



Imidazopyridines in Overcoming Cancer Multidrug Resistance: New Hopes

Kanser Çoklu İlaç Dirençliliğinin Yenilmesinde İmidazopiridinler: Yeni Umutlar

Cevriye Yıldırım¹ | Erkan Yurtcu¹

¹Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Kırıkkale, Türkiye

Sorumlu Yazar | Correspondence Author

Erkan Yurtcu

erkanyurtcu@gmail.com

Address for Correspondence: Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Yahşihan, Kırıkkale.

Makale Bilgisi | Article Information

Makale Türü | Article Type: Derleme | Review Article

Doi: <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1425486>

Geliş Tarihi | Received: 25.01.2024

Kabul Tarihi | Accepted: 06.04.2024

Yayın Tarihi | Published: 30.06.2024

Atıf | Cite As

Yıldırım C, Yurtcu E. Imidazopyridines in Overcoming Cancer Multidrug Resistance: New Hopes. Hitit Medical Journal 2024;6(2)216-225
<https://doi.org/10.52827/hititmedj.1425486>

Hakem Değerlendirmesi: Hakem Değerlendirmesi: farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Etik Beyanı: Etik beyana gerek yoktur.

İntihal Kontrolleri: Evet (intihal.net)

Çıkar Çatışması: Yazarlar çalışma ile ilgili çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Şikayetler: hmj@hitit.edu.tr

Katkı Beyanı: Fikir/Hipotez: CY, EY Tasarım: CY, EY Veri toplama/Veri işleme: CY, EY Veri analizi: CY, EY Makalenin hazırlanması: CY, EY

Hasta Onamı: Hasta onamına gerek yoktur.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

Telif Hakkı & Lisans: Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

Peer Review: Evaluated by independent reviewers working in the at least two different institutions appointed by the field editor.

Ethical Statement: No ethical declaration is required.

Plagiarism Check: Yes (intihal.net)

Conflict of Interest: The authors declared that there are no conflicts in interest

Complaints: hmj@hitit.edu.tr

Authorship Contribution: Idea/Hypothesis: CY, EY Design: CY, EY Data Collection/Data Processing: CY, EY Data Analysis CY, EY Manuscript Preparation: CY, EY.

Informed Consent: Patient consent is not required.

Financial Disclosure: There are no financial funds for this article.

Copyright & License: Authors publishing with the journal retain the copyright of their work licensed under CC BY-NC 4.0.

Imidazopyridines in Overcoming Cancer Multidrug Resistance: New Hopes

ABSTRACT

Pharmacotherapy protocols used in cancer treatment are far from curative for many patients due to reasons such as drug-related toxicity and decreased effectiveness of the drug. Multidrug resistance is a defense mechanism developed by the cancer cell against different drug groups or drug combinations. One of the most important reasons is the increase in the efficiency or number of ABC transporters that ensure drug removal from the cell. Imidazopyridines, which are incorporated into the structure of many biomolecules, have been produced under laboratory conditions for many years. Imidazopyridines are effective anticancer agents that can kill cancer cells in various ways. In this review, we presented a detailed summary of studies in which imidazopyridines were used to overcome multidrug resistance by targeting ABC transporters in cancer cells. For this purpose, we collectively evaluated the synthesis strategies and laboratory results of the agents synthesized and used as drugs and the compounds whose clinical trials have not yet started. The introduction of several imidazopyridine derivatives as prescription drugs reflects the potential of these molecules. We think that agents that can provide targeted therapy will be used more frequently in the clinic and will improve treatment success.

Keywords: ABC Transporters, cancer, imidazopyridine, multidrug resistance.

ÖZET

Kanser tedavisinde kullanılan farmakoterapi protokolleri ilaçlara bağlı toksisite ve ilacın etkinliğinin azalması gibi nedenlerden ötürü birçok hasta için tedavi edici olmaktan uzaktır. Çoklu ilaç direnci kanser hücrelerinin birbirinden farklı ilaç gruplarına ya da ilaç kombinasyonlarına karşı geliştirdiği bir savunma mekanizmasıdır. En önemli nedenlerinden biri hücreden ilaç atımını sağlayan ABC taşıyıcılarının etkinliğinin ya da sayısının artmasıdır. Birçok biyomolekülün yapısına katılan imidazopiridinler uzun yıllardır laboratuvar koşullarında üretilmektedirler. İmidazopiridinler kanser hücrelerini çeşitli yollarla öldürebilen etkin antikanser ajanlardır. Bu derlemede imidazopiridinlerin kanser hücrelerinde ABC taşıyıcılarını hedefleyerek çoklu ilaç direncinin üstesinden gelmesinde kullanıldığı çalışmaların ayrıntılı bir özetini sunduk. Bu amaçla sentezlenen ve ilaç olarak kullanılan ajanlar ile henüz klinik denemelerine başlanmamış bileşiklerin sentezlenme stratejilerini ve laboratuvar sonuçlarını toplu halde değerlendirdik. Birkaç imidazopiridin türevinin reçete edilebilen ilaçlar olarak piyasaya sunulması bu moleküllerin potansiyelini yansıtmaktadır. Hedefe yönelik tedavi sağlayabilen ajanların klinikte daha sık kullanılacağını ve tedavi başarılarını iyileştireceğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: ABC Taşıyıcılar, çoklu ilaç direnci, imidazopiridin, kanser.

