

BÖLÜM 14

ANTİMETABOLİTLERİN ETKİ MEKANİZMALARI VE SINIFLANDIRILMASI

Vildan KAYKU¹

ANTİMETABOLİTLER

Kanser tedavisinde kullanılan antimetabolitler hücre büyümesi ve çoğalmasında görevli olan nükleik asitler, proteinler ve diğer temel hücre yapılarının sentezinde rol alan substratlar ve koenzimler olan doğal metabolitlere yapısal olarak benzerlik göstererek biyosentez inhibisyonu yaparlar. Bu inhibisyonu substratla enzimin aktif bağlanma noktasına karşı yarışarak ya da enzimin düzenleyici noktasına etki eden düzenleyici metabolit ile yarışarak ya da kovalent bağla enzimin aktif noktasına bağlanıp geri dönüşümsüz olarak inhibisyon yoluyla yaparlar. Döneme özgü ilaçlar olup en fazla sentez (S) S fazında etki gösterirler. Kanser hücresi ile normal hücre ayrımı olmadan, özellikle hızlı çoğalan tüm hücrelere seçici olmayan şekilde etki ederler (1, 2, 3, 4).

Folik Asit Antimetabolitleri

Folik asit vücutta folinik asit ve tetrahidrofolat türevi şeklinde, tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim görevi yaparak timidilat, metionin, pürin, glisin sentezinde rol alır. Folik asitin tetrahidrofolata dönüşümü iki basamakta olur; ilk basamakta folat redüktaz enzimi ile folik asitten dihidrofolik asit oluşur, ikinci basamakta dihidrofolik asitten dihidrofolat redüktaz enzimi ile tetrahidrofolat oluşur.

Bu grubun iki ilacı aminopterin, metotreksat ve pemetreksettir. Aminopterin ilk çıkan antimetabolit ilaç olup günümüzde kullanılmamaktadır. Metotreksat ve aminopterin her ikisi de folik aside yapısal olarak çok benzer. Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanarak, enzimi inhibe eder, dolayısıyla tetra-

¹ Uzm. Dr., Acıbadem Maslak Hastanesi, İç Hastalıkları, Tıbbi Onkoloji Bölümü, vildankayku@gmail.com

Gemcitabin diflorodeoksisitidin yapısında olup DNA yapısını bozar, DNA tamirini engeller. Akciğer, pankreas, mesane, over, meme kanserlerinin tedavisinde kullanılır (26, 27).

Hidroksiüre: Ribonukleotid redüktazı inhibe ederek deoksiribonükleotidlerin oluşumunu ve dolayısıyla DNA yapımını ve tamirini engeller. S-fazı spesifiktir. Kan beyin bariyerini geçer (28). Radyoterapi ile birlikte radyoduyarlılaştırıcı olarak kullanılabilir (29).

