

## ANGİOGENESİS VE KANSER TEDAVİSİNDE YENİ YAKLAŞIMLAR

### ANGIOGENESIS AND NEW ASPECTS OF CANCER CHEMOTHERAPY

Süreyya ÖLGEN

Işıl BIÇAK

Doğu NEBİOĞLU

University of Ankara, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry,  
06100 Tandoğan, ANKARA-TURKEY

#### ÖZET

*Günümüzde, mevcut ilaçlar ve kombinasyonları ile kanser kemoterapisi yetersiz kalmakta ve birçok kanser türünde tedavi sağlanamamaktadır.*

*Angiogenesis, kanseri önleyici ilaç geliştirme araştırmaları için heyecan ve ümit verici bir alandır. Bu yaklaşım, kanser tedavisinin gelişmesi, yeni hedeflerin ve yaklaşımların çoğalması için yeni bir kapı açmıştır. Bu yeni etkin angiogenesisi önleme yaklaşımları, mevcut ilaçların etkinliğinin artırılması ve toksisitelerinin azaltılması olasılığı sunmaktadır. Özellikle talidomit gibi eski ilaçlar ve angiogenesis kaynaklı tümörleri inhibe eden küçük moleküllü ilaçlar, son yıllarda daha fazla araştırılmaktadır. Buna ilaveten tirozin kinaz inhibitörleri, tümör gelişiminin ve angiogenesis'in önlenmesi için tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde ilgi çekici bir yaklaşım sunmaktadır.*

*Bu derlemede, kanser ile angiogenesis arasındaki ilişki ve angiogenesis'i önleyen yeni ilaçlar tartışılmıştır.*

**Ahahtar Kelimeler:** Angiogenesis, Tirozin Kinaz İnhibitörleri, Talidomit

#### ABSTRACT

*In present, the chemotherapy of cancer with available drugs and drug combinations are inefficient and there are no efficient therapy for many type of cancer.*

*Angiogenesis is an exiting and promising area of anti-cancer drug research. This concept has opened the door to a multitude of new approaches and targets for developing anti-cancer therapies. The potential new anti-angio genetic therapies offer the possibility for improved efficacy of available drugs and reduced toxicity. In particular, old drugs such as talidomit and small molecule inhibitors of tumor-promoted angiogenesis are more investigated recently. In addition, thyrosine kinase inhibitors offer an attractive approach to the development of small molecule therapies for inhibiting tumor poliferation and angiogenesis.*

*The relationship between cancer and angiogenesis and the new drugs for inhibition of angiogenesis were discussed within this review.*

**Key Words:** Angiogenesis, Thyrosine Kinase Inhibitors, Thalidomide

## GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile karakterize edilen, sonucu bazı türler için maalesef ölüme biten ve bu nedenle de tedavisi için en çok araştırma yapılan ve çok çeşitli yöntemler denenilen bir hastalıktır (1).

Kanser tedavisinde uygulanan yöntemler başlıca 3 ana başlık altında toplanabilir (2):

- 1) Cerrahi Girişim
- 2) İlaçla Tedavi ( Kemoterapi )
- 3) Işınla Tedavi

Neoplastik hücreler, önce cerrahi olarak veya radyasyon tedavisi ile azaltılır veya gelişimi yavaşlatılır. Bunu kemoterapi, immunoterapi veya bu tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması takip eder. Kanser kemoterapisinde amaçlanan, kullanılan ilaçlarla tümörün büyümesini engelleyecek ve farklı odaklarda yeniden gelişmesini ve hatta tümüyle ortadan kaldırılmasını sağlayacak sitotoksik etki sağlamaktır (3).

Gelişmiş ülke insanların da en önemli sağlık sorunlarının başında kanser ve kanserin tedavisi gelmektedir. Örneğin, Amerikan halkının yaklaşık % 25'inin yaşamları boyunca bir kez herhangi bir kanser tanısıyla karşılaşacakları düşünülmektedir. Dünyada her yıl bir milyon yeni kanser hastası teşhis edilmektedir. Bu hastaların % 25'ten azı tek başına cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Geriye kalan hastaların büyük bir bölümüne hastalığın herhangi bir evresinde kemoterapi uygulanmaktadır (4). Günümüzde kanser hastalarının belli bir bölümünde kanserin tipine de bağlı olmak üzere kemoterapi ile tam tedavi veya uzun bir iyileşme dönemi (remisyon) sağlanabilmektedir. Günümüzde, tek başına cerrahi veya radyasyonla tedavi başarısı % 20 iken, kemoterapi ile tedavi başarısı % 75'lere kadar çıkmıştır (Tablo 1). Ancak bütün bu gelişmelere karşın, kardiyovasküler sisteme ait hastalıklardan sonra kanser, hala ölümlerin en sık ikinci nedenidir (5).

**Tablo 1.** Dünyada en sık görülen ölümcül hastalıkların % ölüm sıralaması

| Ölüm Nedeni                 | %    |
|-----------------------------|------|
| Koroner Kalp Hastalıkları   | 25.9 |
| Kanser                      | 20.6 |
| Serebravasküler Hastalıklar | 13.7 |
| Pnömoni                     | 8.0  |
| Kronik bronşit              | 4.1  |
| Kazalar                     | 3.8  |

### Kemoterapotiklerin Etki Mekanizmaları

Hem normal hücreler hem de tümör hücreleri çeşitli evrelerden geçerek gelişirler. Sadece çoğalmakta olan hücrelere etkili olan kemoterapötik ilaçlara; *döngüye spesifik İlaçlar* denir. Döngüye spesifik olmayan ilaçlar, çoğalmakta olan hücrelere daha etkili olmalarına karşın büyüme hızı düşük olan tümörlerin tedavisinde etkilidirler. Kanser tedavisinde yararlanılan ilaçlar daha farklı mekanizmalarla da etki göstermektedirler. Bu ilaçların başlıcaları şöyle sıralanabilir (6, 7).

- a-) Pürin ve pirimidin nükleotid prekürsörlerinin sentezini engelleyerek ya da DNA ve RNA sentezinde bunların yerlerini alarak etki gösteren ilaçlar
- b-) DNA fonksiyonlarını bozarak etki gösteren ilaçlar
- c-) Hücre yapısındaki nükleofilik gruplara kovalent bağlarla bağlanarak etki gösteren ilaçlar
- d-) Mikrotübüllerin polimerize ve depolimerize şekilleri arasındaki dengeyi bozarak etki gösteren ilaçlar.
- e-) Hormon uyarısı ile sitoplazmik reseptörlere bağlanıp gelişme ve büyüme hızını yavaşlatarak etki gösteren ilaçlar.

Farklı etki mekanizmalarına sahip kanser ilaçları Tablo 2'de görüldüğü gibi altı grupta toplanabilir.

Tablo 2. Kanser İlaçlarının Sınıflandırılması

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><b>Antimetabolitler</b></p> <p>Sitarabin<br/>Fludarabin<br/>5-flourourasil<br/>6-merkaptopürin<br/>Metotraksat<br/>6-Tiyoguanin</p> | <p><b>Antibiyotikler</b></p> <p>Bleomisin<br/>Daktinomisin<br/>Daunorobisin<br/>Doksorubisin<br/>İdaurubisin<br/>Plikamisin</p>      | <p><b>Alkileyici ilaçlar</b></p> <p>Korbustin ve Lomustin<br/>Siklofosamid ve<br/>Mekloreタミン<br/>Streptozotosin</p>            |
| <p><b>Mikrotübül İnhibitörleri</b></p> <p>Novelbin<br/>Paklitaksel (Taksol)<br/>Vinblastin</p>   | <p><b>Steroid Hormonlar ve Antagonistleri</b></p> <p>Amino glutetimidler<br/>Estrojenler<br/>Flutamid<br/>Prednizon<br/>Löprolid</p> | <p><b>Diğerleri</b></p> <p>Asparaginaz<br/>Sisplatin ve Kaboplaün<br/>Estopozid<br/>İnterferonlar<br/>Radyoaktif İzotoplar</p> |

Genel olarak bütün bu ilaçların sadece malin hücreleri etkilemesi amaçlanır. Ancak pratikte ilaçlar kanser hücrelerine seçici etki göstermemekte ve proliferen olan tüm normal ve anormal hücreleri ise etkilemektedir (6).