Giriş

1. Bir Toplumsal Sağlık Problemi Olarak Kanser

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 Dünya Kanser Raporuna göre, 2018 yılında dünya genelinde 18 milyonun biraz üzerinde yeni kanser vakası ve yaklaşık 10 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir (1). Kanser dünya çapında çoğu ülkede 30-69 yaş arası kişilerde erken ölümün birinci veya ikinci önde gelen nedenidir. Önleme çabaları kanser insidansını sınırlamak için kritik öneme sahip olsa da kanserin tedavisinde invazif cerrahi operasyonlardan radyasyon ile yok etme ve farklı kemoterapötik stratejilere kadar çeşitli yaklaşımlar uygulanmaktadır. Kanser tedavisinin etkinliğini tanıyaş, tedavi süresi ve hastalığın yoğunluğu (kanserevresi) gibi çeşitli faktörler belirler. Ancak kanser tedavisi sıklıkla farmakolojik tedaviyi içerir (2). Sitotoksik kemoterapötik ajanlar, kanser farmakoterapisinde önemli bir rol oynamaya devam etmektedir, ancak keşif çabaları giderek daha fazla hedefe yönelik tedavilere (kansere hücrelerinin çoğalması ve yayılmasına özgü süreçlere müdahale eden ilaçlar) ve kanser için etkili ve daha az toksik farmakoterapi formları olarak immünoterapiye (bağışıklık sistemini güçlendirmek veya bağışıklık sisteminin işleyişini değiştirmek) yönelmiştir (3) Çok sayıda antikanser ilaç mevcut olmasına rağmen, birçok kanser türünün tedavisi halen zordur. Mevcut antikanser ajanlarla ilişkili toksisite, hızlı direnç gelişimi ve sınırlı etkinlik, mevcut ilaçların sınırlamalarının üstesinden gelebilecek yeni bileşikler keşfetmenin aciliyetini vurgulamaktadır (4).

a. Kanser Tedavi Modalitesi Olarak Kemoterapi

Kimyasal yapıları, doğaları, etki mekanizmaları ve diğer tedavilerle ilişkileri gibi çeşitli yönleri bağlı olarak farklılaşan farklı kemoterapi ilacı türleri vardır. Ancak kanseri tedavi etmek için kullanılan ilaçların tümü aynı etkiyi göstermez (5). Kemoterapi; içerisinde kilo kaybı, bitkinlik hissi, iştah azalması, yorgunluk hissi gibi hafif etkilerden bulantı, bağışıklık yetersizliği ve normal vücut hücrelerine zarar verilmesi gibi aşırı uçlara kadar değişen yan etkilere sahiptir. Kemoterapide kullanılan ilacın türüne bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler hastalarda farklılık gösterir. Hatta bu yan etkiler kemoterapi tedavi dönemleri arasında bile değişebilir (6).

Kanserlerin tedavisi için dünya çapında oldukça fazla çaba harcanmaktadır ancak kullanılan kemoterapi

modalitelerinin yol açtığı yan etkiler ve zamanla gelişen ilaç direnci nedeniyle başarı halen sınırlıdır. Kansere hücrelerinde gelişen ilaç direnci, tümör hücrelerinin tam olarak ortadan kaldırılamaması nedeniyle genellikle tedavinin başarısız olması veya kanserin tekrarlanması ile sonuçlanır (7). İlaç direncinin gelişimi çeşitli faktörlerin etkisinde olan oldukça dinamik bir süreçtir (8).

Antikanser ajanların çoğunun etki gösterebilmesi için *in vivo* ortamda aktive edilmesi gereklidir. İlaçların aktive edilmesi için gereken mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve bu mekanizmalardaki değişiklikler ilacın etkinliğini olumsuz yönde etkilemekte hatta bazen ortadan kaldırmaktadır. Fizyolojik koşullarda sitokrom p450 enzimleri (CYP450), Glutasyon-S-transferazlar, gridin difosfo glukronozil transferazlar ilaçları aktive ya da inaktive ederler. Bu sistemleri değiştirebilen kanser hücreleri antikanser ilaçlara direnç kazanabilirler (9).

b. Çoklu İlaç Direnci

Kansere hücrelerinin ilaç direnci geliştirmesi tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Çoklu ilaç direnci (ÇİD) bir kanser hücresinin yapısal ve işlevsel olarak birbiriyle ilişkili olmayan ilaçlara ya da ajanlara aynı anda dirençli olması demektir ve en büyük endişe kaynaklarından birisidir. Direnç, spesifik bir ilaca veya ilaç kombinasyonuna karşı gelişebileceği gibi farklı moleküler hedeflere veya etki mekanizmalarına sahip ajanlara da karşı gelişebilir. Sonuç olarak bir birey daha önce hiç karşılaşmadığı ilaçlara karşı direnç kazanmış olabilir. İstatistiksel veriler, kansere hastalarının ölüm oranlarının %90'ından fazlasının ilaca karşı dirençten kaynaklandığını göstermektedir (10-12).

ÇİD genellikle çok faktörlüdür ve ilaç alımının azalması, ilaç akışının artması, lizozomlarda veya hücre içi keseciklerde ilaç tutulması, artan ilaç metabolizması, ilaca bağlı apoptozun bloke edilmesi, DNA hasarı onarım mekanizmalarının etkinleşmesi veya değişen hücre döngüsü dahil olmak üzere birçok farklı mekanizmadan kaynaklanabilir (11,13)

