SMAC Mimetiği Olarak AT-406'nın Kanserdeki Rolü

Role of AT-406 as a SMAC Mimetic in Cancer

Berrin TUĞRUL[1], Merve İŞSEVEN[2]

[1]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
[2]Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Biyoloji Programı, Manisa, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Berrin TUĞRUL
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: berrin.tugrul@yahoo.com

Geliş tarihi \ Received : 18.09.2017
Kabul tarihi \ Accepted : 27.09.2017
Elektronik yayın tarihi : 17.04.2018
Online published

ÖZ

Endojen ikinci mitokondri kökenli kaspaz aktivatörleri (SMAC), apoptozis inhibitör proteinleri (IAPs)'ni baskılayan mitokondriyal pro-apoptotik proteinlerdir. Apoptozis inhibitör proteinleri bir çok insan kanserlerinde yüksek seviyede eksprese edilmektedir. Endojen apoptosis inhibitör proteini antogonisti ikinci mitokondri kökenli kaspaz aktivatörlerini taklit eden apoptosis inhibitör proteininin küçük moleküllü inhibitörleri SMAC mimetikleri olarak adlandırılır. AT-406, XIAP'ı ve cIAP-1/2'yi etkili şekilde hedefleyen oral olarak aktif bir SMAC mimetiğidir. Çeşitli insan kanser hücre hatları ile ilgili araştırmalarda kanser hücresi gelişimini yüksek etkinlikle baskıladığı belirtilmektedir. Fare, sıçan, insan olmayan primatlarda ve köpeklerde yapılmış *in vivo* ksenograft tümör araştırmalarında apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Günümüzde AT-406, insan kanser tedavisi için faz-I/II klinik denemelerinde araştırılmaktadır. Derlemede, AT-406 ile yapılmış farklı kanser hücre tipleriyle ilgili çalışmalar hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: AT-406, SMAC mimetiği, IAP proteinleri, Antikanser, Proapoptotik

ABSTRACT

Endogenous SMACs are mitochondrial proapoptotic proteins that suppress the inhibitors of apoptosis proteins (IAPs). Inhibitors of apoptosis proteins are highly expressed at many human cancers. Small molecule inhibitors of the inhibitors of apoptosis proteins mimicking the endogenous inhibitors of apoptosis proteins antagonist second mitochondria-derived activator of caspases are called SMAC mimetics. AT-406 that effectively targets XIAP and cIAP-1/2 is an orally active SMAC mimetic. It is stated that it highly efficiently inhibits the development of cancer cells in research related to various human cancer cell lines. It has been shown to induce apoptosis in xenograft tumor research *in vivo* in mice, rats, non-human primates and dogs. AT-406 has recently been investigated in phase I/II clinical trials for the treatment of human cancer. Our aim in this review was to present the research performed on AT-406 in various types of cancer cells.

Key Words: AT-406, SMAC mimetic, IAP proteins, Anticancer, Proapoptotic

GİRİŞ

Çeşitli kanser tedavileri, tümör hücrelerinin apoptozise uğraması yeteneğine bağlıdır. Fakat, tümör hücreleri tipik olarak bir dizi mutasyon geçirir ve bu durum kontrolsüz çoğalmaya ve aynı zamanda apoptotik ölümden kaçmalarına olanak sağlar. Apoptotik yolakların düzenlenmesinin bozulması, kanser gelişimi ve ilerlemesine majör katkı sağlayan faktörlerden birisidir. Bu durum, kanserin kemoterapiye olan direncinde de önemli rol oynar. Tümör hücreleri, pro-apoptotik yolakları bloke eden proteinlerin aşırı ekspresyonu nedeniyle apoptozise direnç kazanırlar (1).

