FABAD J. Pharm. Sci., 46, 2, 159-178, 2021

REVIEW ARTICLES

Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları

Süreyya ÖLGEN[*], Ahmet Mesut ŞENTÜRK[**]

Design of Tyrosine Kinase Inhibitory Compounds and Anticancer Mechanisms of Action

SUMMARY

Cancer is a complex disease that is caused by uncontrolled division and proliferation of cells and under the influence of genetic and conditions. There are more than 100 types of cancers known and standardized therapies to certain types of cancers as much as possible have been developed. The DNA of any human on Earth is not alike. Therefore, patients provide different responses to similar treatments. Tyrosine kinases (TKs) are a family of enzymes involve the signal transduction in human cell. TKs are essential needs for normal human physiology. Destruction of normal functions cause abnormal cell activities, immunological, neurological, metabolic and infectious diseases, especially cancer. Among the kinases, Abelson Leukemia (Abl), sarcoma (Src), epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) are primary molecular targets for selective inhibition and are considered the most successful targeted therapy for tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Today, there are many Food and Drug Administration approved TKIs, which are frequently used in cancer treatment. In this review, the design strategies of the compounds as TKIs, the structure-protein interaction relationships, the functional role of the kinases targeted in the inhibitor design, the structural analysis of the binding modes of the kinase inhibitors, and the current developments in the therapeutic interventions of tyrosine kinase inhibitors have been discussed.

Key Words: *Cancer, inhibitor design, TKIs, structural analysis, selectivity, specifity.*

Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları

ÖZ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Bilinen 100'den fazla kanser türü mevcuttur ve bu kanserler için belli tedaviler geliştirilmiştir. Dünya üzerindeki hiçbir insanın DNA'sı birbirine benzemediği için hastalar benzer tedavilere farklı cevaplar vermektedir. Tirozin Kinazlar (TK'lar) insan hücresinde sinyal iletimine dahil olan bir enzim ailesidir. TK'lar, normal fizyoloji için gerekli olup, fonksiyonunun bozulması sonucu anormal hücre aktivitesine ve kanser başta olmak üzere immünolojik, nörolojik, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarına neden olmaktır. Kinazlar arasında, Abelson Lösemi (Abl), sarkoma (Src), epidermal büyüme faktörü reseptörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü seçici inhibisyon için birincil moleküler hedeflerdir ve tirozin kinaz inhibitörlerinin en başarılı hedeflenmiş tedavisi olarak kabul edilirler. Günümüzde kanser tedavisinde sıkça kullanılan Tirozin Kinaz inhibitörlerinden (TKI'leri) Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi tarafından onaylanmış birçok ilaç mevcuttur. Bu derlemede TKI olarak tasarlanan bileşiklerin tasarım stratejileri, yapı-protein etkileşim ilişkileri, inhibitör tasarımında hedef alınan kinazların fonksiyonel rolü, kinaz inhibitörlerinin bağlanma modlarının yapısal analizi, terapötik kullanımları mevcut gelişmeler hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Kanser, inhibitör tasarımı, TKI'leri, yapısal analiz, selektivite.*

Received: 20.07.2020
Revised: 13.10.2020
Accepted: 22.10.2020

[*] ORCID: 0000-0002-0725-8413, Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 10. Yıl Cad. No:45 Topkapı/ İSTANBUL
[**] ORCID: 0000-0001-6818-6161, Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 10. Yıl Cad. No:45 Topkapı/ İSTANBUL

[*] Corresponding Author: Süreyya Ölgen
Tel: 444 8 276, Fax: 90 212 416 46 46, e-mail: solgen@biruni.edu.tr

GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Kanserin temelinde, hücrenin yaşaması, büyümenin kontrolü gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak bir araya gelmesi yer almaktadır. Kanserin gelişimi sürecinde tümör hücreleri birçok fenotipik özellikler kazanır. Ayrıca, bu hücreler özgün mikro çevreden bağımsız olarak yaşamını devam ettirme ve metastaz yapma özelliğine sahiptir (McCormick, 2000).

Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) verilerine göre, kanser dünyada ölüme neden olan ikinci sıradaki hastalıktır. Erkeklerde kanser görülme oranı kadınlardakinden yaklaşık yüzde 25 daha fazladır. Dünya genelinde her 100 bin erkekten 205'inde, her 100 bin kadından ise 165'inde kansere rastlanmaktadır. Dünyada her yıl 10,9 milyon kişiye kanser tanısı konmaktadır. 2018 verilerine göre kanserden 9.6 milyon kişi ölmüştür. Akciğer, prostat, kolon, mide ve karaciğer kanserleri erkeklerde en çok oluşan kanser türleridir ve kadınlarda ise en çok meme, kolon, akciğer, rahim ve tiroit kanserleri oluşmaktadır (https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1, erişim tarihi 06.05.2020). Türkiye'de yılda 163.500 civarında yeni kanser vakası teşhis edilmektedir. Ülkemizde bir günde yaklaşık 450 kişiye kanser teşhisi konulduğu söylenebilir. Bu veriler Avrupa ülkeleri ve Amerika'dan daha düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerde, kanser riskindeki artış 2025 yılına kadar devam edecektir; gelişmiş ülkelerde ise, düşüş yaşanmadığı takdirde sabit düzeyde kalacaktır (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2018).

Kanser tedavisi, tümörün bulunduğu yere ve şekline göre, bölgesel ya da sistemik olabilmektedir. Kanserin tedavisinde genellikle kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemler olmakla birlikte, hormon terapisi ve biyolojik yöntemler de kullanılmaktadır (https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment, erişim tarihi: 06.05.2020). Günümüzde kullanılan kanser ilaçlarının büyük çoğunluğunu TKİleri oluşturmaktadır. (TK) insan hücresinde sinyal iletimine dahil olan enzim ailesidir. TKlar, normal fizyoloji için gerekli olup, hücre homeostazisi hücre çoğalması, büyümenin durdurulması ve apoptozis (programlı hücre ölümü)'ünde rol oynayan sinyal iletim meknizmalarını düzenlenektedir. Bu fonksiyonların bozulması sonucu anormal hücre aktivitesine ve kanser başta olmak üzere immünolojik, nörolojik, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarına neden olmaktadır. TKİ'ler, TK'ların, katalizlediği protein fosforilasyonunu engelleyerek hücre döngüsünü durdurur ve tümör hücresinin apoptozunu sağlar; bu etkileriyle kanser tedavisinde kullanılır. (Hong ve ark., 2014; Gurkan-Alp ve Bozca, 2019).

Son yirmi yılda FDA tarafından 52 adet küçük molekül ağırlıklı TKİ ilaç onaylanmış ve kanser tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır (Roskoksi R., 2020).

ANTİ-KANSER İLAÇLAR VE TİROZİN KİNAZLARIN KANSER TEDAVİSİNDE ROLÜ

Günümüzde tedavide kullanılan anti-kanser ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

- Mitoz inhibitörleri
- Alkilleyici bileşikler
- Antimetabolitler
- Sitostatik antibiyotikler
- Hormon ve hormon antagonistleri
- Diğer sitostatikler
- Radyoaktif izotoplar
- İnterferon
- Tirozin kinaz inhibitörleri

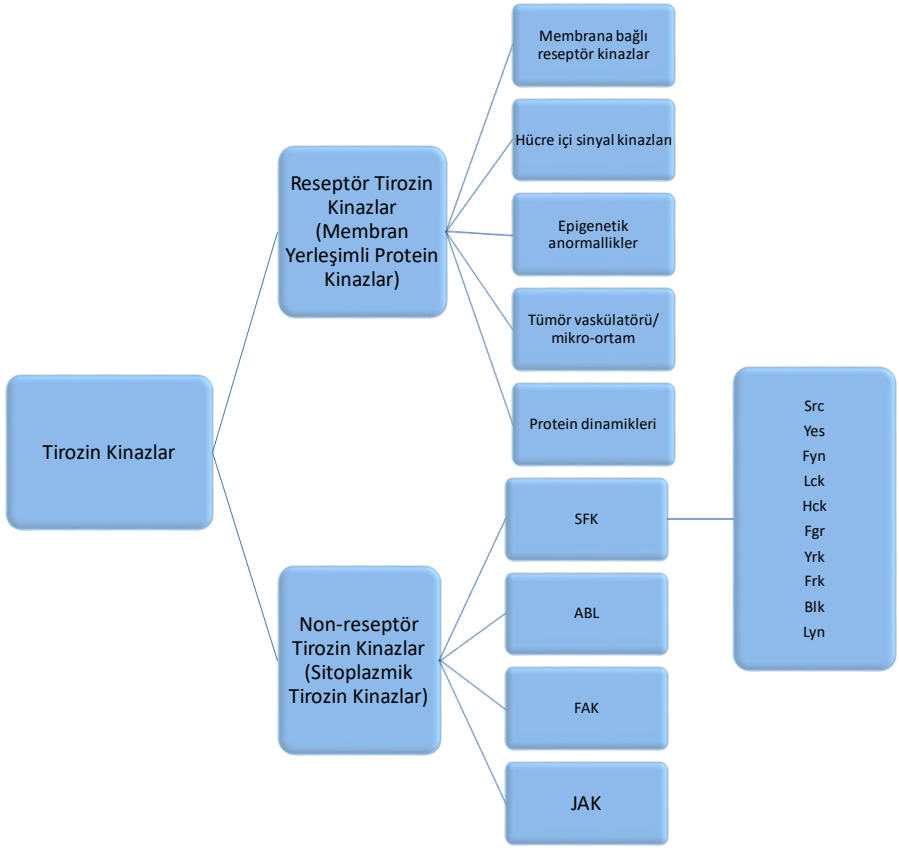
Geleneksel kanser tedavileri, doğrudan belirli makromolekülleri veya enzimleri hedef almasına rağmen, genellikle hızla bölünen normal hücreler (kemik iliği ve gastrointestinal sistem hücreleri gibi) ve tümör hücreleri arasında etkin olarak ayırım yapamadığından toksik yan etkilere neden olmaktadırlar. Buna karşılık tümör büyüme ve gelişim sürecine dahil olan hücre sinyal iletimi ve diğer biyolojik yolakları etkileyerek tümör hücrelerine yüksek seçicilik gösteren hedeflenmiş yeni tedavi yöntemleri, geniş terapötik pencerede ve düşük toksisite ile tedavi imkanı sağlamaktadır (Alberts ve ark., 2008).

Hedeflenmiş tedavilerin geleneksel tedavilerle birlikte kullanımı kanser tedavisinde, yeni ve daha başarılı bir tedavi yaklaşımıdır. Bu nedenle hedeflenmiş tedaviler kanser tedavisinde daha ümit verici bir yöntem olarak görülmektedir. Bugün hedeflenmiş tedavilerden birisi olan TKİ'lerden kanser tedavisinde kullanılan ve FDA tarafından onaylanmış birçok inhibitör ve klinik çalışmaları devam eden pek çok molekül mevcuttur. Bu bileşiklerle kanser hastalarının tedavisinde ve yaşam kalitelerinin artırılmasında pek çok olumlu sonuçların alınması, protein tirozin kinazları ilaç geliştirme çalışmalarında temel hedef haline getirmiştir (Korfee ve ark., 2004).

