

ATILIM'DAN KANSER HASTALARINA UMUT VEREN PROJE

Potansiyel antitümör ilacı olarak kullanılabilir, aminotiyofenol ligandları içeren platin mavisi bileşiklerinin sentezlenmesini öngören Proje, Üniversitemizin Mühendislik Fakültesi Kimya Grubu tarafından hayata geçirildi. 1 Temmuz 2006 tarihinde BAP'a sunulularak kabul edilen proje, Yrd. Doç. Dr. Şeniz Özalp Yaman'ın başkanlığında, yardımcı araştırmacı olarak, Prof. Dr. Hüseyin İşçi, Yrd. Doç. Dr. Belgin İşgör, Arş. Gör. İsmail Erilhan'ın çalışmaları ile Haziran 2008 tarihinde tamamlandı.

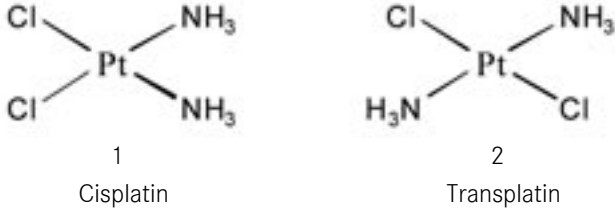
Günümüzde kanser, Avrupa'da 2. sıradaki ölüm sebebi. Hastalığın etkili tedavisi bu nedenle çok önemli. Bugün kemoterapinin geliştirilmesi, hem iyileştirilebilen tümör spektrumunun genişletilmesi hem de tedavi altındaki hastaların yaşam kalitelerinin artırılabilmesi için oldukça gerekli. Atılım Üniversitesi Kimya Grubu'nun gelecekte tüm kanser hastalarına umut verebilecek yeni ilaç tasarımları ve bu ilaçların DNA ile etkileşimleri üzerinde çalışmaları devam etmektedir. Ülkemizde platin içeren antitümör ilaçlarının tasarımı ve sentezi üzerine çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizin bilimsel alanda söz sahibi olabilmesi, tüm insanlığı ilgilendiren genel problemlerin çözümlerine yönelik çalışmaların artmasıyla mümkün olacaktır. Tedavisi henüz bulunamamış hastalıklar için geliştirilen ilaç tasarımları dünya gündeminin önemli konularından bir tanesidir. Bu çalışma platin, grubu geçiş elementleri içeren yeni ilaç tasarımlarının gerçekleştirilmesi ve antitümör etkisinin çalışılması açısından alanında tek örnek araştırma olması nedeniyle ülkemiz için önemli olup bu alanda yapılan çalışmalara da katkıda bulunacağından katma değere sahiptir. Ayrıca, proje kapsamında yapılacak yayınlar Atılım Üniversitesi'nin bilimsel alanda yapmış olduğu hızlı ilerlemeye de katkıda bulunacaktır.

Antitümör Etkinliği Olan Yeni Bir İlaç: Kükürtten Bağlanan Ligand İçeren Platin Mavisi Kompleksi

Sağlıklı türlerin dokuları yaşamları boyunca, hücrelerinin ölümüne dek sürekli olarak hücre bölünmesiyle yenilenilmektedir. Yaşamın sürdürülebilmesi için hücre ölümü ve hücre bölünmesi arasındaki dengenin sabit tutulması gereklidir. Genetik materyallerin zarar görmesi bu dengenin bozulmasına ve anormal hücre büyümelerine neden olmaktadır¹. Zarar görmüş DNA içeren bir doku oluşumunun genel olarak tedavisi mümkün değildir. Birçok durumda, bu tür dokular tümör veya kanser oluşumunu geliştirmektedir². Günümüzde Kanser Avrupa'da 2. sıradaki ölüm sebebidir. Hastalığın etkili tedavisi de bu nedenle çok önemlidir. Ne yazık ki kanser çok heterojen ve kompleks bir hastalıktır. Ameliyat ve radyoterapi kanser hastalığının % 40'ını iyileştirirken, hastaların kalan %60'ı hala metataz nedeniyle yaşamlarını yitirmektedirler³. Bu süreçte, hastalığın sistemataz doğası gereği örneğin kemoterapi gibi yine

sistemataz bir tedaviye ihtiyaç vardır. Birçok kanser türü için kemoterapi, yüksek bir metataz yayılma özelliğine rağmen yüksek bir iyileştirici özelliğe sahiptir^{4,5}. Fakat kemoterapi, hastalığı ilerlemiş hastalarda uzun süre iyileştirici özelliğe sahip değildir. Bu gün var olan kemoterapinin geliştirilmesi, hem iyileştirilebilen tümör spektrumunun genişletilmesi hem de tedavi altındaki hastaların yaşam kalitelerinin artırılabilmesi için çok önemlidir.