### **İlaçların Kombine Kullanılışları**

Diğer bazı hastalıkların tedavisinde olduğu gibi kanser tedavisinde de, iki ve daha fazla ilaç kombinasyonları kullanılmaktadır. İlaç kombinasyonlarının kullanım nedeni, tek bir ilaçla tedavide etkin bir sonuç alınamamasıdır. Kanserli hastalarda toksik etkileri farklı olan sitotoksik ilaçlar ve etkilerini farklı bölgelerde ve farklı mekanizmalarla gösteren ilaçlar, daha güçlü etki göstermelerini sağlamak amacıyla kombinasyon şeklinde kullanılmaktadırlar. Böylece ilaçların artırılmış ve güçlendirilmiş sitotoksik etkileri tümörün kontrol altına alınmasını kolaylaştırırken, diğer taraftan da herbiri daha düşük dozda kullanılarak hastaya olan toksik etkilerin de en aza indirgenmesi sağlanmaktadır. Örneğin kemik iliği baskılanması gibi toksik etkileri nedeni ile sınırlı olarak kullanılabilen ilaçlar, birlikte kullanıldıklarında daha düşük dozlarla istenilen etki sağlanabildiğinden, daha güvenli olarak kullanılabilir (7). Ayrıca kombine ilaç kullanımının hastanın tolere edebileceği toksisite ile mümkün olan en fazla malign sayıda hücrenin ortadan kaldırılmasını sağlamak; çok sayıda ve farklı yapıya sahip tümörlere etki edebilmek ve ilaçlara direnç kazanan hücrelerin gelişimini durdurmak veya yavaşlatmak gibi avantajları vardır.

Tümör seçici ilaçların geliştirilmesinde, genetik kodlama ile geliştirilen bazı mikroorganizmaların tümöre hücum ederek onu ortadan kaldırması ve buna benzer değişik mekanizmalar örnek verilebilir. Bütün bunlara rağmen kombinasyon tedavisinin başarısız olduğu kanser türleri de vardır (2).

### **Mevcut Yöntemlere Rağmen Neden Yeni Yöntemler Aranıyor?**

#### **a-) Mevcut yöntemlerin Eksikliği**

Mevcut ilaçlar ve kombinasyonları ile birçok kanser türünde tedavi ya hiç sağlanamamakta, yada yetersiz kalmaktadır. Sonuçta bu türlerde ölüm oranı oldukça yüksektir (7, 8)

#### **b-) Kullanımda olan ilaçların önemli yan-etki ve diğer dezavantajları giderilememiştir (2, 8)**

#### **c-) Yeni olguların ve etki mekanizmalarının saptanması ile doğrudan ve daha etkin tedavi uygulamaları umut verici olacaktır.**

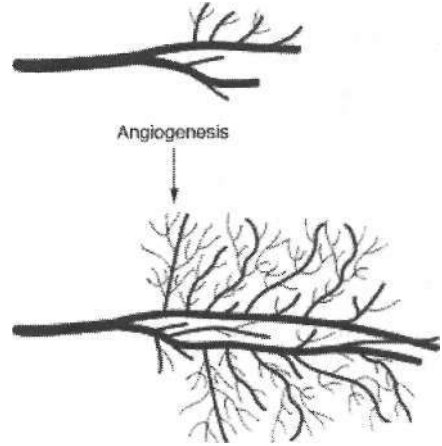
Bu anlamda ilginç örneklerden birisi de angiogenesis ve anti-angiogenetik ilaçlardır (9).

Genellikle tümörlerin büyüme hızı erken dönemde yüksektir. Ancak büyümeye devam ettikçe beslenmesini ve oksijen ihtiyacını karşılayacak olan damarsal yapılar aynı hızla gelişmediğinden tümörün büyüme hızı giderek yavaşlar. Bu şekilde malign tümörlerin hem

büyüme hızını ve hem de varlıklarını sürdürmelerini sağlayan damarların oluşumunun önlenmesi ve hatta ortadan kaldırılması, son zamanlarda kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak anjiogenesis'i ve anti-angiogenik ilaçların geliştirilmesini gündeme getirmiştir (9).

Angiogenesis nedir?

Vücutta yeni kan damarları ağı oluşumuna *angiogenesis* denir. Son yıllarda kanser araştırmaları, kanserin yayılması için kritik önem taşıyan yeni kan damarları ağı oluşumu (angiogenesis) (Şekil 1) üzerinde yoğunlaşmaktadır (10, 11).

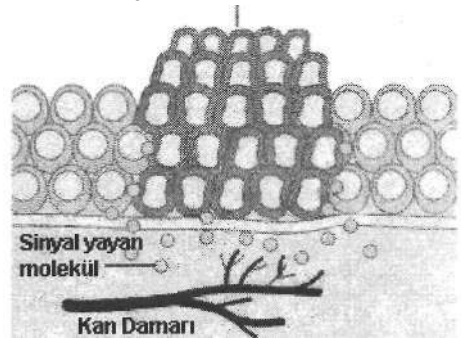


Şekil 1: Kan damarları ağı oluşumu (angiogenesis)

Tümör Angiogenesis 'i Nedir? Küçük bir yerel tümör

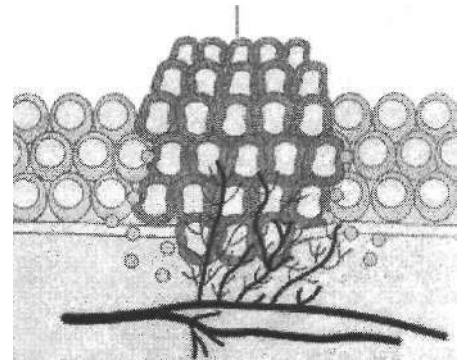
Tümör angiogenesis'i kanser oluşumunun içine girerek, oksijen ve besin sağlayan ve atıkları uzaklaştıran yeni kan damarları ağının yaşam döngüsüdür.

Tümör angiogenesis'i, kanserli hücrelerin kendilerini çevreleyen normal dokuya sinyaller yayan moleküller salgılaması ile başlar. Bu sinyaller, çevre dokularda yeni kan damarları ağının oluşmasını sağlayacak proteinlerin sentezlenmesine neden olmaktadır (12, 13).



Angiogenesis

Tümör büyüyüp genişleyebilir



Metastaz Angiogenesis'e İhtiyaç Duyar mı?

Kanser, metastaz ile kan damarları ve lenfatik sisteme nüfuz etme yeteneğine bağlı olarak yayılır. Metastaz olayının angiogenesis (Şekil 2) ile kolaylaştığı yapılan araştırmalarla saptanmıştır (10, 11).

Şekil 2: Metastaz'ın angiogenesis ile oluşumu

### Çocuklarda oluşan doğal angiogenesis

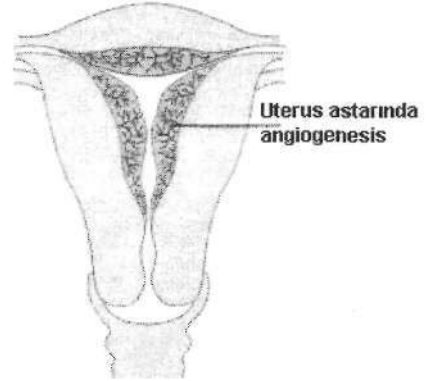
Angiogenesis, tümörler üzerindeki etkisine ek olarak, insan vücudunda (özel durumlarda) gelişme ve büyüme amaçlı olarak da oluşur. Örneğin, anne rahmindeki çocuğun gelişimi için, insan vücudunda bulunan, atardamar, damar ve kılcal damarları oluşturan geniş bir sistemin oluşması gerekir (Şekil 3). *Vasculogenesis* denilen bu oluşum ana kan damarlarını oluşturan, vasküler kan hücrelerinin birincil ağını oluşturur (14). Daha sonra angiogenesis, bu sistemi daha küçük damarlar ve kılcal damarları oluşturacak şekilde yeniden şekillendirir.



Şekil 3: Anne rahminde angiogenesis

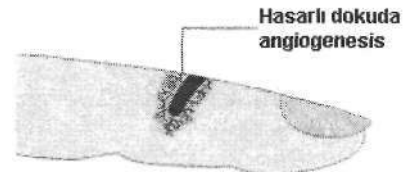
### Normal Yetişkinlerde Angiogenesis

Yeni kan damarlarının doğal oluşumu nadiren erişkin insanlar için de geçerlidir. Kadınlarda menstrual döngü esnasında uterus astarında yeni kan damarları oluşur (Şekil 4). Ayrıca yaralanmalar gibi durumlarda da angiogenesis ile karşılaşılmaktadır (Şekil 4) (15).