Tirozin kinazlar

Tirozin kinazlar, her insan hücresinde sinyal iletimine dahil olan enzim ailesidir. Bu enzimler proteinleri fosfatlamak suretiyle hücre içi ve dışı uyarıların hücreye ulaşmasını ve cevap olarak büyüme, farklılaşma, göç ve metabolizma gibi hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadırlar. TK'lar, normal fizyoloji için gerekli olup, fonksiyonunun bozulması sonucu anormal hücre aktivitesine ve kanser başta olmak üzere immünolojik, nörolojik, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarına neden olmaktadır.TK'lar, ATP'nin gama fosfat grubunun hedef proteinlerdeki tirozin aminoasitlerinin fenolik hidroksil grubuna transferini katalizleyen enzim grubudur. Hücre çoğalması, farklılaşması, taşınması ve apoptozisi gibi biyolojik olayların düzenlemesinde önemli rol oynamaktadırlar (https://aminoacidstoday.com/tyrosine-kinase/, erişim tarihi 06.05.2020).

TK'lar (Şekil 1) reseptör protein kinazlar (membran yerleşimli protein kinazlar, Resepör tirozin kinazlar (RTK)) ve Non-reseptör protein kinazlar (sitoplazmik protein kinazlar, NRTK) olarak sınıflandırılır (Soverini ve ark., 2012; Baccarani, 2012). Membrana bağlı reseptör kinazlar (c-mezenkimal-epitelyal geçiş / hepatosit büyüme faktörü, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü ve İnsülin Büyüme Faktörü Reseptörü), hücre içi sinyal kinazları (Src, PI3K / Akt / mTOR ve Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz Yolları), epigenetik anormallikler (DNA metiltransferaz ve histon deasetilaz), protein dinamikleri (Isı Şok Proteini 90, Ubikitin-Proteazom Sistemi) ve tümör vaskülatürü veya mikro- ortam (Anjiogenez, Hipoksiye Bağlı Faktör, Endotel, Integrin) olarak tümör anormalilerini oluşturan spesifik hedefler olarak sınıflandırılmışlardır. RTK, hücre-hücre iletişimine yardım eden sinyal iletim yollarının temel bileşenidir. Polipeptid ligandları bağlayan ve özellikle büyüme faktörlerinin de yer aldığı bu transmembran reseptörleri; hücresel büyüme, farklılaşma ve metabolizasyon gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır (Hubbard ve ark., 2007). NRTK'ların sürekli aktivasyonu ve onkojenik sinyal iletimi, transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiogenez gibi malign fenotipe özgü hücresel olayları hızlandırır (Doğan, 2012). NRTK'lar, sitoplazmik reseptör kinazlar Src kinaz ailesi (SFKs), Abl, fokal adezyon kinazı (FAK) ve janus kinaz (JAK)'lar olarak sınıflandırılmışlardır. Bu grubun en büyük üyesi olan Src Ailesi Kinazlar (SAK)'lar Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Hck, Fgr, Yrk, Frk ve Blk olmak üzere 10 farklı proteinlerinden oluşmaktadır. Bu ailenin üyeleri proliferasyon, farklılaşma, göç, adezyon, anjiogenez, istila ve bağışıklık gibi fonksiyonların düzenlenmesinde görev alırlar (Taylor ve Shalloway, 1996; Frame, 2004; Sicheri ve Kuriyan, 1997; Yeatman, 2004). Sitoplazmik TK'lar genel olarak SH-2, SH-3 ve tirozin kinaz bölgelerinden oluşmaktadır. SH-2 ve SH-3 bölgeleri protein-protein etkileşmelerinden sorumludur. TK bölgesi ise aktivasyondan sorumlu bölgedir. İstirahat halindeki hücrelerde bu proteinler sitoplâzmada inaktif halde bulunurlar. Büyüme faktörleriyle hücrelerin uyarılmasından sonra aktif hale gelen bu proteinler, sitoplâzmadaki veya çekirdekteki hedeflerine yönelirler (Ingley, 2008). Bu proteinler hücre bölünmesi, farklılaşması, yayılması gibi normal hücresel sinyal iletim yolaklarının düzenlenmesinde rol alırken, sürekli aktivasyon sonucu tümör gelişimine ve metastazına neden olmaktadır (Kumar ve ark., 2011).



Şekil 1. TKların Sınıflandırılması

Src'nin yapısı, benzeri olmayan bir NH2-terminal bölgesi, iki korunmuş Src homoloji alanı (SH2 ve SH3) ve bir protein kinaz yöresinden oluşmaktadır (Xu ve ark., 2005; Kopet, 2007). Src'nin fonksiyonlarının düzenlenmesinde, C-terminali Src kinaz (Csk) tarafından fosforile edilerek daha düşük enerjili aktif bir konformasyonu oluşan bir C-terminal kinaz yöresi (insan Y530'a karşılık gelen Y527) sorumludur (Sicheri ve Kuriyan, 1997). Csk'nin ayrıca kanserojenezde erken bozulmaya uğradığı gösterilmiştir (Kunte ve arl., 2005). Y416'daki (insan Y419'a karşılık gelen) kinaz alanındaki otofosforilasyon, konformasyonu değiştirir ve intrinsik kinaz aktivitesini arttırır (Roskoski, 2005).

Src enzimi de invazyon, migrasyon, proliferasyon, anjiogenez ve apoptoz dahil olmak üzere SH2 ve SH3 alanları aracılığıyla yapısal ve sinyal proteinleri ile etkileşimi yoluyla çoklu hücresel süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır (Frame, 2004). Src ayrıca büyüme faktörü reseptörlerine ve integrinlerine bağlanarak artan reaktif oksijen türleri (ROS) dahil hücresel stres ve fosfataz aktivitesindeki değişiklikler ile aktive edilmektedir.

Src aktivasyonu ile kanserin ilerlemesi arasındaki ilişki oldukça dikkat çekicidir. Bu hipotez, Src protein kinaz aktivitesinin neoplastik dokularda normal dokulardan daha yüksek olduğunun tespit edilmesi ile kanıtlanmıştır (Frame, 2002). İnsanlarda oluşan kanserlerin oluşumunda ve Src'nin aktive edilmesinde çeşitli mekanizmalar rol almaktadır. Bunlar arasında en önemlisi ATP tarafından fosforile edilen kinazların fosfotazlara karşı çeşitli etkileşim göstermesi ve cevap oluşumu sayılabilir (Alper ve ark., 2005; Sen ve Johnson, 2011). Kanserlerin pek çok çeşidinde yüksek Src protein kinaz aktivitesi de belirlenmiştir (Aleshin ve Finn, 2010; Egan ve ark., 1999). Src kinaz aktivitesinin meme karsinomasında normal dokulardan 4 ile 20 kat daha fazla olduğu ve bu tümörlerin hücre hatlarında

30 kat daha fazla Src aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Levin, 2004; Muthuswamy ve ark., 1994). Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki artmış Src aktivitesi, insanlarda oluşan kanserlerde Src mutasyonu sonucu oluşan onkojen oluşumundan sorumludur (Schenoneve ark., 2007). Kolorektal, özofagus, yumurtalık, meme, akciğer, karaciğer, mide, melanoma, prostat ve pankreatik kanserler dahil olmak üzere birçok kanserde anormal Src aktivesi olduğu saptanmıştır (Wiener ve ark., 1999; Buddle verk., 1994; Wiener ve ark., 1999; Kumble ve ark., 1997; Niu ve ark., 2002; Summy ve Gallick, 2003; Dehm ve Bonham, 2004; Keykavous ve Gongqin, 2005; Suzuki ve ark., 2005; Jianfei ve ark., 2006; Tegtmeyer ve Backert, 2011). Özellikle, gastrointestinal kanserlerde hastalık ilerledikçe Src aktivitesinde bir artış görülür ve bu hücrelerdeki rezistans, Src'nin artan aktivasyonunun bir sonucu olarak görünmektedir (Talamonti ve ark., 1993; Shah ve Gallick, 2007). Src aktivasyonun, artan transkripsiyon yoluyla tümör hücrelerindeki genetik ve epigenetik değişikliklerin bir sonucu olduğu da düşünülmektedir (Yeatman, 2004; Dehm ve Bonham, 2004).

Src proto-onkogeninin insan kolon kanserinin indüksiyonu ve ilerlemesindeki rolü sıklıkla gözlenmiştir ve kolon kanser hastalarında Src aktivitesinin 5 ila 8 kat arttığı gösterilmiştir (Ellis ve ark., 1998; Brunton ve ark., 1997). Başka araştırmalarda Src aktivitesinin pankreas kanserinde ki etkileri de incelenmiş ve pankreatik duktal kanserlerde Src aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (Lutz ve ark., 1998). Src'nin makrofaj aracılı inflamatuar sitokinlerin üretiminde birçok rolü olduğu bildirilmiştir. Makrofajların çeşitli bağışıklık cevaplarından ve romatoit artrit, ateroskleroz, diyabet, obezite, kanser ve osteoporoz gibi enflamatuar hastalıklardan sorumlu olduğu bilinmektedir (Byeon ve ark., 2012). Bunlara ek olarak Src kinaz inhibisyonu, osteoporoz ve inflamasyon aracılı kemik kaybı gibi kemik hastalıkları ilaç keşfi için ilgi çekici bir terapötik hedeftir. Çünkü Src osteoklast formasyonunda ve osteoblast aktivitesinde görev almaktadır (Kim ve ark., 2009).