ÇİD'nin altında yatan en önemli moleküler mekanizmalardan birisi ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı süper ailesinden proteinlerin aşırı ifadenmesidir. Dizi benzerliklerine göre 7 alt aile içinde (ABCA – ABCG) sınıflandırılan 49 insan ABC

taşıyıcısı vardır. ABC süper ailesindeki taşıyıcılar substratı olan endojen molekülleri ve ksenobiyotikleri ATP'den elde ettiği enerjiyi kullanarak zar boyunca konsantrasyon farkına rağmen taşıyabilir. ABC taşıyıcısından en az 17'sinin, kanser hücrelerinin kemoterapiye duyarlılığını azalttığı, hücre içi ilaç birikimini önlediği ve ilaç etkinliğini azalttığı gösterilmiştir. Bunlar arasında, *in vitro* ÇİD oluşturma yeteneği en iyi şekilde P-glikoprotein (P-gp: ABCB1; ABCB7), ABCG2 [meme kanseri direnç proteini: (BCRP); ABCG2] ve çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein 1 (MRP1, [ABCC1; ABCC7]) için tanımlanmıştır (14-18). Paklitaksel, vinkristin ve doksorubisin gibi yaygın kullanılan kemoterapötik ajanlar bu taşıyıcıların substratları arasındadır ve bu taşıyıcıların inhibisyonu kemoterapiye cevabın artmasıyla ilişkili olabileceği uzun süreden beri bilinmektedir. Ancak yüksek afiniteli P-gp inhibitörlerinin geliştirilmesine rağmen klinikte beklenen sonuçlara ulaşamamıştır (19,20) Bu yüzden araştırmacılar ÇİD'nin üstesinden gelebilecek yeni ajanları keşfetmeye yönelmişlerdir.

2. İmidazol Halkası İçeren Moleküllerin Biyolojik ve Tıbbi Önemi

İmidazol ilk olarak 1858'de Heinrich Debus tarafından sentezlenmiş olmasına rağmen çeşitli imidazol türevleri 1840'ların başlarından beri bilinmekteydi. İmidazol çekirdeği (Şekil 1) içerisinde histidin, B12 vitamini, histamin, biyotin ve DNA baz yapısına katılan pürinler ve pirimidinler gibi insan organizmasında yer alan bazı iyi bilinen bileşenlerin ana yapısını oluşturur. Ayrıca birçok doğal veya sentetik ilaç molekülünün yapısında da mevcuttur. İmidazol içeren ilaçların çeşitli hastalıkların iyileştirilmesinde geniş bir uygulama alanı vardır. İmidazol, suda ve diğer polar çözücülerde çözünebilen 5 üyeli düzlemsel bir halkadır. Hidrojen atomu iki nitrojen atomundan herhangi birinde bulunabildiği için iki eşdeğer tautomerik formda bulunur. İmidazol amfoteriktir; yani hem asit hem de baz olarak işlev görebilir (21). Elektronca zengin nitrojen heterohalkası yalnızca protonu almak veya vermekle kalmaz, aynı zamanda çeşitli zayıf etkileşimleri de kolaylıkla oluşturabilir. İmidazol halkasının bu özel yapısal özellikleri, türevlerinin hidrojen bağları, koordinasyon, iyon-dipol, katyon- π , π - π etkileşimleri, hidrofobik etkiler, van der Waals kuvvetler vb., yoluyla biyolojik sistemlerdeki çeşitli enzimler ve reseptörlere kolayca bağlanması açısından

faydalıdır. Bu yüzden biyoaktivite spektrumları oldukça geniştir (22,23).

a. İmidazopyridinler: Genel Bakış

Bir piridin halkasıyla kaynaşmış imidazolden oluşan imidazopyridin, biyolojik olarak aktif nitrojen içeren önemli bir heterosiklik moleküldür. İmidazopyridin halka sistemi, imidazol ve piridin halkalarının çeşitli halkaları tarafından üretilen ayrı nitrojen atomlarının konumlarına bağlı olarak dört sınıfa ayrılabilir (Şekil II). Çeşitli imidazopyridin türevleri arasında imidazo[1,2-a]piridin doğal ürünler ve farmasötikler alanında en önemli olanıdır. Bu türevler antifungal, antiinflamatuvar, antitümör, antiviral, antibakteriyel, antiprotozoal, antipiretik, analjezik, antiapoptotik, hipnoselektif ve anksiyoselektif aktiviteler gibi geniş bir yelpazede biyolojik aktiviteler gösterirler. Ayrıca β -amiloid oluşum inhibitörleri, Gama Aminobütirik Asit (GABA) ve benzodiazepin reseptör agonistleri ve kardiyotonik ajanlar olarak da hareket ederler. İmidazo[1,2-a]piridin içeren ilaçlar arasında zolpidem (uykusuzluk tedavisinde kullanılır), olprinon (akut kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır), zolimidin (peptik ülser tedavisinde kullanılır), alpidem, nekopidem ve saripidem (üçü de anksiyolitik ajan) piyasada mevcuttur (24).

İmidazo[4,5-b]piridin heterosiklik sistemi pürinin yapısal bir analogudur ve türevleri DNA, RNA ve proteinler gibi büyük biyomoleküllerle *in vivo* olarak kolaylıkla etkileşime girer (25). İmidazo[4,5-b]piridin ve imidazo[4,5-c]piridin çekirdeği içeren bazı bileşiklerin çeşitli aktiviteleri kanıtlanmış olup bazıları klinik deney aşamalarında. Örneğin imidazo[4,5-c]piridin sistemine sahip Bamaluzol, bir antikonvülsandır ancak hiçbir zaman pazara çıkmamıştır (26). Benzer şekilde telcagepant imidazo[4,5-b]piridin kısmına sahip olan bir peptid reseptör antagonistidir. Başlangıçta migren için bir çare olarak klinik denemelerde bulunmuşken 2009 yılında çalışmalara son verilmiştir (27). Tenatoprazol (TU-199) imidazo[4,5-b]piridin halkasına sahip olup mide proton pompa inhibitörü olarak kullanıma sunulmuştur. Bu ilaç ile ilgili halen aktif çalışmalar devam etmektedir (28).