DOI: 10.17954/amj.2018.132

Son yıllarda kanser tedavisinde apoptozis inhibitör proteinlerini (IAPler) baskılayarak aktivite gösteren ikinci mitokondri kökenli kaspaz aktivatörü (SMAC) mimetiklerine ilgi artmıştır. IAP proteinlerinin üyelerinden XIAP, cIAP1 ve cIAP2 proteinleri hücre ölümü ve hayatta kalımı için kritik düzenleyicilerdir ve yeni kanser terapileri için hedef proteinlerdendir. Bu derlemede, IAP'lerin baskılayıcısı olan SMAC mimetiklerinin tipleri, pro-apoptotik etki mekanizması ve SMAC mimetiklerinden AT-406 (SM-406/Debio-1143) ile ilgili çeşitli kanser tiplerinde yapılmış güncel *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara yer verilmesi amaçlanmıştır.

Apotozis ve SMAC

Apoptozis, programlanmış hücre ölümüdür (2). Apoptozis iki yolak ile aktive edilebilir: Ekstrinsik yolak (ölüm reseptörleri aracılı) veya intrinsik yolak (mitokondri aracılı). Ekstrinsik yolak, farklılaşma kümesi 95 (CD95) veya tümör nekrozis faktör alfa (TNFα) gibi ligandların kendi reseptörleri ile birleşmelerine tepki olarak aktive edilir. İntrinsik yolakta, apoptotik uyaran gelince sitokrom c, SMAC, yüksek sıcaklık bağımlı protein (Htr) A2 ve apoptozis indükleyici faktör (AIF) gibi proteinler iç membrandan sitozole salınır (3).

SMAC'lar, 25 kDa'luk pro-apoptotik mitokondriyal proteinlerdir. SMAC'ın, amino ucunda mitokondriyal hedefleyici sinyal (MTS) bulunur. Apoptotik uyaranın gelmesiyle birlikte bu sinyal sekansı proteolitik olarak mitokondri içinde kesilir. Olgun SMAC BCL2 ilişkili X Protein/BCL2 antagonisti (Bax/Bak) kanalları aracılığıyla sitozol içine salınır. Burada SMAC'ın IAP'lar ile etkileşimi ve IAP'den kaspazların salınımı aracılığıyla pro-apoptotik etki gerçekleşir (4).

Apoptozis İnhibitör Proteinleri ve SMAC

IAP'ler hücre ölümü ve yaşamının önemli düzenleyicileridir. IAP'lerin yüksek seviyede olması, IAP ile indüklenmiş kaspaz inhibisyonuyla sonuçlanır. Kaspaz-IAP etkileşimi, hem kaspazın hem de IAP'nin otoubikitinasyonunu tetikler. Bütün kompleks yıkıma uğrar ve apoptotik işlem durdurulur. Günümüzde 8 adet IAP proteini tanımlanmıştır. Bu proteinler; Nöronal apoptozis inhibe edici protein (NAIP, BIRC1); X kromozomu bağlı IAP (XIAP, MIHA, hILP, BIRC4, ILP-1); hücresel IAP1/insan IAP2 (cIAP1, HIAP2, MIHB, BIRC2); hücresel IAP2/insan IAP1 (cIAP2, HIAP1,MIHC, API2, BIRC3); testis spesifik IAP (ILP2 (Ts-IAP, hILP2, BIRC8, ILP-2); BIR içeren ubiküitin konjuge edici enzim (BRUCE, Apollon, BIRC6), survivin (TIAP, BIRC5) ve livin (KIAP, ML-IAP, BIRC7)'dir (5). XIAP, etkili bir apoptozis düzenleyicisi olduğu için en iyi bilinen IAP üyesidir. XIAP, kaspaz-3'e, kaspaz-7'ye ve kaspaz-9'a bağlanarak intrinsik ve ekstrinsik apoptotik yolakları inhibe eder (6).

SMAC, XIAP, cIAP1 ve cIAP2'nin endojen antagonistidir (6). Kaspaz-9'un XIAP tarafından inhibisyonunu etkisiz hale getirir. Bunu, XIAP'nin BIR3 domainine Ala-Val-Pro-Ile (AVPI) tetrapeptit motifi aracılığıyla bağlanarak yapar. Ve kaspaz-9'daki benzer tetrapeptit Ala-Thr-Pro-Phe (ATPF) motifi ile direkt olarak yarışır. SMAC proteini XIAP BIR2'ye AVPI motifi aracılığıyla bağlanır ve XIAP'nin kaspaz-3/kaspaz-7'ye bağlanmasını engeller (7).