Tirozin kinaz inhibitörleri

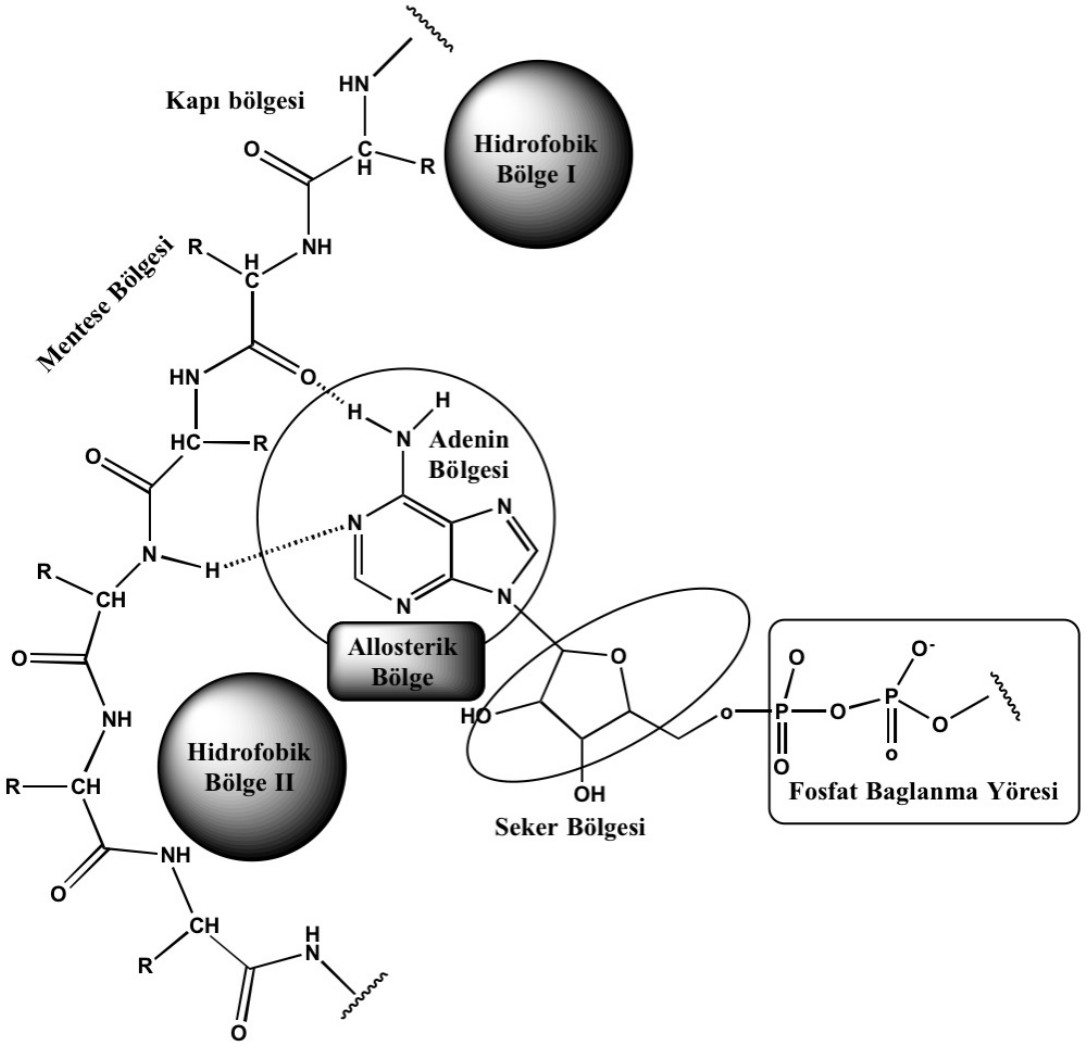
TKların katalizlediği protein fosforilasyonu TKİ tarafından engellenerek hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve gelişimi, apoptozis, transkripsiyon, trombosit agregasyonu, anjiogenez gibi olayları kontrol altına alarak kanser tedavisinde kullanılırlar (Norman, 2012). TKİ' lerin birçoğu preklinik çalışmalarda biyolojik olarak etkili olmalarına rağmen Faz III klinik denemelerinde negatif sonuç vermişlerdir (Ojemuyiwa ve ark., 2014). TKlar üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır ve özellikle Src inhibitörleri de hem akademide hem de ilaç endüstrisinde araştırmacıların odaklandığı alanlardan biridir (SuSa ve ark., 2000; Lu ve ark., 2012; Trevino ve ark., 2006). Src inhibitörleri Src enziminin temel işlevini, aktivitesine ve hedef molekülleri ile etkileşime girme kabiliyetini önlenmelerine göre, genellikle üç ana sınıfa ayrılırlar: 1) TKİ: ATP yöre blokörleridir. 2) Protein-protein etkileşim inhibitörleri: protein tanıma inhibitörleri; SH2, SH3 veya substrat bağlanma bölgesi bloke eden moleküller 3) Enzim stabilizasyonunu bozan inhibitörler: Src ve ısı şok proteini (Heat-Shock Protein, HSP) arasında bir korelasyon sağlarlar (Wadhawan ve ark., 2011; Ungefroren ve ark., 2011).

Preklinik ve klinik veriler, kanserli hastaların tedavisinde Src inhibitörlerinin potansiyel kullanımının yararlı olduğunu desteklemeye devam etmektedir. Ancak mevcut çalışmalar, sadece tek başına Src inhibitörlerinin kullanılmasının sadece sınırlı klinik fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Klinik olarak anlamlı sonuçlar elde etmek için büyük olasılıkla setuksimab (bir monoklonal antikor) veya oksaliplatin (alkilleyici anti-kanser bileşik) gibi diğer sitotoksik kemoterapötik ajanlarla kombine halde hedefe yönelik tedavilerde uygulamanın daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Aşırı aktive olmuş SFK'ların oluşturduğu kontrolsüz hücre proliferasyonunu bloke etmek için çeşitli bileşikler geliştirilmiştir (Lu ve ark., 2012).

Bu makalede bahsedilen bileşikler ilaç olarak geliştirilmiş, *in vitro* ve *in vivo* çalışmaları yapılmış potent TKİ olan küçük moleküllerdir.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri Tasarım Stratejileri

Başlangıçta klinikte kullanılan TK'ların çoğu ATP aktif bölgesine bağlanmak üzere tasarlanmıştır. Bu bölgeyi hedeflemek daha seçici inhibitör tasarlamak için avantajlıdır. Çeşitli kimyasal gruplar bileşiklerin ATP bölgesindeki cebe karşı seçicilik ve bağlanma özelliklerini düzenlemek için tasarlanmıştır. ATP bağlanma yöresine inhibitörün bağlanmasında önemli rol oynamaktadır (Martin ve ark., 2004; Parang ve Sun, 2005; Cao ve ark., 2008). İnhibitörler genelde iki veya daha fazla hidrojen bağı yapan alifatik ve aromatik gruplar içerir (Zhang ve ark., 2009). Kinazlara bağlanma tiplerine göre, kinaz inhibitörleri 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere dört farklı tipte kategorize edilir. Tip 1 inhibitör moleküller ATP-kompetitif inhibitörlerin ana grubunu oluşturur. İnsandaki kinazların ATP cebinin yapısı iyi bilinmektedir (Şekil 2, Olgen, 2016). Bu nedenle, kinazın ATP cebini hedefleyen bir inhibitör tasarlamak nispeten kolaydır (Traxler ve ark., 1999; Hind ve ark., 2013; Yan ve ark., 2013). Tip 1 inhibitörleri ATP-kompetitif inhibitörlerin ana grubunu oluşturur ve kinazın aktif konformasyonunu tanımlar.

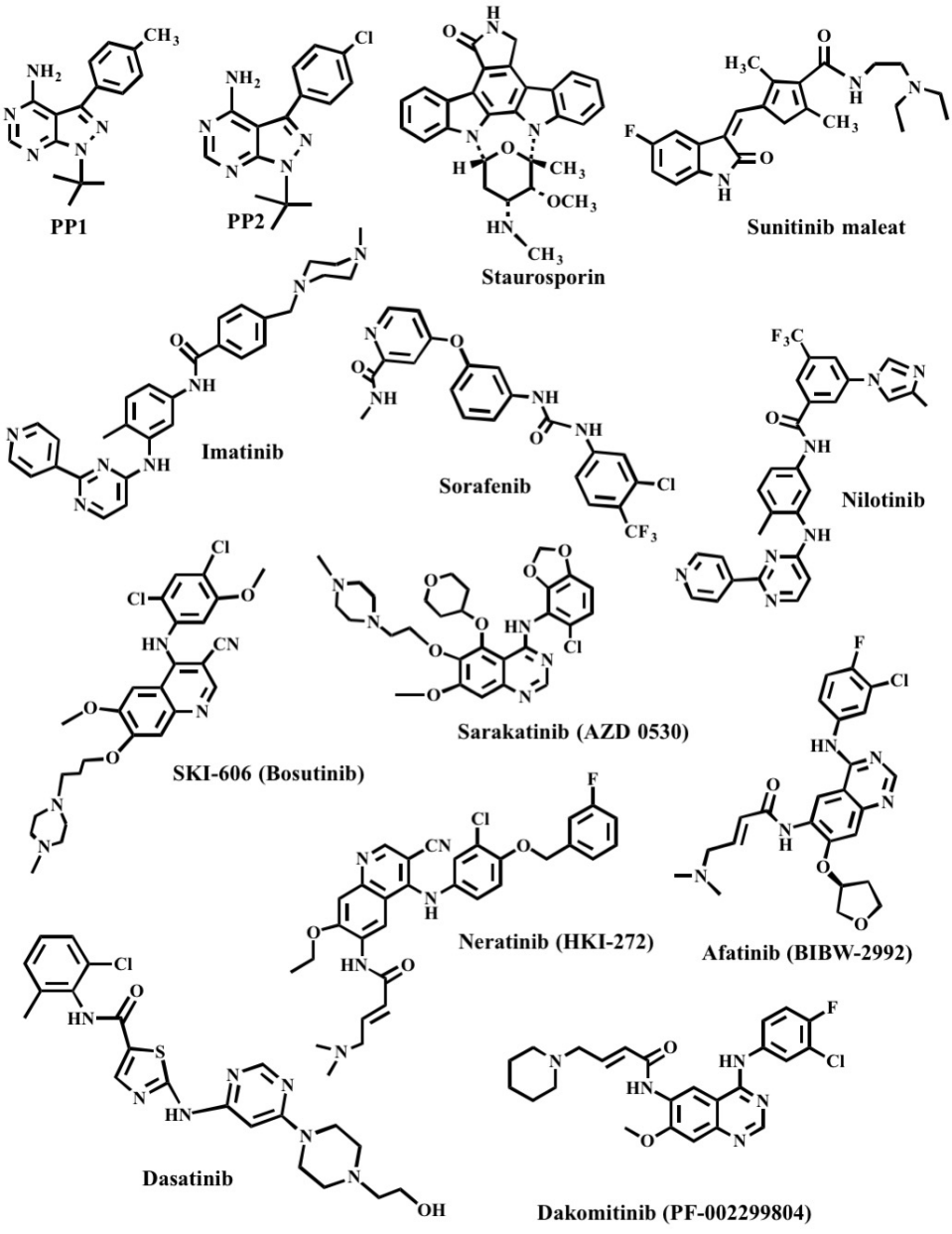


Şekil 2. Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Etkileştiği Enzim Yöresi (Olgen, 2016).

Tip 1 inhibitörler adeninin ekzosiklik amino grubu tarafından oluşturulan kinazın menteşe bölgeleri ile bir ila üç arası hidrojen bağı yaparlar. Tip 1 inhibitörleri tarafından işgal edilen bölge de alt gruplara ayrılabilir: Hidrofobik bölge 1, Hidrofobik bölge 2, Adenin bölgesi, Riboz bölgesi ve Fosfat bağlanma bölgesi (Liu ve Gray, 2006). Bu bölge neredeyse tüm kinaz inhibitörlerinin tasarlanmasında kullanılmaktadır. Abl-İmatinib kompleksindeki P38 isimli riboz bağlanma cebi çeşitli polar gruplara sahiptir. Adenin bağlanma cebi p38 ve Abl gibi diğer kinazlarda bulunan giriş kontrolörü (gatekeeper) olarak bilinen küçük bir kalıntı içerir (Hubbard ve ark., 1994; Yi ve Nathanael, 2006). Tasarlanan bileşiklere ek hidrofobik gruplar konularak yapılan modifikasyonlar ATP bağlanma bölgesi inhibitörleri için yararlı olabilir. Kinaz enziminin aktif bölgesi bir AspPheGly (DFG) düğümünü içerir (Dietrich ve ark., 2010). Kinaz konformasyonunun aktif veya inaktif olmasını fenilalanin yapısındaki fenil halkasının pozisyonu belirler. DFG düğümündeki aspartat aktif konformasyonu sağlar. Aspartatın C-N bağı etrafında dönen fenil halkası ise inaktif konformasyonu belirler.

