

BÖLÜM 18

MİKROTÜBÜL İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİ MEKANİZMALARI VE SINIFLANDIRILMASI

Ender DOĞAN¹

GİRİŞ

Kanser tedavisinde önemli hedeflerden biri kanser hücrelerinin çoğalmasının durdurulması, apoptozise götürülmesinin sağlanmasıdır. Bunun için mitozu önleyici müdahaleler gerekmektedir. Mitoz sırasında mikrotübüllerin önemli fonksiyonları vardır. Mitozu durdurmanın bir yolu da bu mikrotübüllerin çalışma dinamiklerini bozmaktır. Mikrotübül inhibitörleri, mikrotübüllerde stabilizasyon veya destabilizasyon yaparak etki etmektedirler. Mikrotübül inhibitörü olarak vinka alkaloidleri, taxanlar, halikondrinler, epothilonlar kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

Mikrotübüller hücre içerisinde önemli görevleri olan yapıtaşlarıdır. Hücrede sinyal iletimi, hücrede çoğalma ve bölünme, hücrede hareketin sağlanması gibi görevleri vardır(1,2). Hücre çoğalmasındaki bu rolleri sebebiyle kemoterapi ajanlarının hedeflerinden biri olmaktadır(1). Mikrotübüller alfa ve beta tubulin ismi verilen iki parçadan oluşur. Bunlar sonlarına tübülün yapıları eklenerek ve çıkarak şekil değiştiren uzayıp kısalabilen hareketli parçalardır (3). Polimerizasyon aşamasında alfa ve beta subünitler birbiri ile bağlantılı olarak uzanırlar. Alfa tübülün halkaları daha az aktif iken beta tübülün halkaları daha aktiftir. (2). Her subünitte GTP bağlanma noktaları bulunmaktadır. Değiştirilemeyen taraf alfa subünitte bulunurken, değiştirilebilir uç beta subünitte yer almaktadır. Bu beta subünitin değiştirilebilir uçtaki bağlı olan GTP veya GDP ye göre stabilizasyon değişiklik göstermektedir. GTP bağlı mikrotübül stabildir ve hızlı bir şekilde çoğalıp uzarken, GDP bağlı beta subünit stabil değildir ve yıkıma uğrar ve küçülür. Polimerizasyon sırasında tübülün eklenme hızı GTP hidrolizinden daha hızlıdır.

¹ Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, enderdogan1@gmail.com

Epothilonlar, epoksidler (epothilon A, B, E ve F) ve olefinler (epothilon C and D) olarak sınıflandırılmaktadırlar. İxabepilon ikinci nesil ephotilon B türevidir(26). Lösemi hücrelerinde ixabepilon bağımlı apopitozdan caspase 3 ve 8 sorumluluğunu gösteren bir çalışma mevcut(27). Meme kanserinde apopitotik etkisini baxın p53 bağımlı mekanizmalarla aktifleşmesi ile göstermektedir (28).

SONUÇ

Mikrotübülleri hedefleyen anti kanser ilaçlar kanser tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Bu ilaçlar mitozda önemli görevleri olan mikrotübülleri çeşitli mekanizmalarla etkileyerek mitozun durması ve apopitozise gidişe yardımcı olmaktadır. Direnç mekanizmalarının bypass edilmesi ve yeni mikrotübül inhibitörlerinin geliştirilmesi ile kanser tedavisinde daha etkin rol alabileceklerdir.

KAYNAKLAR

1. Perez EA, Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance, *Mol Cancer Ther* (2009) 8 (8): 2086–2095.
2. Zhou J, Giannakakou P. Targeting microtubules for cancer chemotherapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005;5:65–71
3. Waterman-Storer CM, Salmon ED, Microtubule dynamics: Treadmilling comes around again, *Dispatch*, volume 7, Issue 6, Pr 369-372
4. Vicente JJ, Wordeman L. Mitosis, microtubule dynamics and the evolution of kinesins. *Exp Cell Res*. 2015 May 15;334(1):61-9
5. Mukhtar E, Adhmi VM, Mukhtar H. Targeting microtubules by natural agents for cancer therapy. *Mol Cancer Ther*. 2014 Feb;13(2):275-84.
6. Fanale D, Bronte G, Passiglia F, Calò V, Castiglia M, Di Piazza F et al., Stabilizing versus destabilizing the microtubules: a double-edge sword for an effective cancer treatment option? *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2015;2015:690916
7. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med*. 2013 Nov;4(11):1231-5. PMID: 24404355; PMCID: PMC3883245.
8. Rowinsky E. The Vinca Alkaloids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003
9. Gregory RK, Smith IE, Vinorelbine –a clinical review, *British Journal of Cancer* (2000) 82(12), 1907–1913
10. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hayes ME, Park JW, Ou CJ, et al. Improved pharmacokinetics and efficacy of a highly stable nanoliposomal vinorelbine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;328(1):321-30.
11. Fermain CS, Takahashi-Ruiz L, Liang H, Moobery SL, Risinger AL. Eribulin Activates the cGAS-STING Pathway via the Cytoplasmic Accumulation of Mitochondrial DNA, *Mol Pharmacol* 100:309–318
12. Jordan MA, Kamath K, Manna T, Okouneva T, Miller HP, Davis C, et al. The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Molecular cancer therapeutics*. 2005;4:1086–1095.
13. Dybdal-Hargreaves NF, Risinger AL, Mooberry SL. Eribulin mesylate: mechanism of action of a unique microtubule-targeting agent. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 1;21(11):2445-52.

