic receptors in a human lung adenocarcinoma cell line. *Carcinogenesis*, 10(9), 1753-1755.
- Schuller, H. M. (2010). Beta-adrenergic signaling, a novel target for cancer therapy. *Oncotarget*, 1(7), 466.
- Shafiei-Irannejad, V., Samadi, N., Yousefi, B., Salehi, R., Velaei, K., & Zarghami, N. (2018a). Metformin enhances doxorubicin sensitivity via inhibition of doxorubicin efflux in P-gp-overexpressing MCF-7 cells. *Chemical Biology & Drug Design*, 91(1), 269-276.
- Shafiei-Irannejad, V., Samadi, N., Salehi, R., Yousefi, B., Rahimi, M., Akbarzadeh, A., & Zarghami, N. (2018b). Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and metformin in poly (lactide-co-glycolide)-d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles. *Pharmaceutical Research*, 35(6), 1-13.
- Sillaber, C., Mayerhofer, M., Böhm, A., Vales, A., Gruze, A., Aichberger, K. J., & Valent, P. (2008). Evaluation of antileukaemic effects of rapamycin in patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *European Journal of Clinical Investigation*, 38(1), 43-52.
- Sloan, E. K., Priceman, S. J., Cox, B. F., Yu, S., Pimentel, M. A., Tanganangnukul, V., & Cole, S. W. (2010). The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Research*, 70(18), 7042-7052.
- Smith, W. L., Garavito, R. M., & DeWitt, D. L. (1996). Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and-2. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(52), 33157-33160.
- Sood, A. K., Bhatta, R., Kamat, A. A., Landen, C. N., Han, L., Thaker, P. H., & Cole, S. W. (2006). Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clinical Cancer Research*, 12(2), 369-375.
- Talevi, A., & Bellera, C. L. (2020). Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(4), 397-401.
- Tan, W. Q., Chen, G., Jia, B., & Ye, M. (2014). Artemisinin inhibits neuroblastoma proliferation through activation of AHP-activated protein kinase (AMPK) signaling. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(6), 468-472.
- Thaker, P. H., Han, L. Y., Kamat, A. A., Arevalo, J. M., Takahashi, R., Lu, C., & Sood, A. K. (2006). Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nature Medicine*, 12(8), 939-944.
- Tilan, J., & Kitlinska, J. (2010). Sympathetic neurotransmitters and tumor angiogenesis link between stress and cancer progression. *Journal of Oncology*, 2010, 539706.
- Tin, A. S., Sundar, S. N., Tran, K. Q., Park, A. H., Poindexter, K. M., & Firestone, G. L. (2012). Antiproliferative effects of artemisinin on human breast cancer cells requires the downregulated expression of the E2F1 transcription factor and loss of E2F1-target cell cycle genes. *Anti-Cancer Drugs*, 23(4), 370-379.
- Vadlapatla, R. K., Patel, M., Paturi, D. K., Pal, D., & Mitra, A. K. (2014). Clinically relevant drug-drug interactions between antiretrovirals and antifungals. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(4), 561-580.
- Vavilis, T., Stamoula, E., Sachinidis, A., Lamprinou, M., Dardalas, I., & Papazisis, G. (2023). Biopharmaceuticals against substance use disorders—Present and future. *European Journal of Pharmacology*, 175587.
- Wang, J., Ho, L., Chen, L., Zhao, Z., Zhao, W., Qian, X., & Pasinetti, G. M. (2007). Valsartan lowers brain β - amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(11), 3393-3402.
- Wang, L., Song, Y., Wang, H., Zhang, X., Wang, M., He, J., ... & Cao, L. (2023). Advances of Artificial Intelligence in Anti-Cancer Drug Design: A Review of the Past Decade. *Pharmaceuticals*, 16(2), 253.
- Wallukat, G. (2002). The β - adrenergic receptors. *Herz*, 27(7), 683-690.
- Weir, M. R. (2009). β - blockers in the treatment of hypertension: Are there clinically relevant differences?. *Postgraduate Medicine*, 121(3), 90-98.
- Yang, E. V., Sood, A. K., Chen, M., Li, Y., Eubank, T. D., Marsh, C. B., & Glaser, R. (2006). Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Research*, 66(21), 10357-10364.
- Yang, Y., Faustino, P. J., Volpe, D. A., Ellison, C. D., Lyon, R. C., & Yu, L. X. (2007). Biopharmaceutics classification of selected β -blockers: solubility and permeability class membership. *Molecular pharmaceuticals*, 4(4), 608-614.
- Yap, A., Lopez-Olivo, M. A., Dubowitz, J., Pratt, G., Hiller, J., Gottumukkala, V., & Schier, R. (2018). Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: A meta-analysis of epidemiological and perioperative studies. *British Journal of Anaesthesia*, 121(1), 45-57.
- Zhang, D., Yong Ma, Q., Hu, H. T., & Zhang, M. (2010). β 2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting CREB, NF- κ B and AP-1. *Cancer Biology & Therapy*, 10(1), 19-29.

Cite as / Atıf şekli: Ciler, G. N., & Darcansoy Iseri, O. (2023). Beta-blokerlerin yeniden konumlandırılması: Meme kanseri uygulamaları. *Front Life Sci RT*, 4(1), 52-61.