Pirazolo[3,4-d]pirimidinler, pirolo[2,3-d]pirimidinler, prido[2,3-d]pirimidinler, kinolinler, indolinonlar, pirazolokarboksamidler ve pirazolil kinoksalinler Src aracılı tirozin fosforilasyonun ATP komeptitif inhibitörleri olarak keşfedilmiştir (Curt ve ark., 2019; Saxty ve ark., 2019). PP2 [1-tert-Butil-3-p-kloro-1 H-pirazolo [3,4-d]-pirimidin-4-il-amin] (Şekil 3), nanomolar aralıkta 0,17 μM IK_{50} değerine sahip olan ilk seçici Src inhibitörüdür (Zhu ve ark., 1999). Hck ve Src nin yapıları birbirinden farklı olduğundan dolayı PP1[1-tert-Butil-3-p-metil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-il-amin] (Şekil 3), Hck için bir kompetitif inhibitörken Src nin ATP bağlanma bölgesi için bir non kompetitif inhibitördür. Yapısal çalışmalar PP1 ve PP2'nin inaktif Hck'in ATP bağlanma bölgesini işgal ettiğini göstermiştir (Louise ve ark., 2009). Staurosporin ve Sunitinib malat gibi birçok tip 1 inhibitörü, (Şekil 3) enzimatik inhibisyon deneyleri ile aktiviteleri test edilerek keşfedilmiştir. Heterosiklik bir halka sistemine sahip bu inhibitörler, pürinin bağlanma bölgesini işgal eder ve bu bileşiklerin yan zincirleri, hidrofobik bölgeler I ve II'ye bitişik olacak şekilde yerleşir (Manley ve ark., 2005).

Tip 2 inhibitörleri, kinazın inaktif konformasyonunu tespit edip ATP cebiyle bağlantı kurar ve cebin yanındaki bölge ile etkileşime girerler. Bu temas bileşiklerin seçiciliğini ve inaktif konformasyona bağlanma özelliklerini iyileştirir. Bu kinaz inhibitörleri genel olarak Tip 1 inhibitörlerinden daha etkilidir (Manley ve ark., 2005). Tip 2 inhibitörlerin aktif olmayan konformasyonu, ATP cebinin yanında, "allosterik bölge" olarak adlandırılan ekstra bir hidrofobik cebe yerleşir. Bilinen tip 2 inhibitörlerinin kristal yapısı incelendiğinde birçoğunun benzer farmakofor modeline sahip olduğu ve hidrojen bağları yaptıkları gösterilmiştir. İmatinib (STI571) ve Sorafenib gibi tip 2 inhibitörler (Şekil 3) allosterik yöreye bağlanırlar (Soverini ve ark., 2012). İmatinib üzerinde birçok modifikasyonlar yapılarak fenilamino pirimidin yapısındaki bileşiklerin optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3. Tirozin Kinaz İnhibitörü İlaçlar

Bileşiklerin kolay sentezlenebilir olması ve çekirdek yapının ilaç benzeri özelliklerini kullanarak tasarlanması, pirimidin halkasının 4-pozisyonunda birkaç sübstitüent ve fenil halkasının 6. pozisyonuna metil grubunun yerleştirilmesi sonucunda, daha seçici protein kinaz inhibitörleri olan öncü bileşiklerin keşfi mümkün olmuştur (Biswal, 2012).

İmatinib ATP nin aktif konformasyonuna bağlanıp substrat proteinlerini fosforiller ve inaktif konformasyonun oluşumunu önler. Abl ile İmatinib kompleksinin reseptör etkileşimlerinin belirlenmesi ilaçların mekanizmalarının anlaşılmasına ve rezistans oluşumuna karşı yeni ilaçlar keşfedilmesine yardımcı olmuştur. Dirençli mutasyonlarının çoğu İmatinib ile doğrudan etkileşim ile veya spesifik inaktif konformasyona bağlanmak için gerekli olan bölgeler ile etkileşim sonucu gerçekleşir. Örneğin, giriş kontrolörü olan treonin (T315I), izolösine dönüşe-

rek mutasyon meydana geldiğinde, potens kaybolur çünkü izolosin boyut olarak daha büyüktür ve sterik engel yaparak ilacın hidrofobik yöreye erişimini kısıtlar. Tüm tip 2 inhibitörleri, üre veya amid grupları içerirler ve hidrojen bağı aracılığı ile donör-akseptör çifti oluşturur ve hidrofobik kuyruk kısımları allosterik bölge ile etkileşime girer. Bir ana gruba sahip tip 2 inhibitörlerin çoğu adenin bölgesine uzanır ve kinazın menteşe yöresindeki amino asitler ile tek bir hidrojen bağı oluştururlar. Bu inhibitörlerde ana bölümün bağlanma afinitesi nispeten zayıftır. İkici jenerasyon Tip2 inhibitörleri ise ilaçların potensini arttırma çalışmaları esnasında keşfedilmiştir. Bu tür ilaçların Abl'nin İmatinibe karşı olan direnç mekanizmasına karşı koydukaları tespit edilmiştir (Azam ve ark., 2003). Bunlar arasında, Nilotinib'in (AMN107, Şekil 3) aktivitesi IK_{50}= 30 nM olarak rapor edilmiştir ve İmatinib'den 15 kat daha yüksek bir potense sahiptir. Yaygın olarak gözlenen M351T mutasyon'nun yapısal incelemesi Nilotinib'in, İmatinib gibi Abl kinazın inaktif konformasyonuna bağlandını göstermiştir. Nilotinib oldukça iyi topolojik uyum göstererek, kinaza İmatinib'den daha iyi bir afinite sağlar. Nilotinib'in trifluorometil grubu hidrofobik cebe bağlanır ve bu grup Leu298, Val299, Phe359 amino asitleriyle bağ kurar. Nilotinib'in triflorometil/imidazol ile yer değiştirilen fenil grubunun, piridinil ve pirimidinil gruplarına göre potensi önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır. F317L mutasyonu enzimin menteşe bölgesinde gerçekleşir ve Glisin içeren düğümdeki E255K/V piridinil ve pirimidinil gruplarına etki eder. Bu mutasyon Nilotinib'in enzim afinitesi üzerinde İmatinib'den daha az etkiler. M351T mutantının İmatinib'e dirençli fakat nilotinib'e karşı direçsiz oluşunun nedeni henüz net değildir. Fakat Weisberg ve arkadaşları (Weisberg ve ark., 2005), İmatinib'in C-terminal lobunda Ile360 ve His361 karbonil oksijenlerle doğrudan hidrojen bağları yapması ve Nilotinib'in imidazol grubunun N-terminal lobuyla etkileşime girmesi sonucunda bu etkilerin ortaya çıktığını açıklamışlardır.

Daha sonra hem Src hem de Abl kinazlar için seçici olan bir tiyazol karboksamid ailesi keşfedilmiştir ve bu ailenin temsili bileşikleri olan 2-amino-1,3-tiyazol-5-karboksamidler üzerinde yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin Src ve Abl'ye ek olarak Yes, Lck, c-Kit ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü gibi diğer birkaç kinazlara karşı etkili olduğunu göstermiştir (Bantscheff, 2007). Dasatinib çok hedefli bir reseptör TKİ'üdür. Bcr-Abl, kök hücre faktörü reseptörü (c-KIT), PDGFR ve SFK'ları inhibe eder. Dasatinib (Şekil 2), gastrointestinal stromal tümörler (GIST), prostat kanseri, malign plevral mezotelyoma, sarkomlar, KHDAK, kolorektal kanser, glioblastom ve multipl miyelom ve diğer hematolojik maligniteler dahil olmak üzere çeşitli katı tümörlerin tedavisinde kullanılır. Ayrıca melanom, baş ve boyun kanseri, meme kanseri ve yumurtalık kanseri gibi bazı katı tümörlerin tedavisi için umut verici bir terapötik ajandır (Gnoni ve ark., 2011). Dasatinib, regüle edilmemiş kinaz aktivitesini inhibe eder ve Kronik Miyelojenik Löseminin (KML) tedavisinde kullanılır (Mughal ve ark., 2006). Dasatinib T315I hariç glisin-zengin düğümünde ve aktivasyon segmentinde meydana gelen Abl mutasyonlarına karşı dirençlidir, ayrıca İmatinib'den 300 kat daha aktiftir. Dasatinib genellikle ATP nin adenin grubunun bağlandığı alanı işgal ederek moleküldeki aminotiyazol grubu aracılığıyla Abl'nin aktif konformasyonu ile etkileşir. Dasatinib'in 2-kloro-6-metil fenil halkası, tiyazol karboksamid grubunun orto pozisyonuna yer alır ve Thr315 yakınlarındaki hidrofobik cebe girer. Menteşe bölgesi iskeleti ile bu iki heteroaromatik halka etkileşime girer, bu etkileşimler tiazolün C4 karbonu ile Glu316 nın karbonilinin oksijeni ve pirimidinin C5 karbonu ile Met318 in karbonil oksijeni arasında olur (Jabbour ve ark., 2013). Dasatinib ve İmatinib ile kompleks oluşturan Abl yapıları arasındaki en önemli fark konformasyonlarıdır. İnaktif imatinib içindeki DFG motifinin Phe382'si ATP bağlanma bölgesine bağlanır. Buna karşılık, aktif Dasatinib ile bağlanan DFG kısmının Phe382'si ATP bağlanma bölgesi dışında etki gösterebilir (Zhang ve ark., 2009). Dasatinib ve İmatinibin'in

temel iskeletleri aktif bölgeyle etkileşim gösterse de yapıların geri kalanları proteinin farklı kısımlarıyla etkileşime girer. Özellikle Dasatinib, Phe382 tarafından işgal edilen hidrofobik cebe doğru yönelemez. Bununla birlikte, İmatinib'in metilfenil kısmı hidrofobik cep ile etkileşir. Daha sonra gösterilmiştir ki Dasatinib'in aktif konformasyona bağlanmak için düğüm aktivasyonu gerekirken İmatinib için gerekli değildir (Biswal, 2012).

Hematolojik malignitenin tedavisi için klinik çalışmalara kadar ulaşan en başarılı ATP kompetititf inhibitörlerden biride, kinolon ailesinden türetilen moleküllerdir ve bu bileşiklerin ilk örneği 4-anilinokinolin-3-karbonitril türevleridir (Levinson ve Boxer, 2012). İlk önce Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR) modifiye edici ajan olarak sentezlenmiş fakat daha sonra, uygun gruplarla substitüe edilmiş türevlerinin, *in vitro* ve *in vivo* olarak kanıtlanmış biyolojik aktiviteye sahip güçlü Src kinaz inhibitörleri olduğu bildirilmiştir. C-4'teki substitüsyon sonucunda klinik çalışmalara ulaşan en güçlü kinaz inhibitörü bileşiğini (SKI-606, Bosutinib, Şekil 3) ortaya çıkarılmıştır. Bosutinib, Src ve Abl kinazlara karşı iyi bir potens ve seçicilik göstermiştir. Katı ve hematolojik malignitenin tedavisinde umut verici bir ajan olduğu bulunmuştur ve KML tedavisi için potansiyel tedavi edici bileşik olduğu düşünülmektedir (Boschelli ve ark., 2005). Ayrıca Bosutinib akciğer, karaciğer, dalak ve meme kanserlerinin tedavisi için klinik çalışmalar altındadır (Finn, 2008). Bosutinib, kinazın N- ve C-terminal lobları arasında bulunan Abl'nin ATP-bağlanma bölgesini işgal eder. Bosutinib'in 2,4-dikloro-5-metoksianilin parçası, kinolin heterosiklik halkasının düzlemsel bölgesine yönlendirilir ve N-lobundan ATP-bağlama bölgesine çıkıntı yapan amino asit kalıntıları tarafından oluşturulan hidrofobik bir cebi doldurur. Esnek N-propoksi-N-metilpiperazin grubu, kinaz menteşe bölgesi ile van der Waals etkileşimleri yapılarak ATP bağlanma bölgesine yerleşir. Nitril grubunun Bosutinib molekülüne yerleştirilmesi, mutsyona uğrama potansiyeli olan Src kinaza karşı potensi arttırır. Aktivasyon düğümü ile çok sınırlı teması vardır ve her iki konformasyonu da eşit derecede barındırır, bu da Abl nin hem aktif hem de inaktif konformasyonuna bağlanma potansiyeli olduğunu gösterir. Abl'in kinaz bölgesi ile hidrojen bağları oluşturur. İmatinib'den daha esnek bir konformasyonu olduğundan bağlanma için etkilidir. Bundan dolayı afinitesi daha yüksektir. İlaveten, Bostutinib'in nitril grubu ATP'nin aktif yöresi ile etkileşime hassastır. Bu nedenle giriş kontrol mutasyonu sonucu nitril grubu ile yan zincir hidroksil grubu arasındaki itme kuvvetine bağlı elektrostatik etkileşimi elimine eder (Levinson ve Boxer, 2012). Kinolozin bileşik ailesi ATP blokajı yapan potent antiproliferatif ve anti anjiogenik aktiviteye sahip kinaz inhibitörleri olarak uzun uğraşlar sonucu geliştirilmişlerdir.