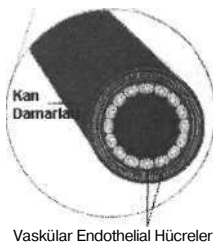
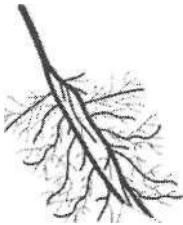


### Angiogenesis ve Vasküler Kan Damarı Hücreleri

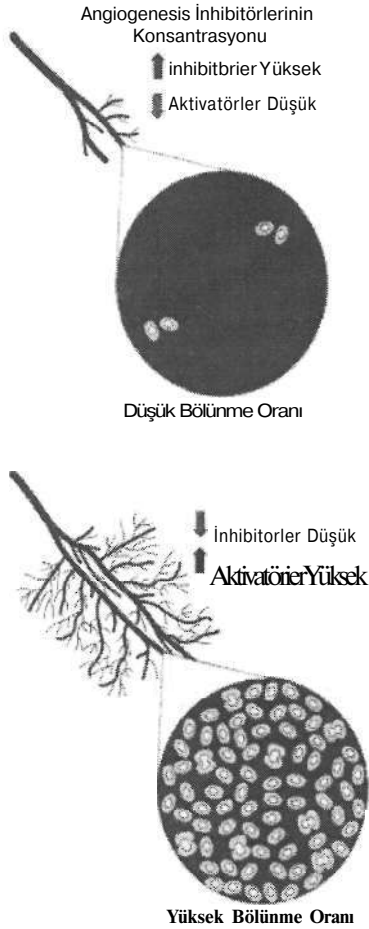
Kan damarları *vasküler endotelial hücreler* ile kaplıdır (Şekil 5). Bu hücreler nadiren, ortalama 3 yılda bir bölünürler (Şekil 6). Bu esnada angiogenesis, bu hücreleri bölünmeleri için uyarır (16, 17).



Şekil 4: Uterus kaslarında ve damarlarda angiogenesis



Şekil 5: Vasküler endotelial hücreler



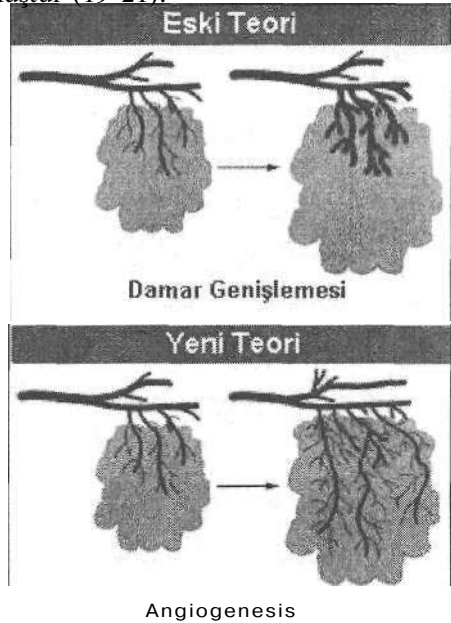
Şekil 6: Vasküler endotelial hücre bölünmesi

### Angiogenesis ve Düzenleyici Proteinler

Angiogenesis, aktivatör ve inhibitör moleküller tarafından düzenlenir. Normalde inhibitörler büyümenin engellenmesi yönünde etkindirler. Yeni kan damarlarının oluşması gerektiğinde, angiogenesis aktivatörlerinin sayısı artarken, inhibitörlerin sayısı azalır. Bu olay büyümeyi ve vasküler endotelial hücrelerin bölünmesini hızlandırır ve böylece yeni kan damarları oluşur (16, 18).

### Angiogenesis ve Kanser

1960'lı yıllardan önce, kanser araştırmacıları tümörün mevcut kan damarlarının genişlemesi sonucu beslendiğini düşünüyorlardı (Şekil 7). Ancak sonraki bulgular tümörün angiogenesis sonucu genişleyen kan damarlar ağı sayesinde beslendiğini ortaya koymuştur (19-21).

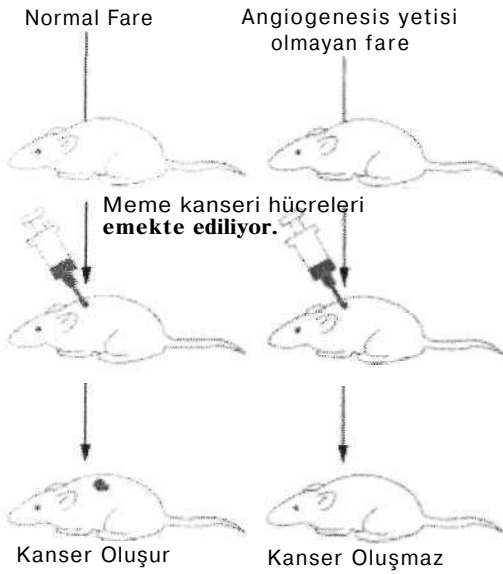


Şekil 7: Tümörün beslenmesi teorileri

### Angiogenesis ve Kanser (Angiogenesis Yetisi Olmayan Fare)

Angiogenesis'in tümörlerin büyümesi ile ilgili olduğu konusunda bir destek de fareler ile yapılan genetik çalışmalarla açıklanmıştır (Şekil 8). Bilim adamları, yakın zamanda Id1 ve Id3 adlı iki geni eksik olan fareler yarattılar ve bu genlerin eksikliğinin angiogenesis'i engellediğini saptadılar.

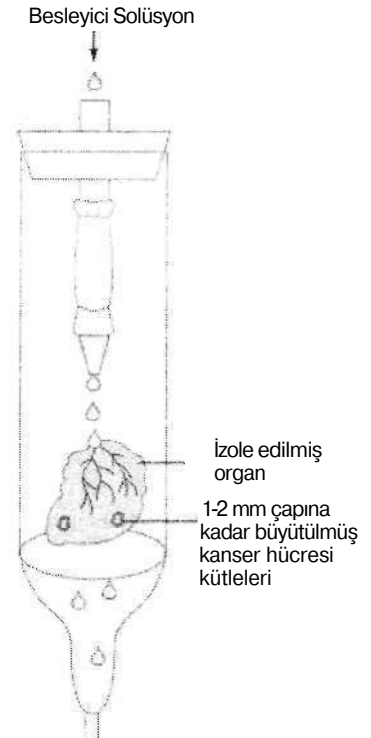
Angiogenesis yetisi eksik farelere meme kanseri hücreleri enjekte edildiği zaman, tümör hücrelerinin büyümelerini kısa bir süre devam ettirebildiklerini, ancak bir kaç hafta içinde büyümenin tamamen gerilediğini ve kanser belirtilerinin ortadan kalktığını gösterdiler.



**Şekil 8:** Angiogenesis'in tümör büyümesinde rolü

### Angiogenesis Olmadan Tümör Büyümesi Olabilir mi?

Araştırmacılar, deney hayvanlarından alınan kanserli hücreleri, normal bir hayvandan alınan ve cam bir kaptta 1-2 hafta kadar canlı tutulabilen bir organa aktardıklarında, kanserli hücre kütlelerinin 1-2 mm çapa kadar büyüdüklerini ve büyümelerinin bundan sonra durduğunu gözlemişlerdir (Şekil 9). Bu deney sonucunda Angiogenesis olmadan kanserin büyümesinin durduğu saptanmıştır (11, 12).



**Şekil 9:** Angiogenesis'in kanser hücresi büyümesinde rolü

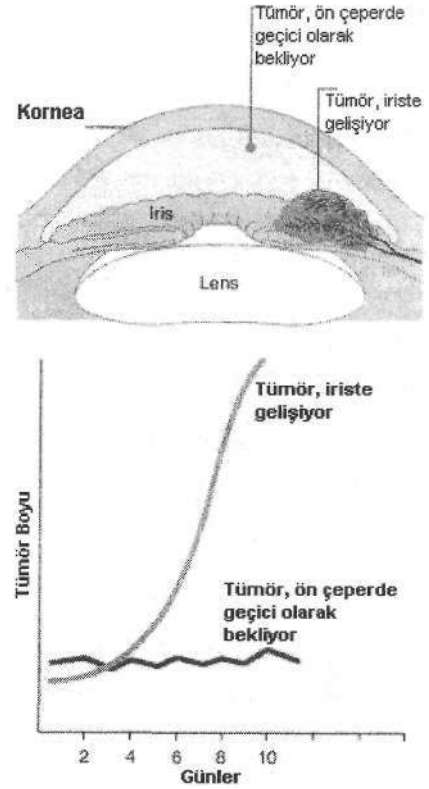
Diğer taraftan, normal farelere kanserli meme hücrelerin enjekte edilmesi durumunda bir kaç hafta içinde farelerin öldüğü gözlemlenildi (22).