14. Ojima I, Lichtenthal B, Lee S, Wang C, Wang X. Taxane anticancer agents: a patent perspective. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26(1):1-20.
15. Darshan MS, Loftus MS, Thadani-Mulero M, Levy BP, Escuin D, Zhou XK et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 2011 Sep 15;71(18):6019-29.
16. Kampan NC, Madondo MT, McNally OM, Quinn M, Plebanski M. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer. *Biomed Res Int.* 2015;2015:413076.
17. Ganguly A., Yang H., Cabral F. Paclitaxel-dependent cell lines reveal a novel drug activity. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2010;9(11):2914–2923. doi: 10.1158/1535-7163.mct-10-0552
18. Li, Y., Hussain, M., Sarkar, S.H. *et al.* Gene expression profiling revealed novel mechanism of action of Taxotere and Furtulon in prostate cancer cells. *BMC Cancer* 5, 7 (2005).
19. Li Y, Li X, Hussain M, Sarkar FH. Regulation of microtubule, apoptosis, and cell cycle-related genes by taxotere in prostate cancer cells analyzed by microarray. *Neoplasia.* 2004 Mar-Apr;6(2):158-67.
20. Avramis VI, Nandy P, Kwock R, Solorzano MM, Mukherjee SK, Danenberg P et al.. Increased p21/WAF-1 and p53 protein levels following sequential three drug combination regimen of fludarabine, cytarabine and docetaxel induces apoptosis in human leukemia cells. *Anticancer Res.* 1998 Jul-Aug;18(4A):2327-38.
21. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol.* 1994 Jul;5(6):495-505
22. Cucinotto I, Fiorillo L, Gualtieri S, Arbitrio M, Ciliberto D, Staropoli N et al, Nanoparticle Albumin Bound Paclitaxel in the Treatment of Human Cancer: Nanodelivery Reaches Prime-Time?, *Journal of Drug Delivery*, 2013, Article ID 905091, 10 pages, 2013.
23. Vrignaud P, Semiond D, Benning V, Beys E, Bouchard H, Gupta S. Preclinical profile of cabazitaxel. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1851-1867
24. Pivot X, Koralewski P, Hidalgo J, Chan A, Goncalves A, Schwartzmann G, et al. A multicenter phase II study of XRP6258 administered as a 1-hour i.v. infusion every 3 weeks in taxane-resistant metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* (2008)
25. Buey RM, JF Diaz , Andreu JM, O'Brate A., Giannakakou P, Nicolaou KC et al, Interaction of Epothilone Analogs with the Paclitaxel Binding Site: Relationship between Binding Affinity, Microtubule Stabilization, and Cytotoxicity, *Chemistry & Biology*, Volume 11, Issue 2, 2004, Pages 225-236
26. Fumoleau P, Coudert B, Isambert N, Ferrant E. Novel tubulin-targeting agents: anticancer activity and pharmacologic profile of epothilones and related analogues. *Ann Oncol.* 2007 Jul;18 Suppl 5:v9-15.
27. Guo F, Nimmanapalli R, Paranawithana S, et al. Ectopic overexpression of second mitochondria-derived activator of caspases (Smac/DIABLO) or cotreatment with N-terminus of Smac/DIABLO peptide potentiates epothilone B derivative-(BMS 247550) and Apo-2L/TRAIL-induced apoptosis. *Blood* 2002; 99:3419–26.
28. Yamaguchi H, Chen J, Bhalla K, Wang HG. Regulation of Bax activation and apoptotic response to microtubule-damaging agents by p53 transcription-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2004; 279:39431–7.