Bir dizi C-5-substite anilinokinazolin bileşiği, Src ve Abl kinazların TK alanına karşı yüksek afinite ve seçicilik sergiler. Bunların içinden mükemmel farmakokinetik özelliklere sahip olan 5 numaralı bileşik SFK'lara karşı diğer protein kinazlardan daha yüksek seçicilik gösterir ve bu nedenle *in vivo* aktiviteye sahiptir ve oral yolla verilebilir (Hennequin, 2006). Aynı zamanda C5 substite kinazolin türevlerinden biri olan AZD0530 (Saracatinib, Şekil 3), en güçlü Src/Abl çift inhibitörü aktivitesini göstermiştir ve hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda etkili bulunmuştur. Diğer kinaz inhibitörleri ile birlikte Saracatinib, yeni bir deneysel ilaç olarak klinik faza ulaşmış ve terapötik kullanım için onaylanmıştır (Gubens ve ark., 2015). Bu bileşik timik kanserler ve postoperatif akciğerdeki osteosarkom tedavisinde klinik çalışmalar yapılması için onaylanmıştır. Antimikotikler ve alkilleyici ajanlar da dahil olmak üzere diğer kemoterapötiklerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır ve ayrıca insanda klinik değerlendirme aşamasındadır. C-7 pozisyonunda bulunan temel yan zincir, iyi suda çözünürlük ve plazma proteinlerine orta derecede bağlanma gibi ideal fiziko-kimyasal özellikler sağlar. Aynı zamanda klinikte diğer kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon ile çoklu ilaç direncinin (MDR) ortadan kaldırılmasını sağlar (Purnell ve ark., 2009). Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (SCCHN) için EGFR

ve Src hedefli tedavi edici ajanların birleştirilmesi ile elde edilen veriler klinik öncesi çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. SCCHN hücre dizilerinin Saracatinib ile tedavisi, hücre büyümesini ve çoğalmasını önemli ölçüde azaltır (Liu ve ark., 2013). Saracatinib, anti-kanser özelliklere sahiptir ve cilt kanserlerinde tümör oluşumunu azalttığı bulunmuştur (Serrels ve ark., 2009). Src inhibitörleri arasında Dasatinib, Saracatinib ve Bosutinib klinik çalışmalarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu inhibitörler, güvenlik profilleri ve akciğer kanserine karşı anti-kanser güçleri nedeniyle tercih edilmektedirler (Rothschild ve ark., 2010).

İkinci jenerasyon Tip 2 inhibitörlerinin molekül yapısı baş ve kuyruk olarak ikiye ayırılır. Tip 2 inhibitörlerinin ilk jenerasyonundaki temel grup, molekülün reseptörün aktif bölgesine bağlanması için gerekli afiniteyi sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2009). İkinci jenerasyon tip 2 inhibitörlerinin temel grupları ise tip 1 inhibitörleri gibi davranarak esansiyel bağlanma afinitesine katkıda bulunurlar. Normal bir tip 1 inhibitörü kinaz menteşe bölgesi ile hidrojen bağları, ATP bağlanma cebinin adenin bölesinin içi ve etrafıyla ise hidrofobik etkileşimler yapar. Kuyruk kısmı, tip 2 inhibitörlerine benzer bir kısıma sahiptir ve hidrofobik substitusyonlar içerir. Bir çift hidrojen bağı donör ve akseptör gruplar arasında oluşur. Tip 1 inhibitörlerin aksine, tip 2'deki yeni inhibitörler inaktif kinaz konformasyonunu hedeflerler, bu yüzden daha iyi potense sahiptirler ve daha selektiftirler (Guofeng ve ark., 2008). İkinci jenerasyon tip iki inhibitörleri Tip 1 inhibitörlerinin kafa yapısı ile ilk jenerasyon tip 2 inhibitörlerinin kuyruk yapısının birleşimi ile oluşmuştur. Ayrıca ikinci jenerasyon tip 2 inhibitörleri her iki ATP cebine de yüksek afinite gösterir. Bu inhibitörlerin allosterik bölgeleri ilk jenerasyon tip 2 inhibitörlere karşı rezistans gelişmesini sağlayan mutasyonlarla mücadele etmek için bir çözüm geliştirilmesine yardımcı olabilir. Protein kinazların kinaz bölgeleri amino asit dizilim ve yapısal benzerliğine sahiptir. ATP bağlama cebindeki dizilim ve yapısal konum oldukça büyüktür. Bu nedenle, yüksek seçicilikte tip 1 kinaz inhibitörlerinin tasarlanması daha zordur. Aksine, tip 2 inhibitörleri, inaktif durumlarında daha çeşitli konformasyonel özellik gösteren kinazları kullanırlar. Ancak, inaktif konformasyon her kinaz için ulaşılabilir değildir (Zhang ve ark., 2009). Tip 2 inhibitörleri ayrıca farklı kinazların aktivasyon sağlayan düğüm konformasyonları arasında oluşan enerji farklılıkları için seçicilik yapabilirler. Bu nedenle, bu yörenin tip 2 inhibitörleri ile işgal edilmesi, tip 1 inhibitörlere göre seçicilik oluşmasında avantaj sağlar. Tip 2 inhibitörleri hala rasyonel tasarım yöntemleriyle araştırılmaktadır ve daha seçici olduklarına dair kesin bir bulgu yoktur. Genel olarak, bu iki inhibitör tipinin kinazlara özgü öncelikli bağlama modu spesifiktir ve en üst düzeyde seçiciliğe sahiptir (Cao ve ark., 2008).

Tip 3 İnhibitörleri (nonkompetitif ATP inhibitörleri) ATP cebinden uzakta bulunan allosterik bölgeye bağlanırlar. Bu inhibitörler, belirli bir kinaza özgü bağlama bölgeleri ve düzenleyici mekanizmalar kullanır, böylece maksimum seçicilik gösterirler. Bununla birlikte, bu bölgelerin yapısı hakkında az bilgi sahibi olunması sebebiyle selektif inhibitörler tasarlamak zordur. İmidazo[1,2-b]pridazin türevleri arasında AP24534 (Ponatinib, Şekil 3) T315I nokta mutasyonunu bloke eden bir Src / Abl çift kinaz inhibitörüdür. Bileşik yakın zamanda düşük nanomolar seviyelerde etkili bulunmuştur ve hem doğal hem de T315l mutasyonlu Bcr-Abl kinazlı CML tedavisi için faz 2 klinik çalışmalarına ulaşmıştır (Price ve ark., 2013). Fakat, arteriyel tromboz, hepatotoksisite, kardiyovasküler riskler, pankreatit, kanama, sıvı tutma, miyelosupresyon, döküntü, karın ağrısı ve embriyofetal toksisite gibi ciddi olumsuz etkiler göstermiştir. Yüksek risk içerdiğinden dolayı Ponatinib kullanımına dikkatle karar verilmelidir. Abl kinaz alanına inaktif bir konformasyon ile bağlanır ve aktif bölgedeki çok sayıda amino asit ile etkileşim gösterir. Bu şekilde çok fazla sayıda etkileşim olması, ponitinibin potensinin tekli mutasyonlardan dolayı orta düzeyde zayıflamasına neden olur. Ponatinib'in imidazo [1,2-b] pridazin halkasının nitrojeni, aktif yöredeki Met318 ile bir hidrojen bağı yapar ve amid'in karbonil grubu

ise Asp381 ile bir hidrojen bağı oluşturur (Tanneeru ve ark., 2013).

Dördüncü sınıf kinaz inhibitörleri (kovalent inhibitörler), kinaz aktif bölgesine genelde nükleofilik sistein amino asidi ile reaksiyona girerek geri dönüşümsüz, kovalent bir bağ oluştururlar (Zhang ve ark., 2009). Neratinib (HKI-272, Şekil 3), irreversıbl bir EGFR ve zayıf bir Src kinaz inhibitörüdür. Küçük Hücreli Olmayan Akciger Kanseri (KHOAK) tedavisi için çalışılmaktadır, faz III klinik çalışmasındadır ve ATP yöresine bağlanmak için sisteini hedef almaktadır (O'Neill ve ark., 2013). Dacomitinib ve Afatinib (Şekil 2), EGFR ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) inhibitörleridir (Williams ve ark., 2014; Modjtahedi ve ark., 2014). Bu bileşiklerde tıpkı Neratinib gibi KHOAK için denenmektedir ve faz III çalışmaları yapılmaktadır. Src kinaz inhibitörleri ile kombinasyonları ise çeşitli tümör tipilerinin tedavisi için araştırılmaktadır. Bu bileşikler, ATP bağlanma bölgesinin sistein bölgesini hedefleyen bir elektrofil grubunun yapıya eklenmesiyle rasyonel olarak tasarlanmışlardır. 4-Anilinokinazolinlerin EGFR ile kombine yapısı incelenerek, elektrofil grupların bağlanma bölgesine ile optimal baglantıya karar vermek için EGFR ile seçici etkileşim gösteren 4-anilinokinazolin ve 4-anilinokinolin-3-karbonitril yapıları tahmini yöntemleri için kullanılmıştır.