Platin içeren antitümör ilaçlarına karşı olan ilgi 1960'lı yıllarda Rosenberg'in Platin komplekslerinin DNA bölünmesini durdurduğunu gösteren tesadüfi deneyi ile başlamıştır^{6,7}. Cisplatin (cis-diamindikloroplatin(II)) (1), 1845 yılından beri bilinmekle birlikte, Amerikan Gıda ve İlaç Kurumunca 1978 yılında antitümör ilacı olarak onaylanmıştır⁸. Öte yandan aynı kompleksin trans izomeri (2) antitümör aktivitesi göstermemektedir⁹.



Cisplatin'in özellikle testis ve yumurtalık kanserinde çok etkin olduğu görülmüştür. Erken teşhis yapıldığı takdirde testis kanserinde %90'ı aşan iyileştirici etkileri vardır^{10,11}.

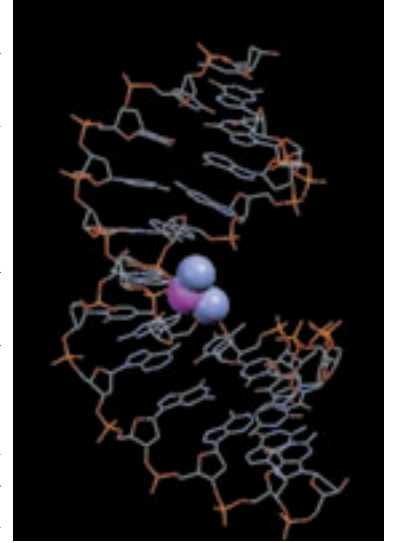
Cisplatin, hastaya genellikle damar içi enjeksiyon ile 3-4 haftalık periyotlarla, her defasında 100 mg/m² kürler halinde tatbik edilmektedir¹². Cisplatin, başarılı kemoterapik etkilerine nazaran birçok önemli yan etkilere de sahiptir. Bulantı, kusma, böbrek rahatsızlıkları, sinir sisteminde meydana gelen deformasyonlar ve omurilikte meydana gelen rahatsızlıklar bu yan etkiler arasında sayılabilir^{13,14}.

Cisplatin'in başarısız olma sebeplerinden biri de tümörün ilaca karşı direncidir. Direnç zaten var olabileceği gibi sonradan da kazanılmış olabilir ve bu nedenle Cisplatin'in uygulanma alanını daha az tümör çeşidi ile sınırlandırır.

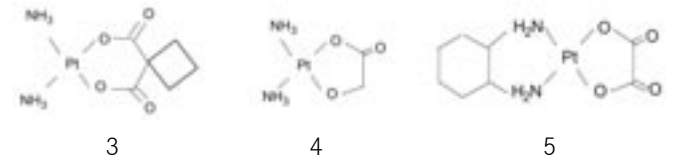
Cisplatin'in hücre içi hedefi DNA'dır. Cisplatinin sitotoksik etkisinin DNA ile etkileşiminden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Öte yandan, sitoplazmada ve çekirdekte RNA, sülfür içeren proteinler ve aminoasitler gibi cisplatinle tepkimeye girebilecek gruplar da mevcuttur. Cisplatinin bu ikincil hedeflere bağlanması ve antitümör aktivitesi açısından kritik olan Pt-DNA lezyonlarını sınırlaması yan etkiler içerisinde sayılabilir.

DNA'nın platin komplekslerine bağlanması sonucunda sitotoksik etkinin olduğu düşünülmektedir. Pt-DNA yaklaşması ile DNA'da çift sarmal yapının kararlılığını azaltan bozukluklar meydana gelmektedir. Bu yapısal değişimler, NMR spektroskopisi¹⁵⁻¹⁹, X-ışını kristalografisi²⁰⁻²² ve jel elektroforez²³ yöntemleri ile çalışılmıştır. Jel elektroforez deneyleri 1,3-sarmal içi yaklaşmasının DNA sarmalını 23-35° kadar bozduğunu göstermiştir²⁴⁻²⁶ (Şekil 1).