SMAC'ın mitokondriden salınımı ile SMAC kesilir ve dimerize olur. Proteinin N terminal ucu dört aminoasit sekansı (Ala-Val-Pro-Ile) içerir ve SMAC'ın, IAP'lerdeki BIR2 ve BIR3 bölgelerine bağlanmasına izin verir. Böylece IAP'ın kaspazlara karşı baskılayıcı fonksiyonu oluşmaz ve hücre ölümü teşvik edilir. Dört rezidüe peptit, küçük peptidomimetiklerinin (SMAC mimetikleri) dizaynı için temel oluşturur ve SMAC proteininin cIAP1, cIAP2 ve XIAP'a bağlanma aktivitesini iki katına çıkarır (8, 9).

SMAC Mimetikleri

Endojen IAP antogonisti SMAC'ı taklit eden IAP'nin küçük moleküllü inhibitörleri SMAC mimetikleri olarak adlandırılır (10). IAP proteinlerine bağlanırlar ve IAP-kaspaz etkileşimini bozarak IAP'lerin inhibitor aktivitesini engellerler (11).

Endojen SMAC'lar ile ilgili yapısal ve biyokimyasal çalışmalardan elde edilen veriler, SMAC proteininin XIAP, cIAP1 ve cIAP2'ye bağlanmasını taklit eden SMAC mimetiklerinin tasarlanmasının temelini oluşturmuştur (12). SMAC mimetikleri, hem bir tetrapeptit parçası taşıyan endojen SMAC'ı taklit eden monovalent bileşenler olarak hem de kimyasal bağlayıcı ile birbirine bağlı iki taklit sekansı içeren bivalent bileşenler olarak tasarlanmıştır (8). Monovalent bileşenler, tek AVPI bağlanma motifinin IAP'lere bağlanmasını taklit ederler. Bivalent bileşenler, bağlayıcı aracılığıyla bağlanmış iki AVPI bağlanma motifi içerirler. Çeşitli çalışmalar hem monovalent hem de bivalent SMAC mimetiklerinin yalnızca diğer antikanser ajanların antitümör aktivitesini artırdığını değil, aynı zamanda *in vitro* insan kanser hücre hatlarının alt setlerinde apoptozisi teşvik etttiğini ve insan kanser hayvan modellerinde tümör iyileştirme kapasitesi olduğunu göstermiştir (13). Endojen IAP antagonisti olan SMAC ve IAP inhibitörlerinden sonra geliştirilen SMAC mimetikleri, faz I/II klinik denemelerinde yeni küçük moleküllerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır (8).

Şimdiye kadar dört monovalent (AT-406, GDC-0917/CUDC-427, LCL-161, ve GDC-0152) ve iki bivalent (TL-32711/birinapant ve HGS-1029/AEG-40826) SMAC mimetiği bileşenleri farmakolojik, dozaj ve güvenlik karateristiklerinin belirlenmesi amacıyla klinik teste dahil edilmiştir (8).

SMAC Mimetiklerinin Etki Mekanizması

SMAC'lar AVPI tetrapettif motifi ile IAP'leri inhibe ettikleri için, küçük peptidomimetiklerin (SMAC mimetikleri) dizaynı bu prensibe göre oluşturulur ve SMAC proteininin cIAP1, cIAP2, ve XIAP'a bağlanma aktivitesini iki katına çıkarır. SMAC mimetiklerinin cIAP1 ve cIAP2 ile etkileşimi IAP proteinlerinin konformasyonel değişikliklerine neden olur. Bu değişimler, cIAP1 ve cIAP2'lerin endojen E3 ubikitin ligaz aktivitesinin uyarılmasına, otoubikütinasyonuna ve proteazomal degredasyonuna neden olur (8). SMAC mimetiği aracılı cIAP'nın azalması, nükleer faktör-kappa B (NF-κB) indükleyici kinaz (NIK) birikimine, kanonikal olmayan NF-κB sinyallemesine ve TNFα gibi NF-κB hedef genlerinin upregülasyonuna neden olur. Reseptörle etkileşen protein 1 (RIP1)'in ubikütinasyonu engellenir. TNFα, RIP1, FAS ilişkili ölüm domaini (FADD) ve kaspaz-8 içeren sitozolik hücre ölüm kompleksinin oluşumu teşvik edilir (Şekil 1) (8). Sonuç olarak, kaspaz-8 aktivasyonu ve apoptozis tetiklenir (14).