Yukarıda belirtildiği gibi, neoplastik hastalıkların tedavisi için TKİ ilaçlar geliştirilmesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bu inhibitörlerin yapısal özellikleri, aktivite mekanizması ve klinik uygulamaları özet olarak verilmeye çalışılmıştır (Roskoski, 2015; Creedon ve Brunton, 2012). Bu bileşiklerin geliştirilmesinin altında yatan mekanizmalar etki mekanizması iyi bilinen bileşikler üzerinden açıklanmıştır. Şu anda klinik çalışma altında birçok TKİ bulunmaktadır ve her yıl birçok TKİ tedavide kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmaktadır. Bugüne kadar FDA tarafından onay alan 52 küçük moleküllü protein kinaz inhibitörü bileşiklerin hemen hepsi emsirolimus (intravenöz olarak verilir) ve netarsudil (bir göz damlası) haricinde ağızdan verilen ilaç olarak onay almıştır (Roskoksi, 2020). Son yıllarda FDA onayı alan ilaçlar arasında Entrectinib, Erdafitinib, Pexidartinib ve Fedratinib yer almaktadır. Bunlardan indazol türevi olan ve 2019 yılında onaylana Entrectinib, TRKA / B / C ve ROS1'e bağlanır ve katı tümörlerin tedavisi ve ROS1-postif küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisi için kullanılmaktadır. 12 yaşından büyük pediyatrik hastalarda bilinen bir dirençli mutasyonu olmayan nötropik reseptör tirozin kinaz (NTRK1/2/3) gen füzyonuna sahip katı tümörlerin tedavisi için onaylanmıştır (Menichincheri ve ark., 2016; Sartore-Bianchi ve ark., 2020). Onaylanan 52 ilacın 11'i protein-serin/treonin protein kinazlarını inhibe eder, ikisi selektif çift protein kinaz inhibitörü, onbiri hedef reseptör olmayan protein-tirozin kinazlara ve 28'i de blok reseptör protein-tirozin kinazlara etkili bileşiklerdir. Veriler, bu ilaçların 46'sının neoplastik hastalıkların (lösemiler gibi katı olmayan tümörlere karşı sekiz ve 41'ine karşı) tedavisinde kullanıldığını göstermektedir. Malign olmayan hastalıkların tedavisinde sekiz ilaç kullanılır: Fedratinib, miyelofibroz; Ruxolitinib, miyelofibroz ve polisitemi; Fostamatinib, kronik immün trombositopeni; Barisitinib, romatoit artrit; Sirolimus, renal greft ve konakçı hastalık; Nintedanib, idiyopatik pulmoner fibroz; Netarsudil, glokom; ve Tofasitinib, romatoit artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca Sirolimus ve İbrutinib, hem malign hem de malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılır. Entrektinib ve Larotrektinib doku-agnostik anti-kanser küçük moleküllü protein kinaz inhibitörleridir. Bu ilaçlar, organ, doku, anatomik konum veya histoloji tipine bakılmaksızın NTRK1/ 2/3 füzyon proteinleri içeren herhangi bir katı kanserin tedavisi için kullanılmaktadır. Onaylanmış 52 ilacın on yedi tanesi birden fazla hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin İmatinib, sekiz farklı bozukluğun tedavisi için onaylanmıştır. Onaylanmış farmasötiklerin en yaygın ilaç hedefleri arasında BCR-Abl, B-Raf, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR), epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) ve ALK bulunur. Onaylanmış küçük moleküllü protein

kinaz antagonistlerinin 49 adedi protein kinaz alanına bağlanır ve altı tanesi kovalent olarak bağlanır. Buna karşılık, Everolimus, Temsirolimus ve Sirolimus, Rapamisin (mTOR) protein kinazı inhibe eden bir kompleks oluşturmak için FK506 bağlayıcı protein-12'ye (FKBP-12) bağlanan daha büyük molekül (MA ≈ 1000) ağırlığına sahip bileşiklerdir. (Solassol ve ark., 2019).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sonuç olarak kinaz inhibitörleri arasından sadece potent ve seçici küçük bir grup molekül klinik çalışmalara ulaşmıştır. Bu yüzden yeni ilaçların keşfi ve var olanların optimizasyonu için yeni stratejiler geliştirilmelidir. Yüksek hızda tarama (High Througput Synthesis) HTS, analog sentezi, yapı bilgili tasarım ve parça tabanlı molekül oluşturma stratejileri ile çeşitli ATP kompetitif inhibitörler hazırlanmıştır. Analog sentez çalışmaları sonucunda, ATP bağlanma bölgesini tanıyarak etki gösteren kinazolinler, pirimidinler, pürinler, imidazoller, pirazoller, oksindoller ve kinolonlar gibi birçok farklı yapı keşfedilmiştir.

Tip 4 inhibitörlerin tamamı Src kinazın ATP bölgesinin farklı yerlerine bağlanırlar. Sadece Tip 1 kinaz inhibitörlerinin aktif bölgenin menteşe yöresi ile hidrojen bağı yapmaktadır. Tip1 ve Tip 2 inhibitörler ATP kompetitifken Tip 3 ve Tip 4 inhibitörler non-kompetitiftir. Ayrıca Tip 1 ve Tip 2 inhibitörlerin seçiciliği nispeten daha düşüktür. ATP bağlama ceplerindeki amino asit dizilimi ve yapısal koruma büyük olduğundan, ATP'yi tanımak ve fosfotransferazı katalize etmek kolay değildir. Bu nedenle seçiciliği yüksek bir Tip 1 inhibitörü tasarlamak kolay değildir. Yine de bazı Tip 1 inhibitörlerinin iyi seçiciliğe sahip olduğu bilinmektedir. Tip 2 inhibitörleri ise allosterik bölgenin sağladığı farklılıktan dolayı daha seçicidir. Tip 3 inhibitörleri ise en yüksek seçiciliğe sahiptir. Tüm inhibitör türlerinin yapılarının ATP bağlanma bölgesini tanıması gerekmesine rağmen, yapıları arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin Tip 1 inhibitörler ATP bölgesinin hidrofobik 1 ve 2. bölgelerine bağlanabilmek için ek bir hidrofobik gruba ihtiyaç duyarlar. Tip 2 inhibitörler, allosterik bölgeye bağlanmak için ekstra bir hidrofobik gruba ihtiyaç duyarlar. Tip 3 inhibitörlern etki gösterebilmesi için inaktif konformasyona ihtiyaç vardır ve Tip 4 inhibitörler için elektrofil grup gereklidir. Tip 1, 2, 3 ve tip 4 inhibitörlerinin bağlanma özelliklerinin ve yapısal özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de özet şeklinde verilmiştir.

Bir inhibitör bağlanma modunu tahmin etmek için, kinaz-ligand ko-kristal yapılarından homoloji modelleri geliştirilmiştir ve bağlanma özelliklerini geliştirmek için izosterik yer değiştirme çalışmaları yapılmıştır. Alternatif olarak, bir hibrid bileşiği tasarlamak için, bir parçayı diğerine transfer etmek, yeni tip 2 inhibitörleri oluşturmak için özellikle etkili bir yoldur.

Biyokimyasal ve hücresel kinaz analizlerinde yapı-aktivite ilişkilerinin optimizasyonunun yanı sıra, hücre geçirgenliği ve hücre içi birikim de dikkate alınmalıdır. Fragman bazlı inhibitör keşfi seçilen hedef kinazın aktif bölgesinin farklı kısımlarını tanımlamak için kullanılır. Bunu yaparken kullanılan kütüphane bilgisayar yardımıyla oluşturulabilir veya deneysel olabilir, bu işlem esnasında NMR ve kristal analizi yöntemlerinden de yararlanılır.

Şimdiye kadar elde edilen gelişmeler büyük olsa da bundan sonra aşılması gereken daha birçok engel vardır. Mutasyonlar nedeniyle final proteinin yapısı ve fonksiyonlarını tahmin etmedeki zorluklar nedeniyle inhibitörlere dirençli kinazları inhibe etmek için çok-hedefli inhibitörlerin veya uygun kombinasyonların planlanması gerekmektedir (Lahti ve ark., 2012). Klinik öncesi ve klinik çalışmalar sırasında genellikle beklenmedik toksisiteler gözlenir. Bu nedenle, belirli kinaz tiplerinin işlevlerini anlamak için kinaz inhibitörü spesifik moleküllerin, metabolitlerin ve gözlenen toksisitelerin dokümantasyonunun çok iyi yapılması gerekmektedir. Bunlara ek olarak, yeni ve daha öngörücü tümör oluşturma modelleri ve aktivite tayin yöntemleri araştırılmalıdır. Ayrıca, inhibitörlerin varlığında onkojenik olayların rasyonel tepkisini anlayabilmek için daha gelişmiş simülasyon modellerin de geliştirilmesi gerekmektedir.

Tablo 1. Tirozin kinaz inhibitör tiplerinin bağlanma özelliklerinin ve yapısal gerekliliklerinin karşılaştırılması

	Tip 1 İnhibitörler	**Tip 2 inhibitörler**	**Tip 3 inhibitörler**	**Tip 4 inhibitörler**
Bağlanma Alanı	ATP bölgesi	Atp bölgesi ve allosterik bölge	Allosterik bölge	ATP bağlanma bölgesindeki sistein
Bağlanma bölgesiyle H bağı yapma durumu	Neredeyse tüm inhibitörler için gereklidir	Gerekli değildir ama genelde mevcuttur		Geri dönüşümsüz kovalent bağ yapar
ATP kompetetiflik	ATP kompetitiftir	Dolaylı olarak ATP kompetitiftir	ATP kompetitif değildir	ATP kompetitif değildir
Seçicilik	Genellikle çok seçici değillerdir ancak oldukça seçici inhibitörler de bulunmaktadır	Allosterik bölgeye bağlandığından seçicilik konusunda daha avantajlıdır	Yüksek seçiciliğe sahiptir	Genellikle düşük seçiciliğe sahiptirler ancak iyi seçicilik gösteren inhibitörler de rapor edilmiştir
Aktif bölgeye bağlanmak için gerekli yapısal özellikler	Hidrofobik bölge 1 ve 2 ye bağlanmak için ek hidrofobik grup gereklidir, Pürinin bağlanma bölgesine bağlanmak için bir heterosiklik halka gerekir	ATP cebinin yanında ekstra hidrofobik cep oluşturulması gerekir	Allosterik bölgenin inaktif konformasyonuna ihtiyaç vardır	ATP bağlanma bölgesindeki sistein hedefine bağlanmak için elektrofilik grup gereklidir.
İnhibitör tasarımı	İnhibitör tasarlamak göreceli olarak kolaydır ancak seçiciliği yükseltmek zordur	Baş ve kuyruk kısımları vardır. Kuyruk kısmı hidrofobik gruplar içerir. Baş kısmı ATP bağlanma cebinin adenin bölgesiyle ve çevresindeki hidrofobik alanla etkileşime sahiptir.	Yapısal bilginin eksikliğinden dolay inhibitör tasarlamak zordur.	Bu bileşikler, iyi karakterize edilmiş EGFR seçici 4-anilinokinazolin ve 4- anilinokinolin-3-karbonitril yapı iskeleleri şeklindedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

YAZAR KATKI ORANI

Hipotezin geliştirilmesi (Olgen, S.), çalışma metninin hazırlanması (Olgen, S., Şentürk, A.M.), metnin değerlendirilmesi (Olgen, S.), literatür taraması (Olgen, S.)

KAYNAKLAR

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. (2008). The Molecular Biology of The Cell. In J. Boyle (Eds.), (pp.316-321). New York, NY, Garland Science.

Aleshin, A., Finn, R.S. (2010). Src: A century of science brought the clinic. *Neoplasia*, *12*(8), 599-607. doi: 10.153/neo.10328.

Alper, O.E., Bowden, E.T. (2005). Novel insights into c-Src, *Current Pharmaceutical Design*, *11*(9), 1119-1130. doi: 10.2174/1381612053507576.

Azam, M., Latek, R.R., Daley, G.Q. (2003). Mechanisms of autoinhibition and STI 571/imatinib resistance revealed by mutagenesis of Bcr- Abl. *Cell*, *112*(6), 831-843. doi: 10.1111/j.1747-0285.2009.00911.x.

Baccarani M. (2012). Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics*, *13*(11), 1271-1272. doi: 10.2217/pgs.12.103.

Bantscheff, M., Eberhard, D., Abraham, Y., Bastuck, S., Boesche, M., Hobson, S., Mathieson, T., ...Drewes, G. (2007). Protein kinase inhibitors 33. Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical Abl kinase inhibitors. *Nature Biotechnology*, 25(9), 1035-1044. doi: 10.1007/s00216-007-1486-6.