ABD' de kullanılan FDA onaylı ilaçlar analiz edildiğinde, bu küçük moleküllu ajanların %59'unun nitrojen içeren heterosiklik bileşikler olduğu görülmektedir. İmidazol ilk on arasında yer alırken kaynaşmış imidazoller (benzimidazol ve

imidazopirimidin (pürin)) bu tür küçük molekülü ilaçlarda en sık görülen ilk 25 içinde yer alır. Dakarbazin, bendamustin hidroklorür, fludarabin fosfat, nilotinib ve ponatinib gibi bir dizi antikanser ilaç, yapısal bileşenler olarak imidazol ve konjuge imidazol içerir (Şekil III) (29). Antikanser aktivite sergiledikleri düşünülen imidazol ve konjuge imidazol türevleri için birçok hedef arasında tubulin/mikrotübüller (30), kinazlar (31), histon deasetilazların (32) da yer aldığı biyolojik hedef araştırılmış ve tanımlanmıştır.

b. ÇİD'le Savaşta İmidazopiridin Türevleri

Uzun yıllardır imidazopiridin türevlerinin kanser hücreleri üzerindeki bu yöndeki potansiyeli araştırmaların konusu olmuş ancak ÇİD fenotipini doğrudan değerlendiren çok az sayıda çalışmaya ilişkin sonuçlar yayımlanmıştır. Bu amaçla araştırmacılar çoğu kez ilaç dirençli kanser hücre dizileri üzerinde çalışmalar yapmışlar ve birkaç çalışmada ajan etkinlikleri ksenograft modellerde de değerlendirilmiştir. Hücre dizileriyle yapılan çalışmalarda genellikle sentezlenen yeni bileşiklerin etkinliği kanser hücresinin dirençli olduğu ilaca kıyaslanarak belirlenmiştir. Bu amaçla hangi konsantrasyonda sitotoksik etki (IC50) gösterdiği hesaplanmış ayrıca, ABC taşıyıcılarının inhibisyonu ise substratlarının hücre içi birikiminin ölçülmesiyle gösterilmiştir. Bu derlemede sunulan ve araştırmacılar tarafından sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ve hangi hücre dizilerinde çalışıldığı Tablo 1'de okuyucuların dikkatine sunulmuştur.

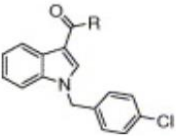
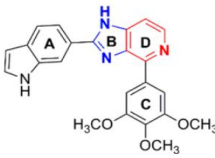

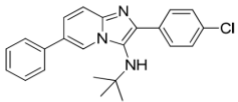
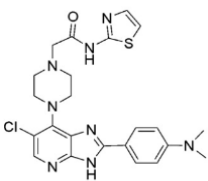
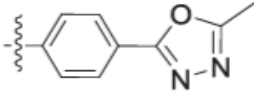
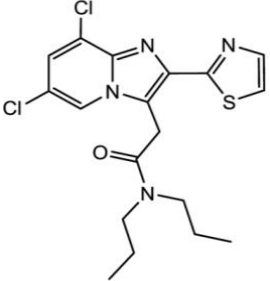
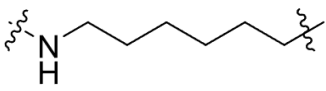
James ve arkadaşları (2006) sentezledikleri 13 bileşiğin etkilerini taksole dirençli lösemi hücre hattı HL60/TX1000 üzerinde denemişlerdir. Araştırmacılar çıkış molekülüne ekledikleri çeşitli yan grupların etkilerini değerlendirdikleri bu çalışmada imidazol halkası ile piridin arasına eklene kimyasal grubun etkinliği azalttığını, ancak konjuge gruba göre etkinliğin dikkate değer şekilde arttığını göstermişlerdir. Bu kapsamda sentezlenen indol-piridoimidazol bileşiği 23 taksol dirençli MES-SA/DX5 ve HL60/TX1000 hücre hatlarında sırasıyla 0,05 ve 0,02 µM konsantrasyonda IC50 değerine sahipken bu oran taksol için her iki hücre hattında da 5 µM olarak bulunmuştur. Ancak ilaç dirençli olmayan MDA435, HL60, P388, DU145 ve MES-SA hücre hatlarında taksol daha etkilidir (33).

Hwang ve arkadaşları da (2015) sentezledikleri bir seri bileşik içinde indol konjuge imidazo[4,5-c]

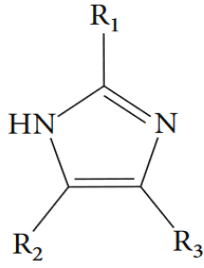
piridin bileşiği 43'ün melanoma ve prostat kanser hücre panelinde taksol direncinin üstesinden gelebileceğini ispatlamışlardır. Bileşik 43'ün A375 ve PC-3 hücreleri için çok güçlü inhibisyon aktivitesi (IC50 değerleri A375 için 3 nM, PC-3 için 8 nM) ve en iyi metabolik stabiliteyi sergilediği belirtilmiştir. Sentezlenen bileşik serisinin aynı zamanda tubulin polimerizasyonu üzerinde çok güçlü bir inhibitör etkiye de sahip olması klinikte kullanılabilecek ajan öncülleri açısından dikkat çekici bir özelliktir (34). Bileşik 43 bu çalışmadan sonra DJ95 olarak adlandırılmış ve prelinik çalışmaları daha detaylı gerçekleştirilmiştir. Benzer hücre dizileriyle ATPaz, koloni oluşumu, hücre göçü, endoteliyal hücre tüp oluşumu *in vitro* olarak belirlendikten sonra *in vivo* deneylere geçilmiş ksenograft model oluşturularak farmakokinetik çalışmaları takiben tolere edilebilir doz belirlenmiştir. DJ95'in *in vivo* sitotoksiteye neden olmadan damarlanmayı engellenmesini gösterilmesi ve kolşisinin bağlanma bölgesine bağlanması eşsiz özelliği olarak belirtilmiştir (35). Bu çalışmalar imidazol halkasına indol konjugasyonunun ABC proteinlerinin inhibisyonunda çok kuvvetli olduğunun gösterilmesi açısından dikkate değerdir.