AT-406 ve Kanser

AT-406, XIAP'ı ve cIAP-1/2'yi etkili şekilde hedefleyen oral açıdan aktif bir SMAC mimetiğidir (6).

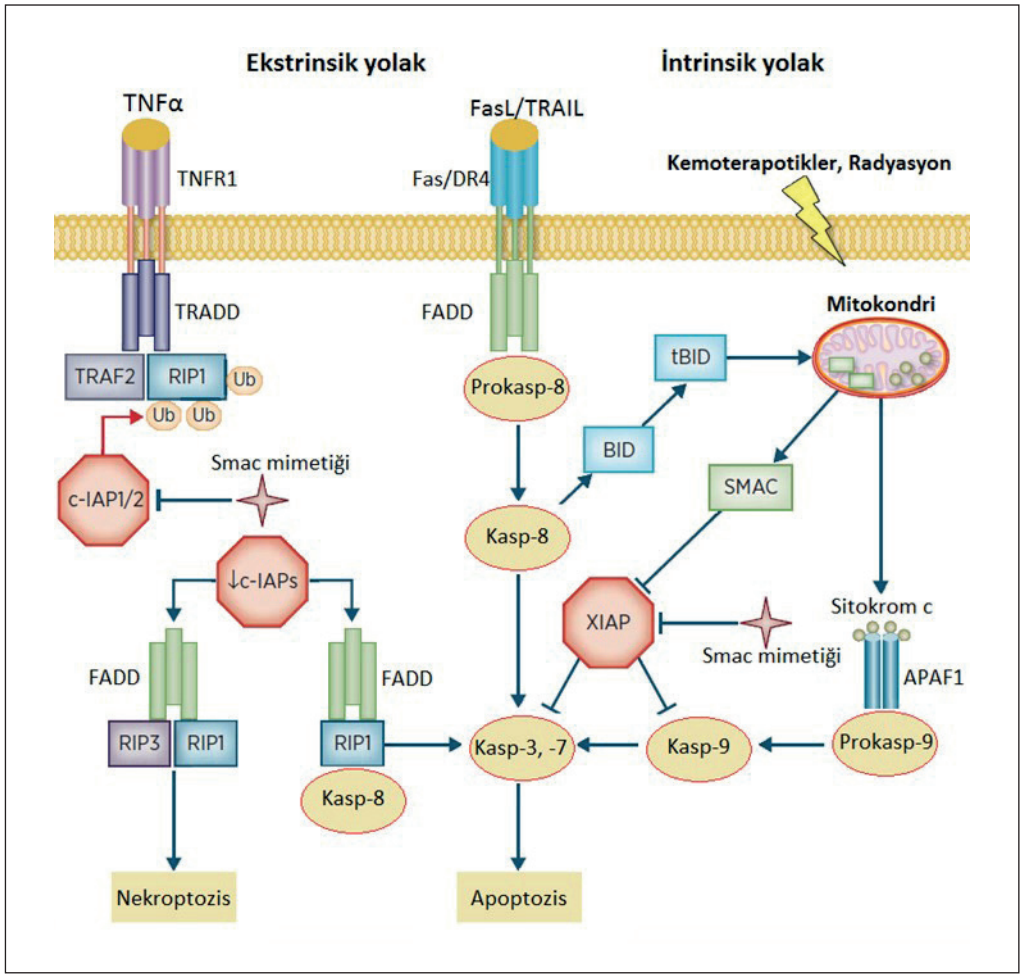
AT-406, XIAP BIR3 proteinini etkisizleştirir ve cIAP1 proteininin hızlı yıkımını teşvik eder. Böylece kanser hücre hatlarında kanserli hücre gelişimini baskılar. *In vivo* çalışmalarda AT-406'nın oral biyo-yararlanımının iyi olduğu ve tümör gelişimini apotozisi tetikleyerek engellediği belirtilmektedir. Faz I klinik denemelerinde insanlardaki kanser tedavi potansiyeli araştırılmaktadır (7).