Biswal, S. (2012). Novel agents in CML therapy: Tyrosine kinase inhibitors and beyond. Downloaded from http://www.webmedcentral.com, WMC003540, 1-12.

Boschelli, D. H., Boschelli, F., Wu, B., Ye, F., Wang, Y., Golas, J. M., Young, T., Lucas, J. (2005). SKI-606 and beyond. *Haematologica Reports*, *1*(8), 28-31.

Brunton, V.G., Ozanne, B.W., Paraskeva, C., Frame, M.C. (1997). A role for epidermal growth factor receptor, c-Src and focal adhesion kinase in an in vitro model for the progression of colon cancer. *Oncogene*, *14*, 283-293. doi: 10.1038/sj.onc.1200827.

Buddle, R.J., Ke, S., Levin, V.A. (1994). Activity of pp60c-src in 60 different cell line derived from human tumors. *Cancer Biochemistry Biophysics*, *14*, 171-175.

Byeon, S.E., Young-Su Yi, Y.S., Oh, J., Yoo, B.C., Hong, S., Cho, J.Y. (2012). The role of Src kinase in macrophage-mediated inflammatory responses. *Mediators of Inflammation*, 512926, 18 pages. doi:10.1155/2012/512926.

Cao, X., You, Q.D., Li, Z.Y., Wang, X.J., Lu, X.Y., Liu, X.R., Xu, D., Bao Liu, B. (2008). Recent progress of Src family kinase inhibitors as anticancer agents. *Mini-reviews in Medicinal Chemistry*, *8*, 1053-1063. doi: 1389-5575/08.

Chong, Y.P., Ia, K.K., Mulhern, T.D., Cheng, H.C. (2005). Endogenous and synthetic inhibitors of the Src-family protein tyrosine kinases. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1754*, 210-222. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.07.027.

Creedon, H., Brunton, V.G. (2012). Src kinase inhibitors: Promising cancer therapeutics? *Critical Reviews in Oncogenesis*, *17*(2), 145-159. doi: 10.1615/critrevoncog.v17.i2.20.

Dehm, S.M., Bonham, K. (2004). SRC gene expression in human cancer: the role of transcriptional activation. *Biochemistry and Cell Biology*, *82*, 263-74. doi: 10.1139/o03-077.

Dietrich, J., Hulme, C., Hurley, L. H. (2010). The design, synthesis, and evaluation of 8 hybrid DFG-out allosteric kinase inhibitors: A structural analysis of the binding interactions of Gleevec®, Nexavar®, and BIRB-796. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *18*, 5738-5748. doi:10.1016/j.bmc.2010.05.063.

Doğan L, Güç D. (2012). Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser, *1*(2), 7-18.

Egan, C., Pang, A., Durda, D., Cheng, H.C., Wang, J.H., Fujita, D.J. (1999). Activation of Src in human breast tumor cell lines: Elevated levels of phosphotyrosine phosphatase activity that preferentially recognizes the Src carboxy terminal negative regulatory tyrosine 530. *Oncogene*, *18*, 1227-1237. doi: 10.1038/sj.onc.1202233.

Eglen, R., Reisine, T. (2011). Drug discovery and the human kinome: Recent trends. *Pharmacology & Therapeutics*, *130*, 144-156. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.007.

Ellis, L.M., Staley, C.A., Liu, W., Fleming, R.Y., Parikh, N.U., Bucana, C.D. (1998). Down-regulation of vascular endothelial growth factor in a human colon carcinoma cell line transfected with an antisense expression vector specific for c-Src. *The Journal of Biological Chemistry.*, *273*, 1052-1057. doi: 10.1074/jbc.273.2.1052.

FDA,https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/hematologyoncology-cancer-approvals-safety-notifications, Erişim tarihi: Nisan 2020.

Finn, R.S. (2008). Targeting Src in breast cancer. *Annals of Oncology*, *19*, 1379-1386. doi:10.1093/annonc/mdn291.

Frame, M.C. (2004). Newest findings on the oldest oncogene; how activated src does it. *Journal of Cell Science*, *117*, 989-998. doi: 10.1242/jcs.01111.

Frame, M.C. (2002). Src in cancer: deregulation and consequences for cell behavior. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1602*, 114-130. doi: 10.1016/S0304-419X(02)00040-9.

Gnoni, A., Marech, I., Silvestris, N., Vacca, A., Lorusso, V. (2011). Dasatinib: An Anti-tumour agent via Src inhibition. *Current Drug Targets*, *12*, 563-578. doi: 10.2174/138945011794751591.

Gubens, M.A., Burns, M., Perkins, S.M., San Pedro-Salcedo, M., Althouse, S.K., Loehrer, P.J., Wakelee, H.A. (2015). A phase II study of saracatinib (AZD0530), a Src inhibitor, administered orally daily to patients with advanced thymic malignancies. *Lung Cancer*, *89*, 57-60. doi:10.1016/j.lungcan.2015.04.008.

Guofeng, Y., Rakesh, T., Parang, K. (2008). Development of Src tyrosine kinase substrate binding site inhibitors. *Curr. Opin. Inves. Drugs*, *9*(6), 605-613. doi: 10.1038/nrd2541.

Gurkan-Alp, S.A., Bozca, F. (2019). Tirozin kinaz enzim inhibitörü yeni bileşikler ve yapı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi. *FABAD J. Pharm. Sci*., *44*(1), 65-78.

Haffner, C.D., Charnley, A.K., Aquino, C.J., Casillas, L., Convery, M.A., Cox, J.A., ...Marquis, R.W. (2019). Discovery of Pyrazolocarboxamides as Potent and Selective Receptor Interacting Protein 2 (RIP2) Kinase Inhibitors, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, *10*(11), 1518-1523. doi: 10.1021/acsmedchemlett.9b00141.

Hennequin, L.F., Allen, J., Breed, J., Curwen, J., Fennell, M., Green, T.P., ...Costello, G. (2006). N-(5-Chloro-1,3-benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4 methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5- (tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)quinazolin-4-amine, a novel, highly selective, orally available, dual-specific c-Src/Abl kinase inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, *49*, 6465-6488. doi: 10.1021/jm060434q.

Hind, Lal., Kyle, L., Kolaja, T.F. (2013). Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*, 267-274. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.066.

Hong, S., Fang, W., Liang, W., Yan, Y., Zhou, T., Qin, T. (2014). Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Onco Targets and Therapy*, *7*, 1851-1867. doi: 10.2147/OTT.S68386.

Hubbard, S.R., Miller, W.T. (2007). Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. Curr. *Current Opinion in Cell Biology*, *19*(2), 117-123. doi: 10.1016/j.ceb.2007.02.010.

Hubbard, S.R., Wei, L., Ellis, L., Hendrickson, W.A. (1994). Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *Nature*, *372*, 746-754. doi: 10.1038/372746a0.

https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 Erişim tarihi: Mayıs 2020

https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment Erişim tarihi: Mayıs 2020

https://aminoacidstoday.com/tyrosine-kinase/ Erişim tarihi: Mayıs 2020

Jabbour, E.J., Cortes, J.E., Kantarjian, H.M. (2013). A Therapeutic target for the management of chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*, *13*(12), 1433-1452. doi: 10.1586/14737140.2013.859074.

Jianfei, Q., Wang, J.F., Romanyuk, O., Siu, C.H. (2006). Involvement of Src family kinases in N-cadherin phosphorylation and β-catenin dissociation during transendothelial migration of melanoma cells. *Molecular Biology of the Cell*, *17*(3), 1261-1272. doi: 10.1091/mbc.E05-10-0927.

Keykavous, P., & Gongqin, S. (2005). Recent advances in the discovery of Src kinase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, *15*(9), 1183-1207. doi: 10.1517/13543776.15.9.1183.

Kim, L.C., Song, L., Haura, E.B. (2009). Src kinases as therapeutic targets for cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, *6*(10), 587-595. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.129.

Knighton, D.R., Zheng, J.H., Ten Eyck, L.F., Ashford, V.A., Xuong, N.H., Taylor, S.S. (1991). Xuon Crystal structure of the catalytic subunit of cyclic adenosine monophosphate dependent protein kinase. Science, *253*(5018), 407-414. doi: 10.1126/science.1862342.

Kopetz, S. (2007). Targeting Src and epidermal growth factor receptor in colorectal cancer: rationale and progress into the clinic. *Gastrointestinal Cancer Research*, *1*, S37-41.

Korfee, S., Gaulera, T., Hepp, R., Pottgen, C., Eberhardt, W. (2004). New targeted treatments in lung cancer-overview of clinical trials. *Lung Cancer*, *45*, 199-208.

Kumar, A., Ahmad, I., Chhıkara, B. S., Tiwari, R., Mandal, D., Parang, K. (2011). Synthesis of 3-phenylpyrazolopyrimidine-1,2,3-triazole conjugates and evaluation of their Src kinase inhibitory and anticancer activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*, *21*(5), 1342-1346. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.01.047.

Kumble, S., Omary, M.B., Cartwright, C.A., Triadafilopoulos, G. (1997). Src activation in malignant and premalignant epithelia of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, *112*, 348-356. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9024288.

Kunte, D.P., Wali, R.K., Koetsier, J.L. (2005). Down-regulation of the tumor suppressor gene C-terminal Src kinase: an early event during premalignant colonic epithelial hyperproliferation. *FEBS Letters*, *579*, 3497-3502. doi: https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.05.030.

Lahti, J.L., Tang, G.W., Capriotti, E., Liu, T., Altman, R.B. (2012). Bioinformatics and variability in drug response: a protein structural perspective. *Journal of The Royal Society Interface*, *9*, 1409-1437. doi:10.1098/rsif.2011.0843.

Levin, V.A. (2004). Basis and importance of Src as a target in cancer. *Cancer Treatment and Research*, *119*, 89-119. doi: 10.1007/1-4020-7847-1_6.

Levinson, N.M., Boxer, S.G. (2012). Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PlosOne*, *7*(4), e29828. doi:10.1371/journal.pone.0029828.

Liu, K.J., He, J.H., Su, X.D., Sim, H.M., Xie, J.D., Chen, X.G., ...Fu, L.W. (2013). Saracatinib (AZD0530). Is a potent modulator of Abl-mediated multidrug resistance in vitro and in vivo. *International Journal of Cancer*, *132*(1), 224-235. doi:10.1002/ijc.27649.

Liu, Y., Gray, N.D. (2006). Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature Chemical Biology*, *2*(7), 258-364. doi:10.1038/nchembio799.

Louise, N.J. (2009). Protein kinase inhibitors: contributions from structure to clinical compounds. *Quarterly Reviews of Biophysics*, *42*(1), 1-40. doi: 10.1017/S0033583508004745.

Lu, X.L., Liu, X.Y., Cao, X., Jiao, B.H. (2012). Novel patented Src kinase inhibitor. *Current Medicinal Chemistry*, *19*(12), 1821-1829. doi: 10.2174/092986712800099802.

Lutz, M.P., Esser, I.B.S., Flossmann-Kast, B.M. (1998). Overexpression and activation of the tyrosine kinase Src in human pancreatic carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *243*, 503-508. doi: 10.1006/bbrc.1997.8043.

Manley, P.W., Cowan-Jacob, S.W., Mestan, J. (2005). Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1754*, 3-13. doi:10.1016/j.bbapap.2005.07.040.

