

## BÖLÜM 16

# TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMALARI VE SINIFLANDIRILMASI

İrfan BUĞDAY<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ökaryotik hücrelerde DNA'nın uzunluğu ve karmaşık yapısı, çekirdeğe sığmaktadır. Hücresel işlevler için gerekli olan DNA bölümlerine erişilmesi ve bu kısımların ayrılması gerekmektedir. DNA topoizomerazları, bu hücresel işlevlerde yardımcı olan nükleer enzimlerdir. Bu enzimler, transkripsiyon, replikasyon ve onarım rekombinasyonu gibi temel hücresel süreçlerin bir sonucu olarak DNA'nın seçilmiş bölgelerinde meydana gelen DNA bükülmesini ve süper sarılmasını azaltırlar. Basitçe ifade edilirse, topoizomeraz enzimleri, DNA'nın topolojik durumlarını kontrol eder ve değiştirir.<sup>(1)</sup> Bilinen tüm DNA topoizomerazları iki özelliğe sahiptir; DNA'nın fosfodiester omurgasını parçalamak ve yeniden mühürlemek.

İlk DNA topoizomerazı 1970'lerin başında keşfedildi.<sup>(2)</sup> Memeli hücrelerinde bu enzimler, mekanik ve fiziksel özelliklerine göre iki tipe ayrılır: tip-1 topoizomeraz ve tip-2 topoizomeraz. Memelilerde bulunan tip I topoizomeraz (top1), kromozom 20 üzerinde bulunan bir gen tarafından kodlanan monomerik bir proteindir; aktivitesi adenosin trifosfattır (ATP) – bağımsızdır.<sup>(3)</sup> Bu enzim çift sarmallı DNA'ya bağlanır ve DNA zincirlerinden birini ayırır. Aynı anda bir tirozin kalıntısı ile DNA'nın 3'-fosfatı arasında bir enzim-DNA kovalent bağı oluşturur. Kırılmamış iplik bu enzim aracılı çentikten geçebilir ve DNA çift sarmalının sarılma stresini serbest bırakabilir.<sup>(4)</sup> İnsanlarda iki tane topoizomeraz-2 izoenzimi tanımlanmıştır.<sup>(5)</sup> Alfa formu 170 kd'lik bir moleküler ağırlığa sahiptir ve 17q21-22 kromozom üzerinde bulunan bir gen tarafından kodlanır. Beta formu ise; 180 kd'lik bir moleküler ağırlığa sahiptir ve 3p4 kromozomu ile eşlenmiştir. Topoizomeraz-2 beta, hücre ve büyüme döngüleri boyunca nispeten sabit iken, hızlı

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, drirfanbugday@gmail.com

dığı için kardiyotoksik etkisinin azlığı nedeniyle antrasiklinlere alternatif olarak üretilmiştir.<sup>(20)</sup>

Aktinomisin-D Streptomyces parvullus'dan elde edilen DNA çift-sarmalı içinde komşu guanozin-sitozin baz çiftleri arasına girerek interkalasyon yapar. Böylece DNA sentezini ve mRNA sentezini bozar.<sup>(21)</sup>

## **TOPOİZOMERAZ-2 KATALİTİK İNHİBİTÖRLERİ**

DNA hasarı oluşturmadan topoizomeraz-2 enziminin katalitik fonksiyonunu inhibe ederek sitotoksik etki gösteren ajanlardır. DNA yarılmasını önleyerek etki eden Merbaron, ATP hidrolizini engelleyen Deksraksozan ve ATP ile bağlanmak için yarışan Novobiosin gibi birbirinden farklı mekanizmalar üzerinden aktivite gösterirler.<sup>(22)</sup>

## **KAYNAKLAR**

1. Wang, J. C. DNA topoisomerases. Annu. Rev. Biochem. 1996, 65-635.
2. Chen, A.Y. and Liu, L.F. 1994. DNA Topoisomerases: Essential Enzymes and Lethal Targets, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 34, 191-218.
3. Gupta M, Fujimori A, Pommier Y. Eukaryotic DNA topoisomerases I. Biochim Biophys Acta 1995;1262:1.
4. Bereger JM. Structure of DNA topoisomerases. Biochim Biophys Acta 1998;1400:3
5. Takano H, Kohno K, Matsuo K, Matsuda T, Kuwano M. DNA topoisomerase-targeting antitumor agents and drug resistance. Anticancer Drugs 1992;3:323.
6. Burden DA, Osherhoff N. Mechanism of of eukaryotic topoisomerases II and drugs targeted to the enzyme. Biochim Biophys Acta 1998;1400:139.
7. Wigley DB. Structure and mechanism of DNA topoisomerases. Annu. Rev. Biophys Biomol Struct 1995;24:185.
8. Pantazis, P., Chatterjee, D., Han, Z., Wyche, J. 1999. Differentiation of human malignant melanoma cells that escape apoptosis following treatment with 9-nitrocamptothecin, Neoplasia, 1, 231.
9. Zamboni WC, Crom WR, Houghton PJ, Thompson JC, Stewart CF. Plasma protein binding of SN-38: the active metabolite of irinotecan. Pharmacotherapy 1996;16:500.
10. Rowinsky EK, Grochow LB, Hendricks CB, et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan: a novel topoisomerase I inhibitor. J Clin Oncol 1992;10:647.
11. Tanizawa A, Fujimori A, Fujimori Y, Pommier Y. Cooperation of topoisomerase I inhibition; DNA damage, cytotoxicity of camptothecin derivatives presently in clinical trials. J Natl Cancer Inst 1994;86:836.
12. Iyer L, King CD, Mniittington PF, et al. Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11): role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. J Clin Invest 1999;101:847.
13. Minami H, Ratain MJ, Ano Y, Shimokata K. Pharmacodynamic modeling of prolonged administration of etoposide. Cancer Chemother Pharmacol 1996, 39, 61-66.
14. Pui CH, Riberiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1991, 325, 1682-1687.
15. Gormley P. E., Sethi V. S. & Cysyk R. L. (1978) Interaction of 4'-(9-acridinylamino)methane-

- sulfon-m-anisidide with DNA and inhibition of oncornavirus reverse transcriptase and cellular nucleic acid polymerases. *Cancer Res.* 38, 1300.
16. Wang, J. C. *Ann. Rev. Biochem.* 1996, 65-635
  17. Aligiannis, N.; Pouli, N.; Marakos, P.; Skaltsounis, A. L.; Florent, J. C.; Perchellet, E. M.; Sperfs-lage, B. J.; McIlvain, C. J.; Perchellet, J. P. J. *Antibiot.* 2002, 55, 181-190
  18. DiMarco A, Zunino F, Casazza AM. Comparison of biochemical and biological methods in the evaluation of new anthracycline drugs. *Antibiot Chemother* 25: I2 20. 1978
  19. Zee-Cheng RK, Cheng CC. Antineoplastic agents. Structure-activity relationship study of bis (substituted aminoalkylamino) anthraquinones. *J Med Chem* 1978;21(3):291-294
  20. Delgado, J. L., Hsieh, C. M., Chan, N. L., Hiasa, H. (2018). Topoisomerases as anticancer targets. *Biochemical Journal*, 475(2), 373-398.
  21. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (12.Baskı), 1.cilt, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2009: 337-340, 1207-1208
  22. Skok, Z., Zidar, N., Kikelj, D., Ilaš, J. (2019). Dual inhibitors of human DNA topoisomerase II and other cancer-related targets. *Journal of medicinal chemistry*.<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00726>