Chan ve arkadaşları (2007) sentezledikleri CT129202 adlı bileşiğin *in vitro* ve *in vivo* koşullarda etkin bir Aurora kinaz inhibitörü olduğunu belirlemişlerdir. CCT129202 ksenograft modelde kanser hücrelerinin büyümesini durdurmuştur ve araştırmacılar bu bileşiğin gelecekte iyi bir antikanser ajan olacağını önermişlerdir (36). İlerleyen yıllarda bu küçük molekül çeşitli firmalar tarafından Aurora kinaz inhibitörü olarak satışa sunulmuştur. Cheng ve arkadaşları CCT129202'nin diğer kinazları etkilemediğini belirterek bu küçük molekülün etkin bir ABCB1 inhibitörü olabileceğini önermişlerdir. Araştırmacılar bazı ilaç dirençli hücre dizilerinde bu küçük molekülün ABCB1 ve ABCB2'ye bağlı ÇİD'i etkin bir şekilde geri çevirdiğini gösterdikten sonra *ex vivo* ve *in vivo* olarak da bu etkinin var olduğunu ispatlamışlardır. Ayrıca CCT129202'nin ABCB1 ve ABCB2 mRNA ve protein düzeylerini artırmaksızın sadece dirençli hücrelerde doksorubisin birikimini artırarak hücre ölümünde anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir (37).

Tablo I: Sentezlenen imidazopyridin türevleri, test edilen hücre dizileri

Bileşik adı/ Kimyasal formülü	Hücre Dizisi	Referans
23 	MES-SA/DX5 HL60/TX1000 MDA435 HL60 P388 DU145 MES-SA	(33)
43 	A375 PC-3/TxR	(34)
OCH ₃ 	L5178Y	(41)
6a 	HEK 293 Vero	(38)
CCT129202 	- KB V MCF-7/adr HL60/adr A549	(37)
6b 	MDAMB231 MDA435 HL60 MES-S MES-SA/DX5	(39)
TZ6 	A549 HCT-15 BxPC3 A431 MCF-7 A2780 A375 A498 C13* LoVo-OXP LoVo-MDR	(40)
10e 	A549/R	(42)

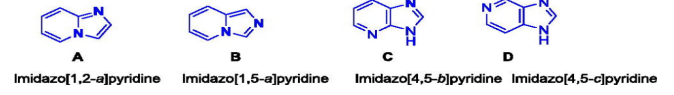
Çalışmalarda kullanılan kanser hücre dizileri: A2780:ovaryum, A375: melanoma, A431: servikal, A498: böbrek, A549/R: Taksol dirençli akciğer, A549: akciğer, BxPC3: pankreas, c13*: sislepatine dirençli ovaryum, DU145: Prostat, HCT-15: kolon, HEK 293: Embriyonik böbrek kanser, HL60/adr: doksorubisin dirençli akut promyelositik lösemi, HL60/TX1000: Taksol dirençli Akut promyelositik lösemi, HL60: Akut promyelositik lösemi, KB-V: vinkristin dirençli oral epidermoid karsinoma, L5178Y: Fare T lenfoma, LoVo-MDR: doksorubisine dirençli kolon, LoVo-OXP: oksaliplatine dirençli kolon, MCF-7/adr: doksorubisin dirençli meme, MES-SA/DX5: Doksorubisine dirençli uterin sarkoma, MES-SA: Uterin sarkoma, P388:Fare lenfoma, PC-3:Prostat, S1-M1-80 mitoksantron dirençli kolon karsinoma, VERO: maymun böbrek epitelyal



Şekil I: İmidazol çekirdeği (21)

Topoizomeraz II katalitik inhibitörleri, zehirlerin ve alkilleyici ajanların sitotoksik etkilerini modüle ederek ÇİD'nin üstesinden gelinmesinde yardımcı olmaktadır. Baviskar ve arkadaşları (2015), doğrudan ABCB1 proteinlerini hedeflemeseler de, 6a adını verdikleri 6-aril-imidazopiridin bileşiğinin topoizomeraz II'yi etkin bir şekilde inhibe ederek etoposide göre daha sitotoksik olduğunu belirlemişlerdir. Bileşik 6a HEK293 hücrelerinde 13 µM konsantrasyonda IC50 etkinliği sergilerken Vero hücrelerinde sitotoksik etki göstermemiştir. Bu özelliği seçici olarak kanser hücrelerini hedeflediğini göstermesi açısından önemlidir. Araştırmacılar ayrıca geliştirdikleri molekülün bakteriyel (DNA giraz) ve leishmanyal topoizomeraz II enzimi inhibisyonu için de faydalı olabileceğini önermişlerdir (38).