AT-406 ile Yapılmış Çalışmalar

Çeşitli insan kanser hücre hatları ile ilgili *in vitro* araştırmalarda AT-406'nın kanser hücresi gelişimini yüksek etkinlikle baskıladığı belirtilmektedir. Fare, sıçan, insan olmayan primatlarda ve köpeklerde yapılmış *in vivo* ksenograft tümör araştırmalarında apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Günümüzde AT-406, insan kanser tedavisi için faz-1 klinik denemelerinde araştırılmaktadır (7).

İn vitro Çalışmalar

Matzinger ve ark. AT-406'nın radyoterapi ile kombine edilerek kullanıldığında 6 baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC) hücresinin 5'inde (SQ20B, FaDu, CAL27, RPMI 2650, SCC-4) sinerjistik etki gözlemlemişlerdir. AT-406 ve radyasyonun birlikte tedavisinin, *in vitro* olarak test edilen SQ20B ve FaDu



Şekil 1: SMAC mimetiklerinin etki mekanizması (8).

hücre hatlarında TNFα ekspresyonunu önemli derecede arttırdığı ve hücrelerde kromatin kondensasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada AT-406'nın radyasyona hassaslaştırıcı etkisinin, kaspazlar ve TNFα aracılığıyla olduğu bildirilmektedir (15).

Lu ve ark. rahim ağzı kanser hücre hatlarından, Hela hücrelerinde hem normoksik hem de hipoksik koşullarda AT-406'nın radyasyonla indüklenen apoptozisi arttırdığını, Siha hücrelerinde ise bu durumun sadece hipoksik koşullarda oluştuğunu göstermişlerdir. Hipoksik koşullarda, AT-406 her iki hücre hattında XIAP seviyelerini düşürmüştür. Apoptozis indüksiyon oranının, hipoksik koşulda normoksik koşulda olduğundan daha belirgin olduğu ortaya koyulmuştur (16).

In vitro olarak 128 aday bileşenin ve AT-406'nın kombinasyon etkisi, 6 insan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hücre hattında (H2030, H1975, H820, A549, H1650, H2228) test edilmiştir. 128 aday bileşen arasından en etkili kombinasyon eşlerinin taksanlar olduğu görülmüştür (17).

Taksanlar, topoizomeraz inhibitörleri ve bromodomain inhibitörleri akciğer adenokarsinom hücre hatlarını (H2030, H1975, H820, A549, H1650, H2228) AT-406 tedavisine karşı hassaslaştırmaktadır. AT-406 ve bromodomain inhibitörü JQ1'in kombine tedavisinin, cIAP1, cIAP2, XIAP seviyelerini düşürerek ripoptozom oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca AT-406 ve JQ1 birlikte tedavisine olan hassasiyetin, kaspaz-8 ekspresyon seviyesi ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (17).

Brunckhorst ve ark. yumurtalık kanseri hücrelerinde apoptozisin AT-406 tarafından indüklendiğini ve bunun AT-406 aracılı XIAP protein seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Karboplatine dirençli beş farklı yumurtalık kanseri hücre hattından üçünü (OVCAR-8, SKOV-3 ve OVCAR-3ip), AT-406'nın tedaviye karşı hassaslaştırdığı bulunmuştur. Bu durum, karboplatin dirençli tümöre sahip hastalar için AT-406' nın tedavi edici potansiyelinin olduğunu göstermektedir. Yapılan i*n vitro* çalışmalar, karboplatin tarafından indüklenen yumurtalık kanseri hücre ölümünü AT-406' nın artırdığını işaret etmektedir (6).