Ancak bu angiogenesis yetisi eksik farelere, akciğer kanserli hücreler enjekte edilmesi durumunda sonuç biraz daha farklı olmuştur. Kanserli hücrelerin normal bir faredeki kanserli hücelere göre daha yavaş geliştiği ve başka dokulara yayılmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak mutant farenin, normal fareye oranla daha uzun süre yaşayabildiği ortaya konmuştur (23).



### Angiogenesis Tümör Büyümesini Hızlandırır mı?

Bu konuda yapılan bir diğer çalışmada araştırmacılar kanser olgusunun angiogenesis ile birlikte ilerleyip ilerlemediğini araştırmışlar ve kanser gelişimini aynı organın iki farklı bölgesinde incelemeye başlamışlardır. İncelemeye alınan bu iki bölge gözde yer almaktadır ve inceleme sonucunda her iki bölgeye de enjekte edilen kanserli hücrelerin 1 -2 mm kadar geliştikten sonra, yakınındaki kan damarları olmayan bölgede bu gelişmenin durduğu, buna karşılık angiogenesis'in olduğu kısımda gelişmenin 2 mm'nin çok ötesine gittiği gözlemlenmiştir (Şekil 10) ve tümör gelişiminin angiogenesisle devam ettiğini saptanmıştır (24).

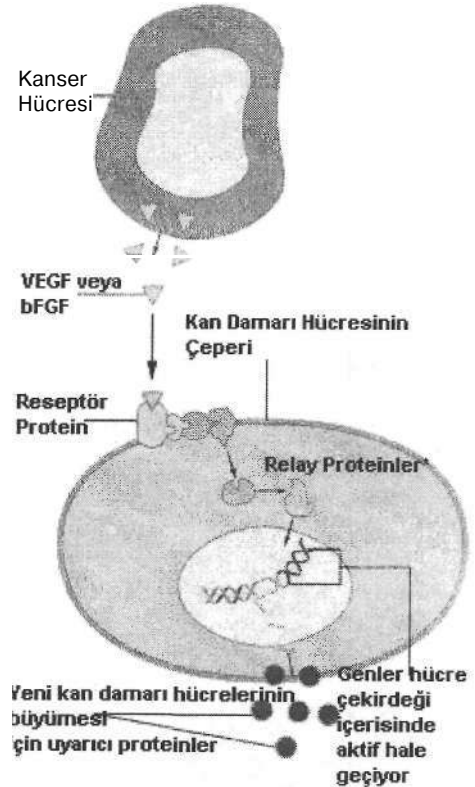


Şekil 10: Angiogenesis ve tümör gelişimi

### Angiogenesis Aktivatörleri

Kanser hücreleri angiogenesis prosesini başlatmak için yeni moleküller oluştururlar.

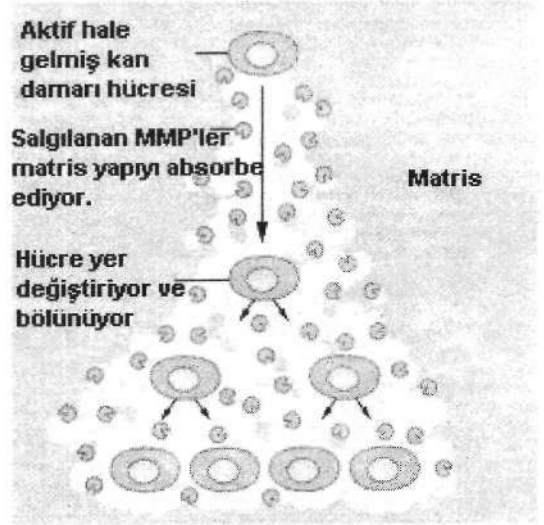
Araştırmalar sonucunda bir düzineden fazla protein, angiogenik olarak tanımlanmıştır. Bu proteinler sinayaller yayarak angiogenesis'i başlatırlar. Bu moleküller arasında iki tanesi, tümör yaşamı için özellikle önem taşır. Bunlar, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ve basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)'dür (Şekil 11). Bu iki molekül çok çeşitli kanser hücreleri tarafından ve bazen de normal hücreler tarafından oluşturulurlar (25-29).



Şekil 11: Angiogenesis aktivatörleri

### Angiogenesis Sinyal Akımı ve İnhibitörler

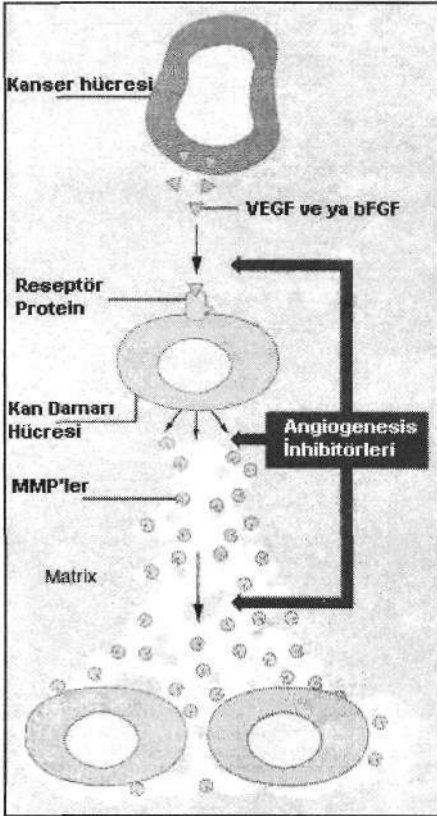
Birinci grup angiogenesis inhibitörleri, halen klinik testlerle angiogenesis'in oluşumuna sebep olan sinyalleri maskeleyen konusunda incelenmektedir. Bu kategori içinde yer alan anti-VEGF antikoru, VEGF alıcılarını bloke etmektedir (Şekil 12). Doğal olarak oluşan bir diğer ajan olan interferon- $\alpha$ , bFGF ve VEGF'nin Üretimini engeller ki, bunlar angiogenesis sinyallerinin başlangıç büyüme faktörleridir (30, 31).



Şekil 12: Angiogenesis sinyal akımı

### Kan Damarı Hücrelerinin Aktivasyonu

VEGF ve ya bFGF tarafından endotelial hücrelerin harekete geçirilmesi, yeni kan damarlarının oluşumunu sağlayacak bir dizi işlemi başlatmaktadır. Harekete geçen endotelial



hücreler ilk önce *Matrix Metallo Proteinases (MMP)* (çinko endopeptidazların bir üyesi olan enzimler) yapısını oluşturur ki, bu degradatif enzimlerin özel bir sınıfını oluşturmaktadır. Bu enzimler daha sonra çevre doku içinde serbest kalırlar. MMP'ler kan damarı hücrelerinin dışındaki yapıyı (bu yapı hücreler arasındaki protein ve polisakkarid'lerden oluşan bir yapıdır) bozarlar (Şekil 13). Bu bozulma endotelial hücrelerin göç etmesinin izni gibidir. Endotelial hücreler kendilerini çevreleyen dokuya göç etmeye başladıkları anda bölünmeye de başlarlar. Çok geçmeden bu başıboş endotelial hücreler içi boş tüpler şeklinde organize olmaya başlarlar ve yavaş yavaş yeni kan damarları ağını oluştururlar (32, 33).

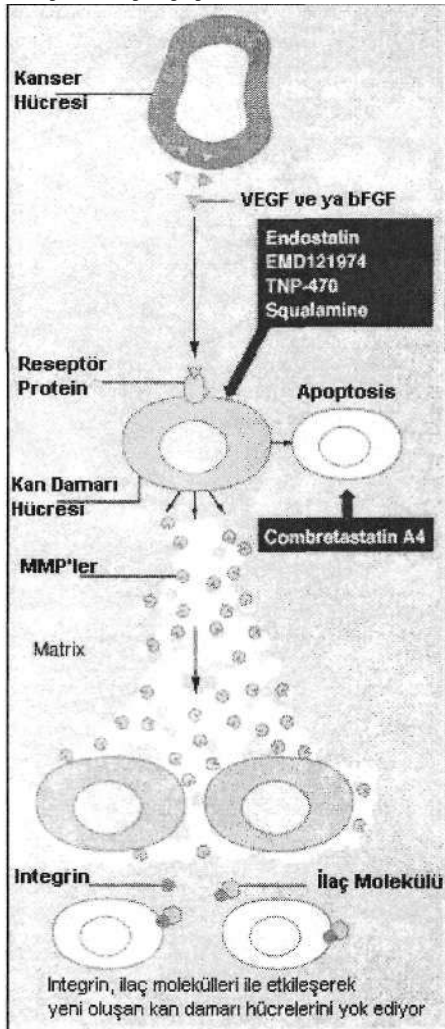
Şekil 13: Angiogenesis inhibitörleri

## Angiogenesis ve İlaç Geliştirme Çalışmaları

İlaç geliştirme çalışmaları açısından angiogenesis, farklı mekanizmaları ile etkili ve tedavi açısından oldukça farklı ilaç gruplarının geliştirme olasılıklarını gündeme getirmiştir. Angiogenesis'i önlemeye yönelik olarak geliştirilmeye çalışılan ve üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç grupları arasında yer alan anti-kanserojenler ve anti-romatoid bileşikler hakkındaki bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