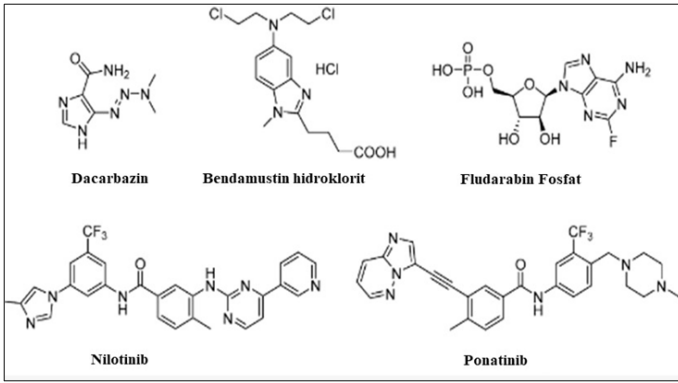
Sajith ve arkadaşları (2015) sentezledikleri 40 adet imidazo[4,5-b] piridin türevinin yapı aktivite ilişkilerini değerlendirmişlerdir. Yapı aktivite çalışmaları esnasında heteroaril analoglarını 2-grubuna yerleştirdikleri zaman daha etkili bir molekül elde ettiklerini görmüşlerdir. Bu yolla sentezlenen bileşik 6b'nin MDAMB231, MDA435, HL60, MES-S MES-SA/DX5 hücreleri için sitotoksik değerleri sırasıyla 0,021, 0,028, 0,07, 0,025 ve 0,08 µM olarak belirlenmiştir. Bu oranlar paklitaksel için 0,457, 0,005, 0,007, 0,008, 5,1 µM'dır. Bileşik 6b üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde paklitaksele göre çok daha etkin gibi görünmektedir (0,0021, 0,457). Ancak daha dikkat çekici bir diğer nokta ise bileşik 6d doksorubisine dirençli uterin sarkoma hücrelerinde 60 kattan daha az konsantrasyonda sitotoksik etki göstermiştir (39).



Şekil II: İmidazol halkası içeren piridin türevleri A: İmidazol[1,2-a]piridin, B: İmidazol[1,5-a]piridin, C: İmidazol[4,5-b]piridin, D: İmidazol[4,5-c]piridin (26)

Montagner ve arkadaşları (2017) mitokondrinin dış zarında bulunan, mitokondriyal redoks üzerine etki ederek çeşitli araçlarla hücre ölümünü uyaran translokator proteini (TSPO) ligandı TZ6'nın Cu (II) ile konjuge edildiğinde oldukça etkili ve seçici yeni bir antikanser ajanı haline dönüşebileceğini raporlamışlardır. Bu amaçla 1 [CuBr₂(TZ6)] adını verdikleri bileşiğin antitümör etkinliğini çıkış molekülü olan TZ6, sisplatin ve oksaliplatine karşı, A549, HCT-15, BxPC3, A375, A431, MCF-7, A2780, ve A498 kanser hücrelerinde karşılaştırmıştır. TZ6 hiçbir hücre hattında ciddi bir sitotoksik etki göstermezken, bileşik 1 µM altı konsantrasyonlarda etki göstermiştir (sırasıyla 1,12, 3,16, 0,33, 2,22, 0,89, 0,21, 0,65, ve 1,16 µM). Dikkat çekici olarak MCF7 hücrelerindeki etkinliği sisplatin ve oksaliplatine karşı sırasıyla 36 ve 16 kat olarak gerçekleşmiştir. Ayrıca bileşik 1'in sisplatine dirençli ovaryum kanseri hücrelerinde 7 kat, oksaliplatin ve doksorubisine dirençli kolon kanseri hücre dizilerinde ise yaklaşık 3 kat düşük konsantrasyonlarda etkili olduğu ancak tümör olmayan hücrelerde sitotoksik etkili olmadığı gösterilmiştir. Araştırmacılar son aşama olarak *in vivo* fare modelinde bileşik 1'in tümör kütlelerini %98 oranında azalttığını belirlemiştir. Bileşik 1'in hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda tümör hücrelerini seçici olarak engellemesi bakır konjugasyonunun ne kadar etkili olduğunu göstermektedir (40).

Bourichi ve arkadaşları (2018) sentezledikleri 9 adet imidazo [4,5-b] piridin derivatifinin ABCB-1 aşırı ifade eden fare T lenfoma hücrelerinde etkinliğini belirlemeye çalışmışlardır. Bir metoksi grubu taşımayan bileşik i en etkili bileşik olup rhodamine 123'ün hücre içi birikimini verapamile göre yaklaşık 5 kat artırmıştır. Metoksi grubu eklenmiş imidazopiridin bileşikleri de antikanser ajan olarak umut vadetmektedir (41).



Şekil III: İmidazol ve konjuge imidazol içeren ilaçlar (29)

Nikotinamid fosforibosiltransferaz (NAMPT) Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD⁺) oluşumunda rol oynayan hız sınırlayıcı enzimdir. NAD⁺, kanser hücrelerinde biyoenerjetik, biyosentetik ve redoks homeostazisinin sürdürülmesi için gereklidir. IDO1 ise oldukça etkili bir immünoşüpresif ajan olarak kanser tedavisinde umut verici bir hedefdir. Wang ve arkadaşları (2023) ilaca dirençli küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi için nikotinamid fosforibosiltransferaz (NAMPT) ve indoleamin 2,3-dioksijenaz 1'i (IDO1) aynı anda inhibe eden bir ajan geliştirmeyi hedeflemişlerdir. Sentezlenen bir dizi molekül için 10e adlı bileşik taksol dirençli A549 hücrelerinde etkin bir şekilde her iki hedefi de inhibe ederek 5.35 µM konsantrasyonda sitotoksik etki sergilemiştir. 10e bileşiğinin epitelyal mezeneşimal geçiş (EMT) sürecini ve lipid metabolizmasını engelleyerek A549/R hücrelerinin migrasyon yeteneklerini azalttığı da gösterilmiştir. Sonrasında A549/R ksenograft fare modelinde 10e'nin önemli bir sitotoksik etki olmadan tümör büyümesini büyük ölçüde inhibe ettiği belirlenmiştir (42). Tüm bu bulgular ikili hedefli moleküllerin terapötik potansiyelini göstermesi açısından dikkate değerdir.