NF-κB'nın çeşitli tümör hücre hatlarında *in vitro* aktive edildiği bilinmektedir. NF-κB, onkogenez, apoptozisin baskılanması ve invazyonla ilişkili genlerin transkripsiyonunu uyarmak için promotörlere ve enhancerlardaki düzenleyici bölgelere bağlanır. Proteazom inhibitörleri, inhibe edici kappa B alfa (IκBα) degredasyonunun inhibisyonu aracılığıyla NF-κB nükleer lokalizasyonunu ve p105 NF-κB prekürsörünün işlenmesini engellemek için kullanılmaktadır (18). cIAP2'nin aşırı eksprese olduğu hücrelerde proteazom inhibitörlerine karşı hassasiyetin az olduğu belirtilmiştir. LP-1 ve ANBL-6 multiple myeloma hücre hatlarında, AT-406'nın, proteazom inhibitörlerinden birisi olan bortezomibin (PS-341) antitümoral etkisini artırdığı bulunmuştur (19). AT-406'nın proteazom inhibitörlerinin NF-κB nükleer lokalizasyonunu engelleme aracılığıyla apoptozisin indüklenmesine karşı hücrelerin hassasiyetini arttırması tedavinin daha etkili olabileceği açısından önemlidir.

Yapılan *in vitro* çalışmalar, çeşitli kanser hücre hatlarında AT-406 ile birlikte bortezomib ya da karboplatin ya da radyasyon ya da JQ1 uygulanmasının apoptozisi indükleyebileceğini desteklemektedir.

Prokaspaz-8'in homoloğu olan c-FLIP, antiapoptotik fonksiyonuyla ekstrinsik apoptozis yolağında yer alır. DISC'teki FADD'a bağlanarak, aktive edilmiş DISC'ten sitozole kaspaz-8 veya -10'un salınımını engeller. Böylece apoptozisi engeller (20). c-FLIP ekspresyonunun inhibitörü olan rocaglamide (ART)'in, eş zamanlı olarak AT-406 ile kullanıldığında U2OS osteosarkoma hücre hattının TRAIL direncini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Ayrıca TRAIL, AT-406 ve rocaglamide'in kombinasyonunun, birçok solid kanser hücre hattında TRAIL ile indüklenen apoptozisi ekstrinsik yolak aktivasyonu aracılığıyla artırdığı da belirtilmektedir. (21).

İn vivo Çalışmalar

AT-406'nın immün yetmezliği olan farelerde MDA-MB-231 ksenograft meme tümörlerinde cIAP1 degredasyonunu, prokaspaz-8 işlenmesini ve poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) kesimini indüklediği bulunmuştur (7).

AT-406'nın *in vivo* tek ajan tedavisine ek olarak ayrıca kombinasyon temelli tedavilerin etkinliği de incelenmiştir. Radyasyon, platin temelli tedaviler, bromodomain inhibitörleri ve taksanlarla AT-406'nın kombine edildiği, farklı tümör hücre ksenograftları ile ilgili yapılmış çalışmalarda kemoterapotiklerin antitümöral aktivitesi üzerinde yeni ajanın etkisi araştırılmıştır (6,15,17).

Baş ve boyun skuamöz hücreli FaDu tümör hücresi taşıyan 10 fare ksenograftından 8'inde, 3 haftalık AT-406 ve radyasyon tedavisi ile tam iyileşme sağlanabildiği bildirilmektedir. Tedavi edilen farelerde sonraki 180 gün boyunca hastalık tekrarlamamıştır. Radyasyona duyarlı hücrelerde AT-406'nın etkisinin moleküler düzeyde kaspaz-3 aktivasyonu ve TNFα mRNA seviyesinde artışa yol açarak tedaviyi hassaslaştıran bir ajan olduğunu göstermektedir (15).

Brunckhorst ve ark.nın *in vivo* çalışmasında, karboplatinle indüklenmiş yumurtalık kanser hücre ölümünü ve denek farelerinin hayatta kalımının arttığı ve AT-406'nın karboplatine karşı bu hücreleri hassaslaştırdığı belirlenmiştir (6).

Akciğer adenokarsinom fare ksenograftlarında AT-406'nın, JQ1 (bromodomain inhibitörü) ya da dosetaksel (taksan) ile kombinasyonu tümörü her birinin tek ajan olarak kullanılmasına göre daha çok küçültmüştür (17).