### Kanser Tedavisinde Angiogenesis İnhibitörleri

Bir çok tümör VEGF and bFGF gibi angiogenik moleküller oluşturmakla birlikte, bunların varlığı kan damarlarının oluşması için yeterli değildir. Angiogenesis'i başlatan bu aktivatör enzimlerin yanında, kan damarlarını büyütmelerini engelleyen ve doğal kaynaklardan geliştirilmiş çeşitli angiogenesis inhibitörleri de bulunmuştur (Şekil 14). Hemen hemen bir



düzine kadar doğal angiogenesis inhibitörü vardır (34, 35). Bu grup içinden *angiostatin* (~85 kDa plasminojen zinciri içeren proteolitik bir fragman) (36-38), *endostatin* (kollajen'in 20 kDa C-terminal fragmanı) (39-41) ve *thrombospondin* (insan plateletlerinde bulunan heparin bağlayıcı yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein) (42) tedavi açısından en önemli bileşiklerdir. Uzun yıllardır bilindiği gibi kanser, birincil tümörün diğer organ veya dokulara yayılması ile oluşmaktadır ki bunlar gerektiğinde yıllarca faaliyet göstermeden kalabilen küçük tümör kütleleridir. Bu hareketsiz kalma durumu angiogenesis'in o dokuda oluşmaması şeklinde gözlemlenmektedir (11) veya angiostatin, birincil tümörün kan dolaşımı ile yayılarak diğer dokularda oluşturduğu angiogenesis'i yavaşlatmakta veya durdurmaktadır (37).

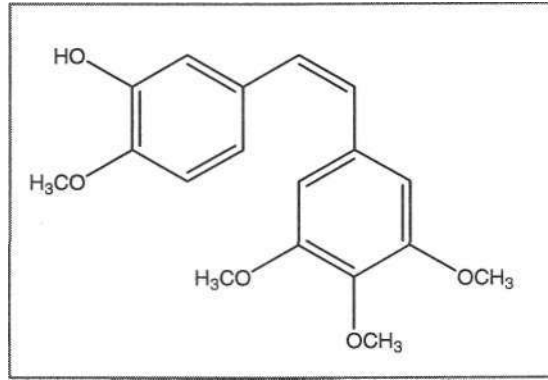
Araştırmacıların merak ettiği konu, angiogenesis'in inhibe edilmesi durumunda, insanda kanser hücrelerinin yayılmasının yavaşlatılabilir veya durdurulabilir olup olmadığıdır (43).

Şekil 14: Angiogenesis'i direkt etkileyen ilaçlar (kombrestatin A4 ve endostatin)

Bu soruyu cevaplamak için, hemen hemen iki düzine kadar angiogenesis inhibitörü ilaç, kanser hastaları üzerinde denenmektedir. Bu inhibitörler, farmakolojik etkilerine bağlı olarak bir kaç kategoriye ayrılmaktadır. Bazıları endotelial hücelere direkt etki ederken bazıları, angiogenesis sinyallerini maskeleymektedir (44).

### Angiogenesis'i Direkt Engelleyen İlaçlar

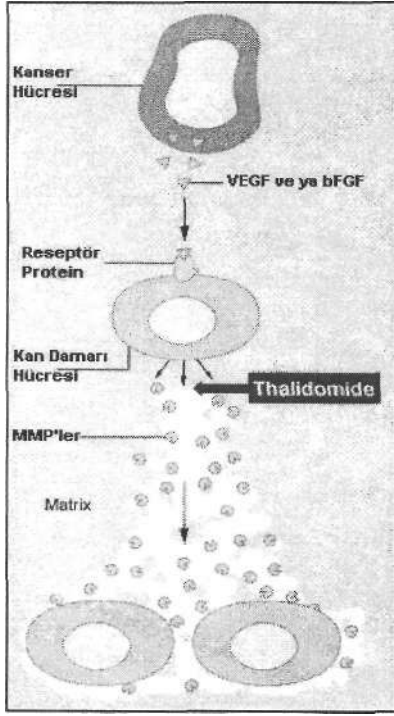
Kanser hastalarında test edilen angiogenesis inhibitörlerinin ilk sınıfını, endotelial hücelerin büyümelerini engelleyen yapıdaki moleküller oluşturmaktadır. Bu sınıftan değerlendirilmeye alınan ve doğal bir bileşik olan endostatin, hayvanlarda tümör oluşumunu engellemektedir (Şekil 14) (45). Bir diğer bileşik *kombretastatin A4* (Formül 1), büyüyen endotelial hücelerin kendilerini yok etmesine (apoptosis) sebep olmaktadır (Şekil 14) (46).



**Formül 1:** Kombrestatin A4

Üçüncü grup angiogenesis inhibitörleri ise, direkt olarak büyüyen kan damarları hüceleri tarafından üretilen MMP'lere etki etmektedirler (47-49). Çünkü kan damarlarının dışındaki matrix metalloproteinlerin, kendini çevreleyen dokuya göç etmeden ve yeni kan damarları oluşturmadan engellenmesi gerekmektedir. İnhibitor ilaçlar MMP'leri hedef almaktadır ve böylece angiogenesis engellenmektedir.

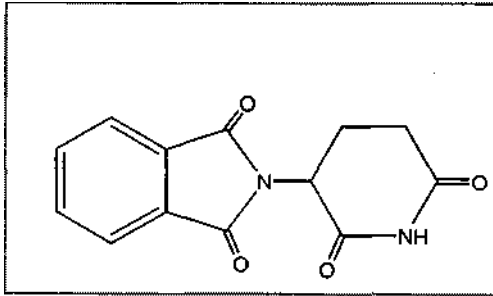
MMP'lerin aktivitesini engelleyen çeşitli sentetik ve doğal moleküllerin, angiogenesis'i inhibe ederek, kanser hastalarının yaşam süresini uzatma konusundaki etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalar da yoğun olarak devam etmektedir (50).



### Eski İlaçların Yeni Kullanımı

Bu konuda yapılan çalışmalardaki bir diğer ilginç örnek *thalidomid*'dir (Formül 2). 1950'lerde lepra tedavisinde oldukça yaygın kullanılmakta iken daha sonra hamile kadınlarda kullanılması durumunda sakat doğumlara yol açması kullanımının yasaklanmasına neden olmuştur (2). Bu ilaç hamile kadınların kullanımına uygun olmamakla birlikte, endotelial hücrelerin yeni kan damarları oluşturmasını (*angiogenesis*) engellemesi (Şekil 15) hamile olmayan kanser hastaları için uygun bir ilaç olarak yeniden kullanımını gündeme getirmiştir (51-54). Klinik çalışmalar *thalidomidin*, kaposi sarkoma, göğüs kanseri, prostat kanseri ve beyin tümörlerinde, anti-angiogenik etkisi nedeniyle, tedavi açısından etkili bir ilaç olabileceğini ortaya koymuştur.