KAYNAKLAR

1. Kayaalp so (2005). Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe Taş Yayınları, Ankara.
2. Casciato, DA, (2004). Cancer Chemotherapeutic Agents. In Casciato DA (ed, by), Manual of Clinical Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
3. Türker FA, Dizdar Ö, Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, <https://www.e-kutuphane.teb.org.tr> ' eylül05 ' 7.pdf
4. Kumar s et al (2005), Antimetabolites In De Vita VT Jr, Hellmans, Rosenberg SA (ed, by), Cancer Principals And Practice Of Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
5. Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG (October 2002). "Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 99 (21): 13481-6.
6. Goodsell DS (August 1999). "The molecular perspective: methotrexate". The Oncologist. 4 (4): 340-1.
7. McLeod HL, Cassidy J, Powrie RH, Priest DG, Zorbas MA, Synold TW, Shibata S, Spicer D, Bissett D, Pithavala YK, Collier MA, Paradiso LJ, Roberts JD (July 2000). "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of the Glycinamide Ribonucleotide Formyltransferase Inhibitor AG2034". Clinical Cancer Research; Clinical Trials. 6 (7): 2677-84.
8. Avendano, Carmen; Menendez, J. Carlos (April 2008). Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs. Amsterdam: Elsevier. p. 37
9. Zaza G, Cheok M, Krynetskaia N, Thorn C, Stocco G, Hebert JM, et al. (September 2010). "Thiopurine pathway". Pharmacogenetics and Genomics. 20 (9): 573-4.
10. Stocco G, Pelin M, Franca R, De Iudicibus S, Cuzzoni E, Favretto D, et al. (April 2014). "Pharmacogenetics of azathioprine in inflammatory bowel disease: a role for glutathione-S-transferase?". World Journal of Gastroenterology. 20 (13): 3534-41.
11. Fujita K, Sasaki Y (August 2007). "Pharmacogenomics in drug-metabolizing enzymes catalyzing anticancer drugs for personalized cancer chemotherapy". Current Drug Metabolism. 8 (6): 554-62.
12. Fludarabin "Fludarabine Phosphate". The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 21 December 2016. Retrieved 8 December 2016.
13. Helms RA, Quan DJ (2006). Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management. Lippincott Williams & Wilkins. p. 2309.
14. Thomas P; Weissert, Robert (2011). "Cladribine". Clinical Neuropharmacology. 34 (1):28-35. Giovannoni, G (2017). "Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis". Neurotherapeutics. 14 (4): 874-887.
15. Johnston, James B (2011). "Mechanism of Action of Pentostatin and Cladribine in Hairy Cell Leukemia". Leukemia & Lymphoma. 52: 43-45.
16. Longley D. B.; Harkin D. P.; Johnston P. G. (May 2003). "5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies". Nat. Rev. Cancer. 3 (5): 330-8.

17. Álvarez, P; Marchal, J. A.; Boulaiz, H.; Carrillo, E.; Vélez, C.; Rodríguez-Serrano, F; Melguizo, C.; Prados, J; Madeddu, R; Aranega, A. (February 2012). «5-Fluorouracil derivatives: a patent review». *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. **22** (2): 107–123.
18. Caudle, KE; Thorn, CF; Klein, TE; Swen, JJ; McLeod, HL; Diasio, RB; Schwab, M (December 2013). “Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing”. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **94** (6): 640–5.
19. Amstutz, U; Froehlich, TK; Largiadèr, CR (September 2011). “Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity”. *Pharmacogenomics*. **12** (9): 1321–36.
20. Porta C, Moroni M, Nastasi G (1994). “Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis”. *Am. J. Clin. Oncol.* **17** (3): 246–7.
21. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, Schwab M (December 2013). “Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing”. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **94** (6): 640–5.
22. Widemann BC, Balis FM, Godwin KS, McCully C, Adamson PC (1999). “The plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of the thymidylate synthase inhibitor raltitrexed (Tomudex) in a nonhuman primate model”. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **44** (6): 439–43.
23. Caudle KE, Thorn CF, Klein TE, Swen JJ, McLeod HL, Diasio RB, Schwab M (December 2013). “Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing”. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **94** (6): 640–5.
24. Perry, Michael J. (2008). *The Chemotherapy source book*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. p. 80.
25. Martens UM, ed. (2010). “11 5-Azacytidine/Azacitidine”. *Small molecules in oncology. Recent Results in Cancer Research*. Vol. 184. Heidelberg: Springer. pp. 159–170.
26. Alvarellos ML, Lamba J, Sangkuhl K, Thorn CF, Wang L, Klein DJ, Altman RB, Klein TE (November 2014). “PharmGKB summary: gemcitabine pathway”. *Pharmacogenetics and Genomics*. **24** (11): 564–74.
27. Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T (May 2006). “Cellular pharmacology of gemcitabine”. *Annals of Oncology*. **17** Suppl 5: v7-12.
28. Platt OS (2008). “Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia”. *N. Engl. J. Med.* **358** (13): 1362–9.
29. Yarbrow JW (1992). “Mechanism of Action”. *Seminars in Oncology*. **19** (3): 1–10.