AT-406'nın farklı kemoterapotiklerle kombinasyonları ile ilgili yapılan *in vivo* çalışmalar, kombinasyon tedavisinin tek ajan etkilerinden çok daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu etkinin hücrelerde kaspazların ve TNFα düzeyinin artışına bağlı olduğu belirtilmiştir. Kanser hücrelerinde apoptozisin indüklenmesiyle antitümöral etkisi söz konusudur.

Klinik Çalışmalar

AT-406 kullanılarak insanlardaki ilk doz artış çalışması, ilacın ilerlemiş solid tümörlü hastalarda tek ajan tedavisi olan yakın zamanda yayınlanmış araştırmadır. Bu araştırma, AT-406'nın güvenilirliğini/tolere edilebilirliğini, farmakokinetiğini, farmakodinamiğini ve antitümör aktivitesini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Otuz bir hastada, 5 mg'dan 900 mg'a kadar dozları kullanmıştır. Bir kişide 180 mg dozunda doz limitleyici toksisite gözlemlenmiştir. Hastalarda genel yan etkiler, kusma, bulantı ve yorgunluk olarak belirlenmiştir. 80 mg'dan fazla olan dozlarda periferik kan mononükleer hücrelerinde cIAP1 seviyesi azalmıştır. En iyi tedavi cevabı olarak 5 hastanın hastalığının stabil durumda kaldığı belirtilmiştir (22).

Günümüze kadar bir diğer klinik deneme, baş ve boyun kanseri olan hastalarda SMAC mimetiği tedavisinin araştırılması için başlatılmıştır. Bu çalışma, daha önceden tedavi edilmemiş safha III/IV baş ve boyun kanseri hastalarda AT-406'nın eş zamanlı olarak cisplatin ve radyasyon ile kombinasyonunu içeren doz bulma ve etkinlik faz I/II çalışmasıdır. Güncel denemede, AT-406'nın maksimum tolere edilebilir dozunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için doz artış periyodu (faz I) ve kemoterapi-radyasyona ek olarak AT-406 alan 94 hasta ile faz II denemeleri yapılmaktadır. Çalışmanın tahmini tamamlanma zamanı Ocak 2019'dur (8).

Sonuç ve Öneriler

SMAC mimetikleri konvansiyonel kanser tedavilerine karşı direnç gelişmesinin ve tedavinin bazı sınırlayıcı etkilerinin üstesinden gelmek için büyük potansiyele sahip yeni antikanser ajanlarının bir sınıfını oluşturmaktadır. SMAC mimetiklerinden biri olan AT-406 çeşitli kanser hücre hatlarında ve *in vivo* olarak farklı kemoterapotiklerle kombine edilerek araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, kombinasyon uygulamalarında, AT-406'nın kanser hücrelerini radyasyon, taksanlar, bromodomain inhibitörleri, platin temelli tedaviler ve proteazom inhibitörlerinin antikanser etkinliğini apoptozisi indükleyerek artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca konvansiyonel kanser tedavilerine direnç gelişmiş farklı kanserlerde tedaviye karşı hassaslaştırdığı da ortaya konmuştur. Günümüzde, baş ve boyun kanseri için kombinasyon tedavisi bakımından Faz I/II klinik çalışması devam etmektedir. Çalışmalardan elde edilen bulgular AT-406'nın özellikle kombinasyon antikanser tedavilerinde umut vaat ettiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Wang J, Li W. Discovery of novel second mitochondria-derived activator of caspase mimetics as selective inhibitor of apoptosis protein inhibitors. J Pharmacol Exp Ther 2014; 349:319-29.
2. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. Toxicol Pathol 2007; 35(4):495-516.
3. Martinez-Ruiz G, Maldonado V, Ceballos-Cancino G, Grajeda JP, Melendez-Zajgla J. Role of Smac/DIABLO in cancer progression. J Exp Clin Cancer Res 2008;27:48.
4. Fulda S, Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer. Nat Rev Drug Discov 2012; 11(2):109-24.
5. Hunter AM, LaCasse EC, Korneluk RG. The inhibitors of apoptosis (IAPs) as cancer targets. Apoptosis 2007; 12(9):1543-68.
6. Brunckhorst MK, Lerner D, Wang S, Yu Q. AT-406, an orally active antagonist of multiple inhibitor of apoptosis proteins, inhibits progression of human ovarian cancer. Cancer Biol Ther 2012; 13(9):804-11.
7. Cai Q, Sun H, Peng Y, Lu J, Nikolovska-Coleska Z, McEachern D, et al. A potent and orally active antagonist (SM-406/AT-406) of multiple inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) in clinical development for cancer treatment. J Med Chem 2011; 54(8):2714-26.
8. Derakhshan A, Chen Z, Van Waes C. Therapeutic small molecules target inhibitor of apoptosis proteins in cancers with deregulation of extrinsic and intrinsic cell death pathways. Clin Cancer Res 2017; 23(6):1379-87.
9. Dubrez L, Berthelet J, Glorian V. IAP proteins as targets for drug development in oncology. Onco Targets Ther 2013; 9:1285-304.