Öte yandan ÇİD pompaları olan ABCB1 ve ABCG2 doğaları gereği hücre içinde moleküler hedefleri olan imidazopiridin türevlerini de substrat olarak kabul edebilir. Lee ve arkadaşları (2013) sentezledikleri bir bileşik olan HS173'ün, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) hücrelerinin, Hep3B hücrelerinin ve SkBr3 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edebildiğini, G2/M basamağında hücre döngüsünü durdurduğunu ve apoptozu uyardığını göstermişlerdir (43,44). Wu ve arkadaşları ise (2023) HS173'ün ABCB1

ve ABCG2'nin bir substratı olduğunu bu yüzden etkinliğinin azaldığını ve bu durumun molekülün klinik kullanımını kısıtlayabilecek bir faktör olduğunu göstermişlerdir (45). Bu bulgular bize ÇİD'nin üstesinden gelmek için geliştirilen ajanların yine ABC taşıyıcıları tarafından hücre dışına taşındığını göstermesi açısından önemlidir. Aslında bu durum bir paradoksa da işaret etmektedir ve araştırmacılar için alınması gereken yolun büyüklüğünü göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç

Tüm tedavi çabalarına rağmen kanser halen dünyada ölümlerin başta gelen sebepleri arasında yer almakta olup gelecekte daha fazla insanı etkileyeceği öngörülmektedir. Çok sayıda ilaç ile kanser tedavisi yapılmaya çalışılmasına rağmen yan etkiler, direnç gelişimi, ilaç etkinliğinin değişimi gibi sebepler yeni antikanser ajanların keşfi için itici bir güç oluşturmaktadır. Bu literatür özetinde gösterilmeye çalışıldığı gibi konjuge imidazol türevleri olan imidazopiridinlerin sentezlenmesi ve antikanser etkinliklerini ÇİD kapsamında değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu derlemede, bu türevler kullanılarak gerçekleştirilen ve sayıları oldukça az olan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar gözden geçirilmiştir. Her ne kadar bu ajanların kanser tedavisi için etkinliklerini henüz kesin olarak belirlenememişse de aralarında umut verici olanları vardır.

Örneğin 2015 yılında rapor edilen bileşik 43 yıllar içerisinde DJ95 adını alarak prelinik aşamaya geçmiştir (34,35). Benzer şekilde 2007 yılında ilk kez aktivite çalışmaları gerçekleştirilen CCT129202 (36) daha sonra Aurora Kinaz inhibitörü olarak satışa sunulmuştur. Diğer ajanların da referans ilaçlara göre yüksek etkinlik sergilediği görülmektedir. Bu şekilde hedefe yönelik tedavi sağlayabilen ajanların klinik sonuçları iyileştireceği açıktır. Derlememizin bu alanda çalışan bilim insanları için yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND

3.0 IGO

2. Li T, Li J, Chen Z, et al. Glioma diagnosis and therapy: Current challenges and nanomaterial-based solutions. *Journal of Controlled Release* 2022;1(352):338–370.
3. Seebacher NA, Stacy AE, Porter GM, Merlot AM. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2019;1138(1):156.
4. Rana A, Alex JM, Chauhan M, Joshi G, Kumar R. A review on pharmacophoric designs of antiproliferative agents. *Med Chem Res* 2015;1:24(3):903–920.
5. Altaher AMH, Adris MA, Aliwaini SH. Imidazo[1,2-a]pyridine Based Compounds: The Hopeful Anti-Cancer Therapy. *Cancer Therapy* 2021;12(4):79–85.
6. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2013;1:65(2):157–170.
7. Komeili-Movahhed T, Fouladdel S, Barzegar E, et al. PI3K/Akt inhibition and down-regulation of BCRP re-sensitize MCF7 breast cancer cell line to mitoxantrone chemotherapy. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18(5):472–477.
8. Zahreddine H, Borden KLB. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front Pharmacol* 2013;14(4):1–8.
9. Housman G, Byler S, Heerboth S, et al. Drug Resistance in Cancer: An Overview. *Cancers (Basel)*. 2014;5:6(3):1769–92.
10. Hanssen KM, Haber M, Fletcher JI. Targeting multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)-expressing cancers: Beyond pharmacological inhibition. *Drug Resistance Updates* 2021;1(59):100795.
11. Assaraf YG, Brozovic A, Gonçalves AC, et al. The multifactorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. *Drug Resistance Updates* 2019;1(46):100645.
12. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(9):3233.
13. Zhitomirsky B, Assaraf YG. Lysosomes as mediators of drug resistance in cancer. *Drug Resistance Updates* 2016;1(24):23–33.
14. Ween MP, Armstrong MA, Oehler MK, Ricciardelli C. The role of ABC transporters in ovarian cancer progression and chemoresistance. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015; 1;96(2):220–256.
15. Fletcher JI, Williams RT, Henderson MJ, Norris MD, Haber M. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resistance Updates* 2016;1(26):1–9.
16. Wang JQ, Yang Y, Cai CY, et al. Multidrug resistance proteins (MRPs): Structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance. *Drug Resistance Updates* 2021;1(54):100743.
17. Li W, Zhang H, Assaraf YG, et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: Molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies. *Drug Resistance Updates* 2016;1(27):14–29.
18. Bakar E, Gülyenli DÖ. Dışa Atım Pompa Sistemleri ve Bu Sistemlerin Kanser Tedavisindeki Etkinlikleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2019;31:3(1):54–69.
19. Tamaki A, Ierano C, Szakacs G, Robey RW, Bates SE. The controversial role of ABC transporters in clinical oncology. Sharom FJ, editor. *Essays in Biochemistry* 2011;7(50):209–232.
20. Yu M, Ocana A, Tannock IF. Reversal of ATP-binding cassette drug transporter activity to modulate chemoresistance: why has it failed to provide clinical benefit? *Cancer Metastasis Rev* 2013;1:32(1):211–227.
21. Verma A, Joshi S, Singh D. Imidazole: Having Versatile Biological Activities. *Journal of Chemistry* 2013;31:2013e329412.
22. Zhang L, Peng XM, Damu GLV, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry. *Medicinal Research Reviews* 2014;34(2):340–437.
23. Aleksandrova EV, Kravchenko AN, Kochergin PM. Properties of haloimidazoles (review). *Chem Heterocycl Comp* 2011;1:47(3):261–89.
24. Bagdi AK, Santra S, Monir K, Hajra A. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines: a decade update. *Chem Commun* 2015;15:51(9):1555–1575.
25. Khatun S, Singh A, Bader GN, Sofi FA. Imidazopyridine, a promising scaffold with potential medicinal applications and structural activity relationship (SAR): recent advances. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2022;26:40(24):14279–14302.
26. Krause M, Foks H, Gobis K. Pharmacological Potential and Synthetic Approaches of Imidazo[4,5-b]pyridine and Imidazo[4,5-c]pyridine Derivatives. *Molecules* 2017;4:22(3):399.
27. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. *The Lancet* 2010;21:376(9741):645–655.
28. Scarpignato C, Hunt RH. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? *Current Opinion in Pharmacology* 2008;1:8(6):677–684.
29. Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J Med Chem* 2014;26:57(24):10257–10274.
30. Morris PG, Fornier MN. Microtubule Active Agents: Beyond the