Martin, E.M., Noble, J.A., Louise, N.J. (2004). Protein kinase inhibitors: Insights into drug design from structure. *Science*, *303*, 1800-1805. doi: 10.1126/science.1095920.

McCormick, F. (1999). Signalling networks that cause cancer. *Trends in Cell Biology*, *9*(12), 53-56. doi: 10.1016/S0168-9525(99)01892-2.

Menichincheri, M., Ardini, E., Magnaghi, P., Avanzi, N., Banfi, P., Bossi, R. (2016). Discovery of entrectinib: a new 3-aminoindazole as a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases (pan-TRKs) inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, *59*, 3392-3408. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00064.

Modjtahedi, H., Cho, B.C., Michel, M.C., Solca, F. (2014). A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *387*, 505-521. doi: 10.1007/s00210-014-0967-3.

Mughal, T.I. (2006). Dasatinib, a novel Abl-Src kinase inhibitor, in the management of patients with philadelphia chromosome-positive leukemias. *Clinical Leukemia*, *1*(1), 15-18. doi: 10.3816/CLK.2006.n.003.

Muthuswamy, S.K., Siegel, P.M., Dankort, D.L., Webster, M.A., Muller, W.J. (1994). Mammary tumors expressing the neu proto-oncogene possess elevated c-src tyrosine kinase activity. *Mol. Cell Biol.*, *14*, 735-743. doi: 10.1128/MCB.14.1.735.

Niu, G., Bowman, T., Huang, M., Shivers, S., Reintgen, D., Daud, A., C., ...Yu, H. (2002). Roles of activated Src and Stat3 signaling in melanoma tumor cell growth. *Oncogene*, *21*(46), 7001-7010. doi:10.1038/sj.onc. 1205859.

Norman, R. A., Toader, D., Ferguson, A. D. (2012). Structural approaches to obtain kinase selectivity. *Trends in Pharmacological Sciences*, *33*(5), 273-278. doi: https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.005.

Ojemuyiwa, M.A., Madan, R.A., Dahut, W.L. (2014). Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of prostate cancer: taking the next step in clinical development. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, *19*, 459-470. doi: 10.1517/14728214.2014.969239.

Olgen, S. (2016). Design strategies, structures and molecular interactions of small molecule Src inhibitors. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, *16*(8), 992-1002. doi: 10.2174/1871520616666160223111800.

O'Neill, F., Madden, S.F., Clynes, M., Crown, J., Doolan, P., Aherne, S.T., O'Connor, R. (2013). A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy respons. *Molecular Cancer*, *12*, 69-77. doi: 10.1186/1476-4598-11-41.

Parang, K., Sun, G. (2005). Recent advances in the discovery of Src kinase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, *15*(9), 1183-1207. doi: 10.1517/13543776.15.9.1183.

Price, K.E., Saleem, N., Lee, G., Steinberg, M. (2013). Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets and Therapy*, *6*, 1111-1118. doi: 10.2147/OTT.S36980.

Purnell, P.R., Mack, P.C., Tepper, C.G., Evans, C.P., Green, T.P., Gumerlock, ...Gautschi, O. (2009). The Src inhibitor AZD0530 blocks invasion and may act as a radiosensitizer in lung cancer cells. *Journal of Thoracic Oncology*, *4*(4), 448-454. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819c78fb.

Roskoski, R. Jr. (2005). Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation. *Biochem. Biochemical and Biophysical Research Communications*, *331*, 1-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.03.012.

Roskoski, R. (2015). Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. *Pharmacological Research*, *94*, 9-25. doi:10.1016/j.phrs.2015.01.003.

Roskoski, R. (2020). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2020 update, *Pharmacological Research*, *152*, 104609. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104609.

Rothschild, S.I., Gautschi, O., Haura, E.B., Johnson, F.M. (2010). Src inhibitors in lung cancer: Current status and future directions. *Clinical Lung Cancer*, *11*(4), 238-242. doi: 10.3816/clc.2010.n.030.

Rucci, N., Susa, M., Teti, A. (2008). Inhibition of protein kinase c-Src as a therapeutic approach for cancer and bone metastases. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, *8*, 342-349. doi: 10.2174/187152008783961905.

Sartore-Bianchi, A., Pizzulito, E.G., Marrapese, G., Tosi, F., Cerea, G., Siene, S. (2020). Entrecinib fort he treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, *20*(5), 333-341. doi: 10.1080/14737140.2020.1747439.

Saxty G. (2019). Astex Therapeutics Ltd., Camridge, Pyrazolyl quinoxaline kinase inhibitors, Patent No.: US 10.519,137 B2.

Schenone, S., Manetti, F., Botta, M. (2007). Synthetic Src-kinase domain inhibitors and their structural requirements. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, *7*, 660-680. doi: https://doi.org/10.2174/187152007784111269.

Sen, B., Johnson, F.M. (2011). Regulation of Src family kinases in human cancers. *Journal of Signal Transduction*, *2011*, 865819. doi:10.1155/2011/865819.

Serrels, B., Serrels, A., Mason, S.M., Baldeschi, C., Ashton, G.H., Canel, M., ...Brunton, V.G.(2009). A novel Src kinase inhibitor reduces tumour formation in a skin carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, *30*(2), 249-257. doi:10.1093/carcin/bgn278.

Shah, A.N., Gallick, G.E. (2007). Src, chemoresistance and epithelial to mesenchymal transition: are they related? *Anticancer Drugs*, *18*, 371-375. doi: 10.1097/CAD.0b013e32801265d7.

Sicheri, F., Kuriyan, J. (1997). Structures of Src-family tyrosine kinases. *Current Opinion in Structural Biology*, *7*, 777-785. doi: 10.1016/S0959-440X(97)80146-7.

Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2020). Cancer statistics 2020, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *70*, 7-30. doi: 10.3322/caac.21590.

Solassol, S., Pinguet, F., Quantin, X. (2019). FDA and EMA-approved tyrosine kinase inhibitors in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Safety, tolerability, plasma concentration monitoring, and management. *Biomolecules, 9*, 668; 9110668. doi: 10.3390/biom9110668.

Soverini, S., Martinelli, G., Rosti, G., Iacobucci, I., Baccarani, M. (2012). Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomis*, *13*(11), 1271-1284. doi:10.2217/PGS.12.103.

Summy, J.M., Gallick, G.E. (2003). Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, *22*, 337-528. doi: 10.1023/a:1023772912750.

SuSa, M., Teti, A. (2000). Tyrosine kinase Src inhibitors: Potential therapeutic applications. *Drug News and Perspectives*, *13*(3), 169-175. doi: 10.1358/dnp.2000.13.3.566664.

Suzuki, M., Mimuro, H., Suzuki, T., Park, M., Yamamoto, T., Sasakawa, C. (2005). Interaction of CagA with Crk plays an important role in helicobacter pylori-induced loss of gastric epithelial cell adhesion. *Journal of Experimental Medicine*, *202*(9), 1235-1247. doi: 10.1084/jem.20051027.

Talamonti, M.S., Roh, M.S., Curley, S.A. (1993). Increase in activity and level of pp60csrc in progressive stages of human colorectal cancer. *Journal of Clinical Investigation*, *91*, 53-60. doi: 10.1172/JCI116200.

Tanneeru, K., Guruprasad, L. (2013). Ponatinib is a pan-Bcr-Abl kinase inhibitor: MD simulations and SIE study. *PlosOne*, *8*(11), e78556. doi:10.1371/ journal.pone.0078556.

Taylor, S.J., Shalloway, D. (1996). Src and the control of cell division. *Bioessays*, *18*, 9-11. doi: 10.1002/bies.950180105.

Tegtmeyer, N., Backert, S. (2011). Role of Abl and Src family kinases in actin-cytoskeletal rearrangements induced by the helicobacter pylori CagA protein. *European Journal of Cell Biology*, *90*(11), 880-890. doi: 10.1016/j.ejcb.2010.11.006.

Traxler, P., Furet, P. (1999). Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, *82*, 195-206. doi: 10.1016/S0163-7258(98)00044-8.

Trevino, J.G., Summy, J.M., Gallick, G.E. (2006). Src inhibitors as potential therapeutic agents for human cancers. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, *6*(6), 681-687. doi: 10.2174/138955706777435724.

Türkiye Kanser İstatistikleri (2018). https://www.thsk.gov.tr. 05.05.2020

Ungefroren, H., Sebens, S., Groth, S., Gieseler, F., Fandrich, F. (2011). Differential roles of Src in transforming growth factor-ss regulation of growth arrest, epithelial-to-mesenchymal transition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *International Journal of Clinical Oncology*, *38*(3), 797-805. doi: 10.3892/ijo.2011.897.

Wadhawan, A., Smith, C., Nicholson, R.I., Barrett-Lee, P., Hiscox, S. (2011). Src-mediated regulation of homotypic cell adhesion: implications for cancer progression and opportunities for therapeutic intervention. *Cancer Treatment Reviews*, *37*(3), 234-241. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.08.003.

Weisberg, E., Manley, P.W., Breitenstein, W., Bruggen, J., Callahan, L., Cowan-Jacob, S.W., ...Griffin, J.D. (2005). AMN107: Characterization of a novel inhibitor of both wild-type and imatinib-resistant mutant Bcr-Abl in vitro and in murine models of leukemia. *Cancer Cell*, *7*, 129-141.

Wiener, J.R., Nakano, K., Kruzelock, R.P., Bucana, C.D., Bast, R.C.Jr., Gallick, G.E. (1999). Decreased Src tyrosine kinase activity inhibits malignant human ovarian cancer tumor growth in a nudemouse model. *Clinical Cancer Research*, *5*, 2164-2170.

Williams, J.P., Kim, I., Ito, E., Shi, W., Yue, S., Siu, L.L., ...Liu, F.F. (2014). Pre-clinical characterization of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-ErbB inhibitor, combined with ionizing radiation for head and neck squamous cell carcinoma, *Plos One*, *9*(5), e98557. doi: 10.1371/journal.pone.0098557.

Xu, H., Yu, Y., Marciniak, D. (2005). Epidermal growth factor receptor (EGFR)-related protein inhibits multiple members of the EGFR family in colon and breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, *4*, 435-442. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0280.

Yan, A., Hu, X., Wang, K., Sun, J. (2013). Discriminating of ATP competitive Src kinase inhibitors and decoys using self-organizing map and support vector machine. *Molecular Diversity*, *17*(1), 75-83. doi: 10.1007/s11030-012-9411-0.

Yeatman, T.J. (2004). A renaissance for SRC. *Nature Reviews Cancer*, *4*, 470-480. doi: 10.1038/nrc1366.

Yeoh, T.T., Si, P., Chew, L. (2013). The impact of medication therapy management in older oncology patients. *Support Care Cancer*., *21*(5), 1287-1293. doi: 10.1007/s00520-012-1661-y.

Yi, L., Nathanael, S.G. (2006). Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature Chemical Biology*, *2*(7), 358-364. doi: 10.1038/nchembio799.

Zhang, J., Yang, P.L., Gray, N.S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature*, *9*, 28-39. doi:10.1038/nrc2559.

Zhu, X., Kim, J.L., Newcomb, J.R., Rose, P.E., Stover, D.R., Toledo, L.M., Zhao, H., Morgenstern, K.A. (1999). Structural analysis of the lymphocyte-specific kinase Lck in complex with non-selective and Src family selective kinase inhibitors. *Structure*, *7*, 651–661. doi: 10.1016/s0969-2126(99)80086-0.