10. Philchenkov A, Miura K. The IAP Protein family, SMAC mimetics and cancer treatment. Crit Rev Oncog 2016; 21(3-4):185-202.
11. Vucic D, Fairbrother WJ. The inhibitor of apoptosis proteins as therapeutic targets in cancer. Clinical Cancer Research 2007; 3(20):5995-6000.
12. Bai L, Smith DC, Wang S. Small-molecule SMAC mimetics as new cancer therapeutics. Pharmacology & Therapeutics 2014; 144(1):82-95.
13. Sun H, Nikolovska-Coleska Z, Yang CY, Qian D, Lu J, Qiu S. Design of small-molecule peptidic and nonpeptidic Smac mimetics. Acc Chem Res 2008; 41(10):1264-77.
14. Fulda S. Promises and challenges of smac mimetics as cancer therapeutics. Clin Cancer Res 2015; 21(22):5030-6.
15. Matzinger O, Viertl D, Tsoutsou P, Kadi L, Rigotti S, Zanna C. The radiosensitizing activity of the SMAC-mimetic, Debio 1143, is TNF-α-mediated in head and neck squamous cell carcinoma. Radiother Oncol 2015; 116(3):495-503.
16. Lu J, Qin Q, Zhan LL, Liu J, Zhu HC, Yang X. AT-406, an IAP inhibitor, activates apoptosis and induces radiosensitization of normoxic and hypoxic cervical cancer cells. J Pharmacol Sci 2014; 126(1):56-65.
17. Langdon CG, Wiedemann N, Held MA, Mamillapalli R, Iyidogan P, Theodosakis N, Platt JT, Levy F, Vuagniaux G, Wang S, Bosenberg MW, Stern DF. SMAC mimetic Debio 1143 synergizes with taxanes, topoisomerase inhibitors and bromodomain inhibitors to impede growth of lung adenocarcinoma cells. Oncotarget 2015; 6(35):37410-25.
18. Orlowski RZ, Baldwin AS Jr. NF-kappaB as a therapeutic target in cancer. Trends Mol Med 2002; 8(8):385-9.
19. Fristedt Duvefelt C, Lub S, Agarwal P, Arngården L, Hammarberg A, Maes K, Van Valckenborgh E, Vanderkerken K, Jernberg Wiklund H. Increased resistance to proteasome inhibitors in multiple myeloma mediated by cIAP2-implications for a combinatorial treatment. Oncotarget 2015; 6(24):20621-35.
20. Fulda S. Targeting c-FLICE-like inhibitory protein (CFLAR) in cancer. Expert Opin Ther Targets 2013; 17(2):195-201.
21. Huang Y, Yang X, Xu T, Kong Q, Zhang Y, Shen Y, Wei Y, Wang G, Chang KJ. Overcoming resistance to TRAIL-induced apoptosis in solid tumor cells by simultaneously targeting death receptors, c-FLIP and IAPs. Int J Oncol 2016; 49(1):153-63.
22. Hurwitz HI, Smith DC, Pitot HC, Brill JM, Chugh R, Rouits E, Rubin J, Strickler J, Vuagniaux G, Sorensen JM, Zanna C. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic properties of oral DEBIO1143 (AT-406) in patients with advanced cancer: Results of a first-in-man study. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 75(4):851-9.