- Taxane Frontier. *Clinical Cancer Research* 2008;14:14(22):7167-172.
31. Peytam F, Emamgholipour Z, Mousavi A, et al. Imidazopyridine-based kinase inhibitors as potential anticancer agents: A review. *Bioorganic Chemistry* 2023;1:106831.
32. Sharma P, LaRosa C, Antwi J, Govindarajan R, Werbovetz KA. Imidazoles as Potential Anticancer Agents: An Update on Recent Studies. *Molecules* 2021;26(14):4213.
33. James DA, Koya K, Li H, et al. Conjugated indole-imidazole derivatives displaying cytotoxicity against multidrug resistant cancer cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006;1:16(19):5164-5168.
34. Hwang DJ, Wang J, Li W, Miller DD. Structural Optimization of Indole Derivatives Acting at Colchicine Binding Site as Potential Anticancer Agents. *ACS Med Chem Lett* 2015;10:6(9):993-997.
35. Arnst KE, Wang Y, Lei ZN, et al. Colchicine Binding Site Agent DJ95 Overcomes Drug Resistance and Exhibits Antitumor Efficacy. *Mol Pharmacol* 2019;1:96(1):73-89.
36. Chan F, Sun C, Perumal M, et al. Mechanism of action of the Aurora kinase inhibitor CCT129202 and in vivo quantification of biological activity. *Molecular Cancer Therapeutics* 2007;18:6(12):3147-3157.
37. Cheng C, Liu Z Guo, Zhang H, et al. Enhancing Chemosensitivity in ABCB1- and ABCG2-Overexpressing Cells and Cancer Stem-like Cells by An Aurora Kinase Inhibitor CCT129202. *Mol Pharmaceutics* 2012;2:9(7):1971-1982.
38. Baviskar AT, Amrutkar SM, Trivedi N, et al. Switch in Site of Inhibition: A Strategy for Structure-Based Discovery of Human Topoisomerase II α Catalytic Inhibitors. *ACS Med Chem Lett* 2015;9:6(4):481-485.
39. Sajith AM, Abdul Khader KK, Joshi N, et al. Design, synthesis and structure-activity relationship (SAR) studies of imidazo[4,5-b]pyridine derived purine isosteres and their potential as cytotoxic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015;7(89):21-31.
40. Montagner D, Fresch B, Browne K, Gandin V, Erxleben A. A Cu (ii) complex targeting the translocator protein: in vitro and in vivo antitumor potential and mechanistic insights. *Chemical Communications* 2017;53(1):134-137.
41. Bourichi S, Misbahi H, Rodi YK, et al. In Vitro Evaluation of the Multidrug Resistance Reversing Activity of Novel Imidazo[4,5-b]pyridine Derivatives. *Anticancer Research* 2018;1:38(7):3999-4003.
42. Wang K, Ye K, Zhang X, et al. Dual Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT) and Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitors for the Treatment of Drug-Resistant Nonsmall-Cell Lung Cancer. *J Med Chem* 2023;12:66(1):1027-1047.
43. Lee H, Jung KH, Jeong Y, Hong S, Hong SS. HS-173, a novel phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor, has anti-tumor activity through promoting apoptosis and inhibiting angiogenesis. *Cancer Letters* 2013;1:328(1):152-159.
44. Lee H, Kim SJ, Jung KH, et al. A novel imidazopyridine PI3K inhibitor with anticancer activity in non-small cell lung cancer cells. *Oncology Reports* 2013;1:30(2):863-869.
45. Wu CP, Hung CY, Hsieh YJ, et al. ABCB1 and ABCG2 Overexpression Mediates Resistance to the Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor HS-173 in Cancer Cell Lines. *Cells* 2023;12(7):1056.