Cisplatin'in yan etkilerini giderme çabasının en büyük yararı benzer yapıları geliştirme süreci olmuştur. Tüm bu sebeplerden dolayı günümüzde daha etkili, hastaların yaşam standartlarını yükseltecek, mümkün olduğunca az yan etkiye sahip, cisplatin'e karşı olan direnci azaltabilecek ve ağızdan alınabilen yeni ilaç dizaynları üzerindeki çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda karboplatin(3), nedaplatin (4) ve oksaliplatin'in (5) cisplatin'den daha az yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir²⁷. Bütün dünyada onaylanmasa da karboplatin, nedaplatin ve oksaliplatin Fransa ve Japonya gibi bazı ülkelerde antitümör ilacı olarak kullanılmaktadır.



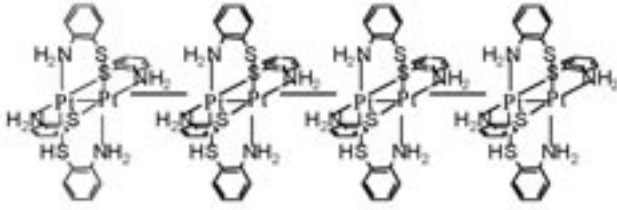
Şekil 1. Cisplatin etkileşimi ile DNA sarmalının yapısının bozulması



Son yıllarda Platin Mavisi olarak adlandırılan çok değerli platin iyonları içeren koyu renkli platin komplekslerinin yüksek antitümör aktivitesine sahip olduğunun keşfedilmesi ile bu alandaki araştırmalar hız kazanmıştır.

PtCl₂(CH₃CN)₂ ile AgNO₃ arasındaki reaksiyon sonucu oluşan koyu mavi platin bileşiğinin (ilk başta "platinblau" olarak adlandırılmıştır) sentezlenmesinden sonra "platinum blues" alanında büyük gelişmeler elde edilmiştir²⁸.

Öncelikle cisplatin'e karşı olan direnci azaltabilecek ve nanogram seviyesinde daha etkin yeni bir platin kompleksi hazırlayarak DNA üzerindeki etkilerini incelemek ve enzimatik aktivitelerini belirlemek amacıyla başladığımız projemizde, K₂PtCl₄'in 2-aminotiyofenol (H₂-atp) ile bazik sulu çözeltideki tepkimesi sonucunda Pt₄(2-atp)₈(OH)(H₂O)] formülüyle gösterebileceğimiz yeni bir "Platin Mavisi" (6) sentezlenmiştir.



(6)

Literatürde rapor edilen neredeyse tüm platin mavisi bileşikler azot ve oksijen atomu içermektedir. Bu çalışmada sentezlenen platin mavisi azot ve kükürt atomu içeren ilk platin mavisi örneğidir. Bir başka ilgi çekici nokta da, literatürde yer alan tüm örneklerin ligand koordinasyonu ile 5 üyeli ligand köprü zinciri oluşturduklarıdır. Ancak bizim örneğimizde köprü ligandı 6-üyelili zincir oluşturmaktadır. Elektronik soğurma spektrumu, kompleksin DNA'ya bağlanma şeklini göstermek için kullanılmıştır. Soğurma spektrumundaki %17.5 oranındaki artış ile birlikte gözlenen spektral kayma mavi kompleksin DNA'ya elektrostatik etkileşim ile bağlandığı sonucunu vermiştir. Bağlanma sabiti 5×10^4 olup, etkileşim oldukça zayıftır. Bununla birlikte, mavi kompleks DNA'nın 2 baz çiftini kaplayacak bir alanda etkileşim göstermektedir. Yapılan jel elektroforez çalışmaları mavi kompleksin zayıf etkileşiminden dolayı DNA'yı kıramadığını da göstermiştir.

İnsan vücudu gün içinde deterjanlar, endüstriyel atıklar, çeşitli ilaçlar ve mantarlar gibi bir çok yabancı maddeyle karşılaşmaya kalmaktadır. Vücudun direnç mekanizmasının en önemli görevi aynı zamanda bu zararlı kimyasalları ya da yabancı maddeleri ortamdan uzaklaştırmaktır. Bu kimyasal direncin yaşamsal fonksiyonuna detoksifikasyon adı verilmektedir. Detoksifikasyon genel olarak karaciğerde bulunan enzimler aracılığıyla yapılmaktadır. Bu tür enzimlerden bir tanesi de Glutatayon-S-transferazdır (GST). Glutatayonun enzim aktiviteleri dışında him, bilirubin, hormonlar ve ilaçlar gibi hidrofobik birçok yapıya bağlanma özelliği de vardır. Dolayısıyla GST seviyesi kemoterapide önemli bir rol oynamaktadır.