Şekil 15: Talidomit ve angiogenesis



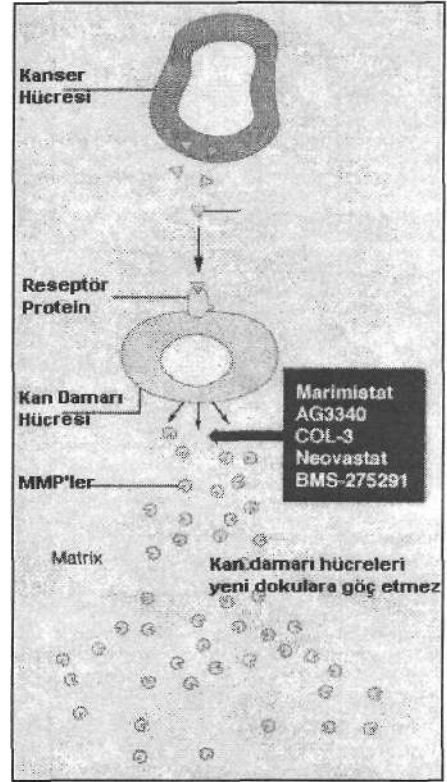
Formül 2 : Talidomit

### Angiogenesis Sinyal Akışına Etki Eden İlaçlar

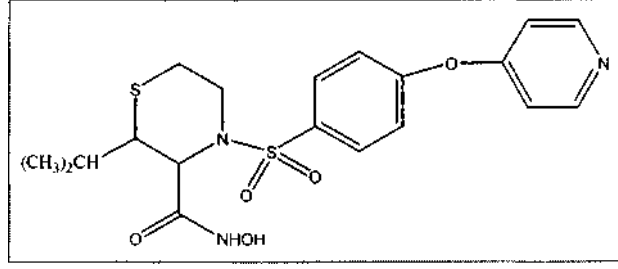
İkinci grup angiogenesis inhibitörlerinin, halen insanlar üzerinden yapılan klinik testlerle angiogenesis oluşumuna sebep olan sinyalleri maskeledikleri

belirlenmiştir. Bu kategori içindeki bileşikler anti-VEGF antikorları, VEGF alıcılarını

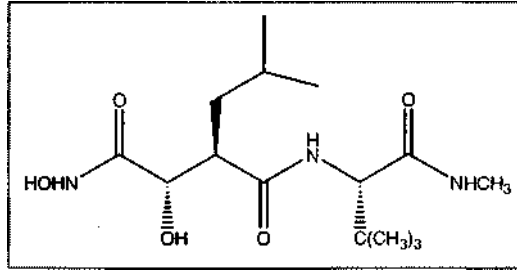
büyüme faktörüne karşı bloke etmektedir. Doğal olarak oluşan bir diğer ajan interferon-alpha ise, bFGF ve VEGF'nin üretimini engellenmektedir ki, bunlar angiogenesis sinyallerinin başlangıç büyüme faktörleridir (44, 55, 56). Ayrıca, endotelial hücrelerin alıcıları üzerinde etkili olan bir kaç sentetik bileşik de hastalar üzerinde denenmektedir. Bu gruptaki bileşiklerden aktivite açısından en ümit verici olanları, *AG-3340* (Formül 3) ve *marimistat*'dır (Formül 4) (Şekil 16).



Şekil 16: AG3340, marimistat ve angiogenesis



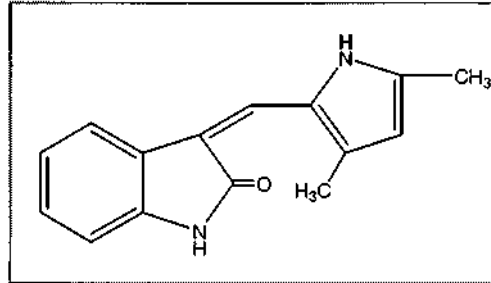
Formül 3: AG-3340



Formül 4: Marimistat

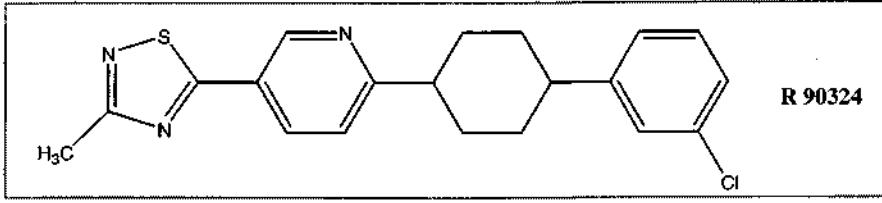
### Angiogenesis İnhibitörü Olarak Tasarlanan Yeni Bileşikler

Tirozin kinaz inhibitörleri küçük moleküllü bileşikler arasında angiogenesis'i önlemede son yıllarda oldukça önem kazanan bir gruptur (57). *SU 5416* kodlu bileşik (Formül 5) VEGF RTK'ı seçimli olarak inhibe ederek, anti-angiogenik etki göstermiş ve kanser tedavisinde etkili olan en güçlü bileşikler arsında yer almıştır (58, 59).



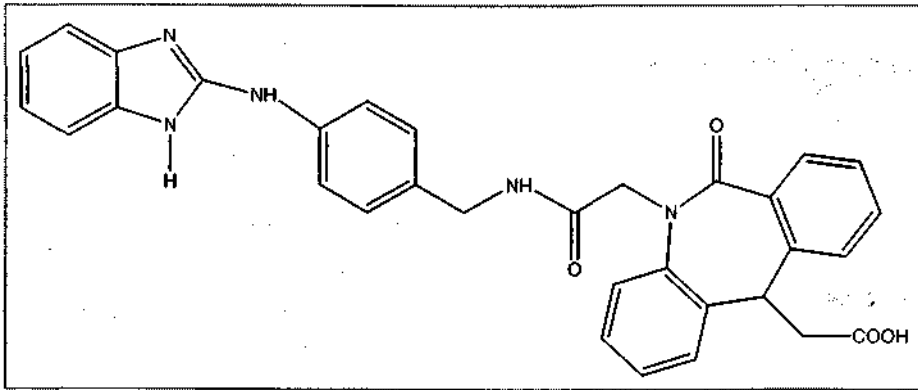
Formül 5: SU5416

Başka bir çalışmada thiadiazol piridazin yapısında yeni bir seri bileşik sentezlenmiş ve bunların anti-angiogenik aktivitelerinin değerlendirilmesi sonucunda, in-vitro ve in-vivo olarak etkili potent bileşikler oldukları saptanmıştır (60). Bu gruptan en yüksek aktiviteyi gösteren *R 90324* kodlu bileşik (Formül 6), tümör büyümesini nanomolar konsantrasyonda ( $IC_{50}$ : 0.6 nm) önleyen önemli bir anti-angiogenik bileşiktir.

**Formül 6:** R 90324

Makrolid antibiyotikler üzerinde son yıllarda yapılan bir araştırma *roksitromisin* ve *klaritromisin*'m in-vivo olarak, angiogenesis tarafından hızlandırılan tümör gelişimini baskılandığı saptanmıştır. Etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, katı tümörlerin tedavisinde emniyetle kullanılabilir olmaları tedavi açısından önemli bir bulgudur (61).

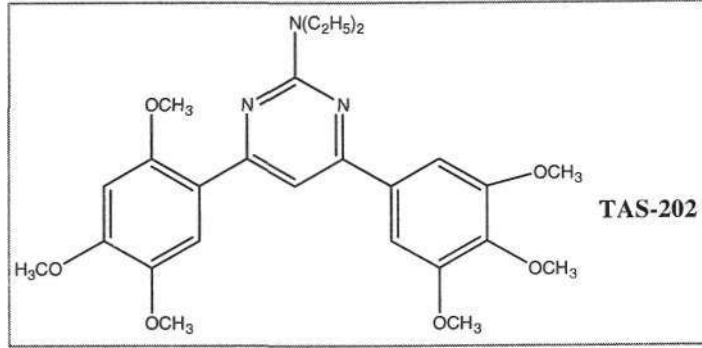
Angiogenesis ve tümör gelişiminde rolü olduğu saptanan integrin  $\alpha_v\beta_3$  reseptörünü bloke ettiği belirlenen monoklonal anti-integrin  $\alpha_v\beta_3$  bileşikler ile peptidik ve nonpeptidik antagonist diğer bileşiklerin in-vitro ve in-vivo etkinlikleri kanıtlanmıştır. Seçimli anti-integrin  $\alpha_v\beta_3$  olarak tasarlanan yeni bileşiklerin osteoporoz, romatoid artrit ve angiogenesis'in indüklediği tümör gibi çeşitli patolojik durumlarda yeni bir tedavi yaklaşımı olduğu saptanmıştır. Kling ve arkadaşları bu yaklaşımdan yola çıkarak yeni N-süstitüe dibenz [b,e]-1H azepin-2-on yapısı içeren bir seri bileşiği  $\alpha_v\beta_3$  inhibitörü olarak tasarlamışlardır. Bu seriden en etkili olanı  $IC_{50}$ : 0.007  $\mu$ M değeri ile kimyasal yapısı Formül 7'de verilen bileşiktir (62).



**Formül 7:** 5-{[4-(1H-Benzimidazol-2-il-amino)-benzilkarbamoil]-6-okso-6,11-dihidro-5H-dibenzo [b, e] azepin-1 l-il)-asetik asit

Angiogenesis, organizmada değişik amaçlarla kendiliğinden oluşumu ve ayrıca tümör gelişimi ve bunun sonucu olarak kansere neden olması yanında, organizmada daha birçok olayda da karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle son yıllarda, anti-angiogenik olarak geliştirilmeye

çalışılan bileşiklerde de farklı farmakolojik aktiviteler hedef alınmıştır. Örneğin; Tanaka ve arkadaşları tarafından tasarlanan magnosolin türevleri anti-angiogenik etkilerinin olması nedeniyle romatizma tedavisinde etkili bileşikler olarak kullanılabilecekleri düşünülmüş ve etkin oldukları saptanmıştır. Yapılan in-vitro ve in-vivo anti-inflamatuar aktivite çalışmaları sonucunda bu bileşiklerden en aktif olanı TAS-202 kodlu bileşiktir (Formül 8) (63).



