

## **BÖLÜM 22**

### **PROTEOZOM İNHİBİTORLERİ**

Cihan URAL<sup>1</sup>

#### **GİRİŞ**

Proteozomlar, hücresel proteinleri peptitlere ayıran büyük, multi katalitik protein kompleksleridir. Proteozomlar, hücre siklusunun düzenlenmesi ve apoptozisin önlenmesi gibi önemli mekanizmalarda görev alan ve kanser hücresi oluşumu sürecinde rolü olan birçok proteinin yıkımında merkezi bir rol oynarlar. Proteozomlar, malign hücrenin çoğalması ve hayatını devam ettirmesi için önemlidir. Bu yüzden kanser tedavisinde proteozomun işlevinin bloke olması önemli bir durum arz etmektedir.

Proteozom inhibitörleri, multipl miyelom ve mantle hücreli lenfoma tedavisi için önemli bir ilaç sınıfıdır ve diğer hastalıklar için de araştırılmaktadır.

Bu bölümde proteozom inhibitörlerinin etki mekanizmaları ve malignitelerde kullanımları hakkında bilgi verilecektir.

#### **GENEL BİLGİLER**

Kanser hücrelerinin anormal üremesi, ilaçlara karşı direnç kazanması ve yayılabilme özelliği kanserin tedavisini güçleştirmektedir. Bundan dolayı günümüzde kanser tedavisinde yeni ve daha etkili yollar aranmaktadır (1). Araştırılan hedeflerden biri de proteozomlar olmuştur.

Proteozom, hücrelerin hem çekirdeğinde hem de sitoplazmasında bulunan bir multikatalitik proteaz kompleksidir. Multimerik bir proteaz kompleksi olan proteozom, birçok proteini parçalayarak ve böylece bazı yolları aktive edip diğerlerini inhibe ederek hücresel protein düzenlemesinde önemli bir rol alır (2).

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji BD., drcihanural@hotmail.com

Richardson ve arkadaşlarının yaptığı faz I çalışmada 68 relaps refrakter MM hastasına marizonib iki farklı şemada verilmiştir. Birinci şema 0,7 mg/m<sup>2</sup> intravenöz 10 dakikada infüzyon, diğer şemada 0,5 mg/m<sup>2</sup> 2 saatte infüzyon şeklinde oluşturulmuştur. Minimal yanıt ve üzeri 6 hastada (%8,8) gözlenirken 5 hastada kısmi yanıt (%7,4) gözlenmiştir. En yaygın yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, ishal ve baş dönmesi olarak görülmüştür. (22).

## KAYNAKLAR

1. Almond, J.B., Cohen, G.M., The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy, *Leukemia*, 16, 433-43, 2002.
2. Teicher, B.A.; Tomaszewski, J.E. Proteasome inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* 2015, 96, 1–9.
3. Manasanch EE, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Jul;14(7):417-433.
4. Nunes AT, Annunziata CM. Proteasome inhibitors: structure and function. *Semin Oncol.* 2017 Dec;44(6):377-380.
5. Anderson, K.C., The 39th David A. Karnofsky Lecture: bench-to bedside translation of targeted therapies in multiple myeloma, *J. Clin. Oncol.*, 30, 445-452, 2012.
6. Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev.* 2003 May;29 Suppl 1:3-9.
7. Dick, L.R., Fleming, P.E., Building on bortezomib: second generation proteasome inhibitors as anti-cancer therapy, *Drug Discovery Today*, 15, 5-6, 2010.
8. Grzasko N, Morawska M, Hus M. Optimizing the treatment of patients with multiple myeloma and renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Apr;15(4):187-98.
9. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2003;348(26):2609–17.
10. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(24):2487–98.
11. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. *J Clin Oncol* 2009;27: 6086-6093.
12. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Bortezomib in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: A Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.
13. Dou Q. P., Zonder J. A., Overview of Proteasome Inhibitor Based Anti-cancer Therapies: Perspective on Bortezomib and Second Generation Proteasome Inhibitors versus Future Generation Inhibitors of Ubiquitin-Proteasome System, *Current Cancer Drug Targets*, 14, 517-536, 2014.
14. Hungria VTM, Crusóé EQ, Bittencourt RI, Maiolino A, Magalhães RJP, Sobrinho JDN, Pinto JV, Fortes RC, Moreira ES, Tanaka PY. New proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019 Jan-Mar;41(1):76-83.
15. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016; 17:27–38.
16. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalido-

- mide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 142–52.
17. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, et al. Final overall survival analysis of the TOURMALINE-MM1 phase III trial of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2021.
  18. Ninlaro (ixazomib) capsule package insert. Cambridge, MA: Takeda Pharmaceutical Company Limited; 2022 April.
  19. Allegra A., Alonci A., Gerace D., Russo S., Innao V., Calabrò L., Musolino C., New orally active proteasome inhibitors in multiple myeloma, *Leukemia Research*, 38, 1-9, 2014.
  20. Okazuka K, Ishida T. Proteasome inhibitors for multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Sep 1;48(9):785-793.
  21. R. Vij, M. Savona, D.S. Siegel, J.L. Kaufman, A. Et al. Clinical profile of single-agent oprozomib in patients (pts) with multiple myeloma (MM): updated results from a multicenter, open-label, dose escalation phase 1b/2 study *Blood*, 122 (2014), p. 653.
  22. Richardson PG, Zimmerman TM, Hofmeister CC, et al. Phase 1 study of marizomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: NPI-0052-101 Part 1. *Blood.* 2016 Jun 2;127(22):2693-700.