Mavi kompleksin enzimatik aktivitesi koyun karaciğerindeki GST enzim aktivitesinin spektroskopik olarak izlenmesi ile belirlenmiştir. Mavi kompleks GST enzim aktivitesini 45-200 μ M derişimleri arasında azaltmıştır. GST enzimleri detoks fonksiyonları dışında, ilaca karşı direnci de arttırdığı için mavi kompleksin GST enzim aktivitesini azaltması, bu kompleksin kemo-

terapi sırasında yardımcı bir ilaç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Grubumuzda, gelecekte tüm kanser hastalarına umut verebilecek yeni ilaç tasarımları ve bu ilaçların DNA ile etkileşimleri üzerine çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir.

Kaynaklar

1. M.P. Scott, Nature, 425 (2003) 780.
2. J.Folkman, R. Kalluri, Nature, 427 (2004) 787.
3. J. Verwij, M. J.A. de Jonge, Eur. J. Cancer, 36 (2000) 1479.
4. M. Galanski, V.B. Arion, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, Curr. Pharm. Design, 9 (2003) 2078.
5. P.J. Loehrer, L.H. Einhorn, Ann. Inter. Med., 100 (1984) 704.
6. B.Rosenberg, L. van Camp, and T. Krigas, Nature, 1965, 205, 698.
7. B.Rosenberg, L. van Camp, J. E. Trosko, and V. H. Mansour, Nature, 1969, 222, 385.
8. M. Peyrone, Ann. Chem. Pharm., 1845, 51, 1.
9. M. J. Cleare and J. D. Hoeschele, Bioinorg. Chem., 1973, 2, 187.
10. P. J. Loehrer and L. H. Einhorn. Ann. Intern. Med., 1984, 100, 704.
11. T. Murata, M. Haisa, F. Uetsuka, T. Nobuhisa, T. Ookawa, Y. Tabuchi, Y. Shirakawa, T. Yamatsuji, J. Matsuoka, M. Nishiyama, N. Tanaka, and Y. Naomoto, Int. J. Mol. Med., 2004, 13, 865.
12. J. Reedijk, Chem. Comm., 1996, 801.
13. E. Cvitkovic, J. Spaulding, V. Bethune, J. Martin, and W. F. Whitmore, Cancer, 1997, 39, 1357.
14. D. D. Vonhoff, R. Schilsky, C. M. Reichert, R. L. Reddick, M. Rozencweig, R. C. Young, and F. M. Muggia, Cancer Treat. Rep., 1979, 63, 1527.
15. M.Iwamoto, S. Mukudan, and L.G: Marzilli, J. Am.Chem.Soc., 116 (1994) 6238.
16. D.Z. Young, S.S.G.E. van Boom, J. Reedijk, J.H. van Boon and A.H.J. Wang, Biochemistry, 34 (1995) 12912.
17. M.H. Fouchet, E. Guittet, J.A:H. Cognet, J. Kozelka, C. Gauthier, M. LeBret, K. Zimmermann and J.C. Chottard, J. Biol. Inorg.Chem., 2 (1997) 83.
18. A. Gelasko, S.J. Lippard, Biochemistry, 37 (1998) 9230.
19. J.M. Teuben, C. Bauer. A.H.J. Wang, and J. Reedijk, Biochemistry, 38 (1999) 12305.
20. P.M. Takahara, A.C. Rosenzweig, C.A. Frederick, and S.J. Lippard, Nature, 377 (1995) 649.
21. P.M. Takahara, C.A. Frederick, and S.J. Lippard, J.Am.Chem.Soc, 118 (1996) 12309.
22. F.Coste, J.M. Malinge, L.Serre, W. Shepard, M.Roth, M. Leng and C. Zelwer, Nucl. Acids Res., 27 (1999)1837.
23. S.F. Bellon, J.H. Coleman, and S.J. Lippard, Biochemistry, 30 (1991) 8026.
24. L. Marrot and M Leng, Biochemistry, 28 (1989) 1454.
25. M.F. Anin and M. Leng, Nucl. Acids Res., 18 (1990) 4395.
26. S.F. Bellon, and S.J. Lippard, Biophys. Chem, 35 (1990) 179.
27. Jamieson, E.R.; Lippard, S.J., Chem.Rev., 1999, 99, 2467.
28. Hofmann, K. A.; Bugge, G. Ber, 1908, 41, 312.

Doç.Dr. Şeniz ÖZALP YAMAN-Mühendisik Fakültesi Kimya Grubu