**Formül 8:** TAS-202

Epidemiyolojik çalışmalar aspirin ve diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAİ) kolorektal, gastrik ve ösofagus kanserlerinin ölüm riskini azalttıklarını ortaya



koymaktadır. NSAİ'ların antineoplastik etkilerinin siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimini inhibe etmelerinden bağımsız olduğu ve angiogenesis'i inhibe etmeleri ile ilişkili olduğunun saptanması, son zamanlarda bu konuda yapılan araştırmaların dikkat çekici bulguları arasında yer almaktadır (64).

### Klinik Deneyler

Araştırmacılar angiogenesis hakkındaki bir çok soruya cevap verebilmiş olmalarına rağmen hala cevap bekleyen çok sayıda soru bulunmaktadır. Bilim adamlarının angiogenesis inhibitörlerinin yan etkilerini, tedavi sürecinin ne kadar olması gerektiğini, yada tümörlerin yayılmak için alternatif yolları bulabilme olasılıklarını halen tam olarak bilmemektedirler Bütün bu sorulara cevap aramak için klinik çalışmalar devam

etmektedir (Şekil 17) (65).

**Şekil 17:** Angiogenesis inhibitörleri faz I, II ve III çalışmaları



**KAYNAKLAR**

1. **Kayaalp, S.O.** "Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar", *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, cilt 1, 8.basım, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1007-1072(1998).
2. **Gilman, A., Goodman, L.S.**, "Chemotherapy of Neoplastic Diseases", *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th edition, Pergamon Press, U.S.A. 1240-1306 (1991).
3. **Calabresi, P., Welch, A.D.**, "Chemotherapy of neoplastic diseases", *Annu. Rev. Med.*, 13, 147-202 (1962).
4. **Carter, S.K., Slavik, M.**, "Chemotherapy of cancer", *Annu. Rev. Pharmacol*, 14, 157-179 (1974).
5. **Foye, W.O., Sengupta, S.K.**, "Cancer Chemotherapy", *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th edition, U.S.A., 822-845 (1995).
6. **Hitchings, G.H.**, "Rational design of anticancer drugs: here, imminent or illusive. In, Development of Target-Oriented Anticancer Drugs", *Progress in Cancer Research and Therapy*, Vol. 28, Raven Press, New York, 227-238 (1983).
7. **Randolph, V.L., Vallejo, A., Spiro, R.H., Shah, J., Strong, E.W., Huvos, A.G., Wittes, R.E.**, "Combination Therapy of Advanced Head and Neck Cancer", *Cancer*, 41, 460-467 (1978).
8. **Akğiin, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D.D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C.**, "Antikanser İlaçlar", *Farmasötik Kimya*, 1 .Baskı, Irmak Matbaası, Ankara, 1180-1219 (2000).
9. **Bouck, N., Stellmach, V., Hsu, S.C.**, "How Tumors Become Angiogenic", *Adv. Cancer Res.*, 69, 135-174 (1996).
10. **Norrby, K.**, "Angiogenesis: New Aspects Relating to its Initiation and control", *APMIS*, 105,417-437(1997).
11. **Folkman, J.**, "Anti-angiogenesis: New Concept for Therapy of Solid Tumors", *Ann. Surg.*, 175,409-416(1972).
12. **Papetti, M., Herman, I.M.**, "Mechanism of Normal and Tumor-Derived Angiogenesis", *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 282 (5), C947-C970 (2002).

13. Folkman, J., Klagsbrun, M., "Angiogenic Factors", *Science*, 235, 442-447 (1987).
14. Urbich, C, Dernbach, E., Zeiher, A.M., "Cardiovascular Ephrin B2 Function is Essential For Embryonic Angiogenesis", *Circ. Res.*, 90 (6), 697-702 (2002).
15. Jesmin, S., Sakuma, I., Hattori, Y., "Angiogenesis Extend and Expression of Matrix Metalloproteinase-2 and 9- Agree With Progression of Ovarian Endometriomas", *Eur. J. Clin. Invest.*, 32 (3), 199-206 (2002).
16. Beranek, J.T., "Endothelial Hyperplasia: An Important Indicator of Actual Angiogenesis", *British Journal of Cancer*, 86 (4), 658-658 (2002).
17. Ishiara, K., Kamata, M., Hayashi, I., Yamashina, S., Majima, M., "Roles of Bradykinin in Vascular Permeability and Angiogenesis in Solid Tumor", *International Immunopharmacology*, 2(4), 499-509 (2002).
18. Campbell, S.C., Volpert, O.V., Ivanovich, M., Bouck, N.P., "Molecular Mediators of Angiogenesis in Bladder Cancer", *Cancer Res.*, 58, 1298-1304 (1998).
19. Hanahan, D., Folkman, J., "Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch During Tumorigenesis", *Cell*, 86, 353-364 (1996).
20. Folkman, J., Shing, Y., "Angiogenesis", *J. Biol. Chem.*, 267, 10931-10934 (1992).
21. Folkman, J., "Angiogenesis in Cancer, Vascular, Rheumatoid and Other Disease", *Nature Med.*, 1,27-31 (1995).
22. Hanahan, D., Christofori, G., Naik, P., Arbeit, J., "Transgenic Mouse Models of Tumor Angiogenesis: The Angiogenic Switch, Its Molecular Controls, and Prospects For Preclinical Therapeutic Models", *Eur. J. Cancer*, 32A, 2386-2393 (1996).
23. Kong, H.-L., Crystal, R.G., "Gene Therapy Strategies for Tumor Antiangiogenesis", *J. Natl. Cancer Inst.*, 90, 273-286 (1998).
24. Folkman, J., "Tumor Angiogenesis", *Adv. Cancer Res.*, 43, 175-203 (1985).
25. Ferrara, N., "The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in The Regulation of Blood Vessel Growth", *In: Tumour Angiogenesis*, Oxford University Press, Oxford, 185-199 (1997).

26. **Wang, F., Tian, Y.H., Li, L., Chen, X.F., Hu, H.H., Li, C.Y., Huang, Q.**, "Inhibition of Tumor Angiogenesis, Growth and Metastasis by Blocking VEGF Paracrine Pathway", *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 34 (2), 165-170 (2002).
27. **Rak, J., Kerbel, R.S.**, "Basic Fibroblast Growth Factor and The Complexity of Tumor Angiogenesis", *Expert Opin. Invest. Drugs*, 7, 797-801 (1998).
28. **Risau, W.**, "Angiogenic Growth Factor", *Prog. Growth Factor Res.*, 2, 71-79 (1990).
29. **Seedorf, K.**, "Intracellular Signaling by Growth Factors", *Metab. Clin. Exp.*, **44 (Suppl. 4)**, 24-32(1995).
30. **Wang, Y., Becker, D.**, "Antisense Targeting of Basic Fibroblast Growth Factor and Fibroblast Growth Factor Receptor-1 in Human Melanomas Blocks Intratumoral Angiogenesis and Tumor Growth", *Nature Med.*, 3, 887-893 (1997).
31. **Ziche, M., Donnini, S., Morbidelli, L., Parenti, A., Gasprani, G., Ledda, F.**, "Linomide Blocks Angiogenesis by Breast Carcinoma Vascular Endothelial Growth Factor Transfectants", *Br. J. Cancer*, 77, 1123-1129 (1998).
32. **Powell, W.C, Matrisian, L.M.**, "Complex Roles of Matrix Metalloproteinases in Tumor Progression", *Curr. Top. Microbiol. Immunol*, **213**, 1-21 (1996).
33. **Ray, J.M., Stetler-Stevenson, W.G.**, "The Role of Matrix Metalloproteases and Their Inhibitors in Tumor Invasion, Metastasis and Angiogenesis", *Eur. Respir. J.*, 7, 2062-2072 (1994).
34. **Powell, D., Skotnicki, J., Upeslakis, J.**, "Angiogenesis Inhibitors", *Annu. Rep. Med. Chem.*, **32**, 161-170(1997).
35. **Folkman, J.**, "Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications", *N. Eng. J. Med.*, **285**, 1182-1186(1971).
36. **O'Reilly, M.S.**, "Angiostatin: An Endogenous Inhibitor of Angiogenesis and of Tumor Growth", *EXS*, 79, 273-294 (1997).
37. **O'Reilly, M.S., Cao, R.A., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C, Rosenthal, R.A., Cao, Y., Moses, M., Lane, W.S., Sage, E.H., Folkman, J.**, "Angiostatin: A Circulating Endothelial Cell Inhibitor That Suppresses Angiogenesis and Tumor Growth", *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 59,471-482 (1994a).

38. **O'Reilly, M.S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C, Rosenthal, R.A., Moses, M., Lane, W.S., Cao, Y., Sage, E.H., Folkman, J.,** "Angiostatin: A Novel Angiogenesis Inhibitor That Mediates The Suppression of Metastases by A Lewis Lung Carcinoma", *Cell*, 79, 315-328 (1994b).
39. **O'Reilly, M.S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasisos, G., Lane, W.S., Flynn, E., Birkhead, J.R., Olsen, B.R., Folkman, J.,** "Endostatin: An Endogenous Inhibitor of Angiogenesis and Tumor Growth", *Cell*, 88, 277-285 (1997).
40. **Pawliuk R., Bachelot, T., Zurkiya O., Eriksson, A., Cao, Y.H., Leboulch, P.,** "Continuous Intravascular Secretion of Endostatin in Mice From Transduced Hematopoietic Stem Cells", *Molecular Therapy*, 5 (4), 345-351 (2002).
41. **Sorensen, D.R., Read, T.A., Porwol, T., Olsen, B.R., Timpl, R., Sasaki, T., Iversen, P.O., Benestad, H.B., Sim, B.K.L., Bjerkvig, R.,** "Endostatin, Reduced Vascularization, Blood Flow, and Growth in A Rat Gliosarcoma", *Neuro-Oncology*, 4 (1), 1-8 (2002).
42. **Sheibani, N., Frazier, W.A.,** "Thrombospondin 1 Expression in Transformed Endothelial Cells Restores A Normal Phenotype and Suppresses Their Tumorigenesis", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92, 6788-6792 (1995).
43. **Augustin, H.G.,** "Antiangiogenic Tumor Therapy: Will It Work", *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 216-222 (1998).
44. **Cortes-Funes, H.,** "Antiangiogenic Agents", *Drugs of Today*, 38, 11-19 (2002).
45. **Black, W.R., Agner, R.C.,** "Tumor Regression After Endostatin Therapy", *Nature*, 391, 450 (1998).
46. **Wang, L., Woods, K.W., Li, Q., Barr, K.J., McCroskey, R.W., Hannick, S.M., Gherke, L., Credo, R.B., Hui, Y.-H., Marsh, K., Warner, R., Lee, J.Y., Zielinski-Mozng, N., Frost, D., Rosenberg, S.H., Sham, H.L.,** "Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combrestastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship, Pharmacokinetics, and In Vivo Antitumor Activity Evaluation", *J. Med. Chem.*, 45, 1697-1711 (2002).
47. **Hargmann, W.K., Larkk, M.W., Becker, J.W.,** "Inhibition of Matrix Metalloproteinases", *Annu. Rep. Med. Chem.*, 31, 231-240 (1996).

48. **Zask, A., Levin, J.I., Killar, L.M., Skotnicki, J.S.**, "Inhibition of Matrix Metalloproteinases: Structure Based Design", *Curr. Pharm. Design*, 2, 624-661 (1996).
49. **Rasmussen, H.S., McCann, P.P.**, "Matrix Metalloproteinase Inhibition as A Novel Anticancer Strategy: A Review With Special Focus on Batimastat and Marimastat", *Pharmacol. Ther.*, 75,69-75 (1997).
50. **Beckett, R.P.**, "Recent Advances in The Field of Matrix Metalloproteinase Inhibitors", *Expert Opin. Ther.*, 6, 1305-1315 (1996).
51. **D'Amato, R.J., Loughnan, M.S., Flynn, E., and Folkman, J.**, "Thalidomide Is An Inhibitor of Angiogenesis", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 4082-4085 (1994).
52. **Gutman, M., Szold, A., Ravid, A., Lazauskas, T., Merimsky, O., Klausner, J.M.**, "Failure of Thalidomide to Inhibit Tumor Growth and Angiogenesis In Vivo", *Anticancer Res.*, 16,3673-3677(1996).
53. **Eriksson, T., Björkman, S., Höglund, P.**, "Clinical Pharmacology of Thalidomide", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 57, 365-376 (2001).
54. **Richardson, P., Hideshima, T., Anderson, K.**, "Thalidomide: Emerging Role In Cancer Medicine", *Annual Review of Medicine*, 53, 629-657 (2002).
55. **Bold, G., Frei, J., Furet, P., Manley, P.W., Bruggen, J., Cozens, R., Ferrari, S., Hofmann, F., Martiny-Baron, G., Mestan, J., Meyer, T., Wood, J.M.**, "CGP 84738 NVP-AAC789, NVP-AAD777 and Related 1-Anilino-4-(Pyridylmethyl) Phthalazines as Inhibitors of VEGF- and b-FGF-Induced Angiogenesis", *Drugs of The Future*, 27 (1), 43-55 (2002).
56. **Hennequin, L.F., Stokes, E.S.E., Thomas, A.P., Johnstone, C, Pie, P.A., Ogilvie, D.J., Dukes, M., Wedge, S.R., Kendrew, J., Curwen, J.O.**, "Novel 4-Anilinoquinazolines With C-7 Basic Side Chains: Design and Structure Activity Relationship of A Series of Potent, Orally Active, VEGF Receptor Thyrosine Kinase Inhibitors", *J. Med. Chem.*, 45 (6), 1300-1312(2002).
57. **Hamby, J.M., Showalter, H.D.H.**, "Small Molecule Inhibitors of Tumor-Promoted Angiogenesis, Including Protein Kinase Inhibitors", *Pharmacol. Ther.*, 82 (2-3), 169-193 (1999).

58. Fong, T.A.T., Shawver, L.K., App, H., Sun, L., Tang, C., Rice, A., Kim, Y.H., Schreck, R., Chen, J., Dowd, B., Suto, E., Vasile, S., Wang, X., Hirth, K.P., McMahon, G., "SU5416: A Potent and Selective Flk-1/KDR Kinase Inhibitor That Blocks Flk-1 Phosphorylation, Endothelial Cell Mitogenesis, and Tumor Growth", *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **39**,560(1998).
59. Cheung, A.T., Sawai, E.T., Ramanujam, S., Duong, P.L., Marshall, D., Gandara, D., Lara, P.L., "Effects of SU5416 on Angiogenesis, Growth and Metastasis in Mammary Tumors", *FASEB J.*, 16 (4), A212-A212 (2002).
60. Bongartz, J.-P., Stokbroekx, R., Van der Aa, M., Luyckx, M., Willems, M., Ceusters, M., Meerpoel, L., Smets, G., Jansen, T., Wouters, W., Bowden, C., Valletta, L., Herb, M., Tominovich, R., Tuman, R., "Synthesis and Anti-Angiogenic Activity of 6-(1,2,4-Thiadiazol-5-yl)-3-amino Pyridazine Derivatives", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 589-591 (2002).
61. Yatsunami, J., Hayashi, S., "Fourteen-Membered Ring Macrolides as Anti-Angiogenic Compounds", *Anticancer Research*, 21 (6B), 4253-4258 (2001).
62. Kling, A., Backfisch, G., Delzer, J., Geneste, H., Graef, C., Holzenkamp, U., Hornberger, W., Lange, U.E.W., Lauterbach, A., Mack, H., Seitz, W., Subkowski, T., "Synthesis and SAR of N-Substituted Dibenzazepinone Derivatives as Novel Potent and Selective  $\alpha_v\beta_3$  Antagonists", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 441-446 (2002).
63. Tanaka, K., Konno, Y., Kuraishi, Y., Kimura, I., Suzuki, T., Kuniwa, M., "Synthesis of a Magnosalin Derivative, 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-6-(2,4,5-Trimethoxyphenyl)-2-Diethylaminopyrimidine, and The Anti-Angiogenic and Anti-Rheumatic Effect on Mice by Oral Administration", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 623-627 (2002).
64. Husain, S.S., Szabo, I.L., Tarnawski, A.S., "NSAI Inhibition of GI Cancer Growth: Clinical Implications and Molecular Mechanism of Action", *American Journal of Gastroenterology*, 97 (3), 542-553 (2002).
65. Gradishar, W.J., "An Overview of Clinical Trials Involving Inhibitors of Angiogenesis and Their Mechanism of Action", *Invest. New Drugs*, 15, 49-59 (1997).

Başvuru Tarihi: 05.06.2002

Kabul Tarihi: 22.07.2002