

## Antikanser Etkili Tirozin Kinaz İnhibitörlerinden Ponatinib Bileşiminin Etki Mekanizmasının İncelenmesi

Melike Gülsever<sup>1</sup>

Pakize Cantürk<sup>2</sup>

### Özet

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), miyeloproliferatif bir neoplazmdir ve yetişkinlerde yeni teşhis edilen lösemi vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturur. KML ve Ph+ ALL hastalarında birinci ve ikinci basamak Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılarak tedaviye yanıt alınmadığında, hastalığın ilerlemesi, nüksetmesi, kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerine direnç veya intoleransın oluşması, T315I mutasyonunun varlığı, tedavide yeni nesil tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmasını gerektirmektedir. Ponatinib, birinci ve ikinci nesil Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi başarısız olduktan sonra KML ve Ph+ ALL hastalarının tedavisi için başka hiçbir Tirozin kinaz inhibitörü endike olmadığında veya T315I mutasyonunun varlığında kullanılmaktadır. Kinaz inhibitörleri arasında tek başına BCR-ABL1 T315I'yı güçlü bir şekilde inhibe edebilen, oral olarak aktif, FDA tarafından onaylı, çok hedefli bir üçüncü nesil kinaz inhibitörüdür. Klinik kullanımda yaklaşık on yıldır bulunan tirozin kinaz inhibitörlerinden Ponatinib molekülünün BCR-ABL1 tirozin kinazlar üzerindeki etki mekanizması, mutasyonlara karşı direnci ve advers etkilerinin değerlendirilip kanser tedavisindeki mekanizmalarının aydınlatılması, klinikte olduğu kadar antikanser ilaç geliştirme çalışmalarında da önemlidir. Bu çalışmada bu molekülün kanser tedavisindeki yeri ayrıntılı incelenerek, molekülün potansiyel olarak kullanılabileceği tedaviler için özenli bir değerlendirme yapılmıştır.

1 Yüksek lisans öğrencisi, Selçuk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, gulsevermelike@gmail.com  
0009-0004-7169-9557

2 Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,  
pcanturk@cumhuriyet.edu.tr, 0000-0001-8623-784X

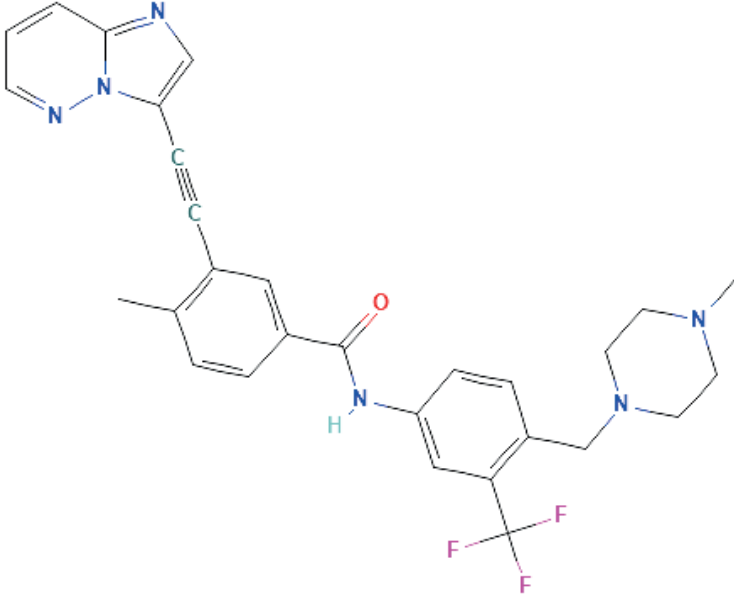
## Giriş

Tirozin fosforilasyonu çok hücreli hayvanlarda sinyal iletiminin önemli parçası olarak daha önce metazoonlara özgü olarak kabul edilse de tek hücrelilerle çok hücreli ökaryotlar arasındaki ayırmadan da önce, tirozin kinazların kendi evrimlerini geçirdikleri öne sürülmüş olup koanoflagellatların ve diğer protistlerin genom analizlerine göre, en karmaşık hayvanlarla rekabet edecek kadar çok sayıda tirozin kinaz olduğu gösterilmektedir (Miller et al., 2014; Miller, 2012). Tirozin kinazlar (TK'ler), çok hücreli organizmalarda büyüme ve farklılaşmanın düzenlenmesinde ve hücre-hücre iletişiminde önemli roller oynarlar ve normal hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını kontrol eden çok çeşitli dış sinyaller için reseptör görevi görürler. Ek olarak, birçok retroviral ve hücresele onkogen, sürekli olarak aktif olan tirozin kinaz varyantlarını kodlar (Du & Lovly, 2018; Huang et al., 2020; Miller, 2012). Hücre sinyal moleküllerinin onkojenik mutasyonları, tümör hücrelerinin temel özelliği olan anormal klonal proliferasyona yol açar (Yang et al., 2022). Tirozin kinaz enzimleri, normal hücrelerde işlevi sıkı bir şekilde düzenlenen tirozin kinaz aktivitesine sahip bir protein sınıfıdır. TK'lerin işlevinin mutasyonlar ve diğer genetik değişiklikler tarafından bozulması kötü huylu tümör gelişimine yol açabilir. Onkogenlerin ve proto-onkogenlerin 80%'inden fazlasının TK ekspresyonunu artırması dikkate alındığında, TK aşırı aktivitesinin inhibisyonunun kanser tedavisinde önemli bir yaklaşım olduğu göz ardı edilemez bir olgudur. TK mutasyonları bu bilgilere ek olarak, kanserin gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu mutasyonların etkinliğinin belirlenmesi da kanser tedavilerine yönelik ilaç hedeflemeleri için de önemli bir araçlardır (Dickerson et al., 2024; Yang et al., 2022).

Yaklaşık yirmiden fazla sayıda protein kinazı hedef alan 80 adet FDA onaylı terapötik ilaçların yedisi 2023 yılında onaylanmıştır (Roskoski, 2024). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2001 yılında kronik miyeloid lösemi tedavisi için Imatinib'i onayladığından beri, EGFR, ALK, ROS1, HER2, NTRK, VEGFR, RET, MET, MEK, FGFR, PDGFR ve KIT gibi hedefleri olan Tirozin kinaz inhibitörleri kanser tedavisine katkıda bulunmaktadır. Tek hedefli Tirozin kinaz inhibitörlerin yanı sıra, bazı Tirozin kinaz inhibitörleri daha geniş bir hedef aralığına sahiptir. Çok hedefli Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) başlangıçta oldukça seçici olacak şekilde tasarlanırsa da bu seçiciliğin başarısının az oluşu da bir sorun teşkil etmektedir (Huang et al., 2020). Kanserli hastaların hayatta kalma şansını artırmak için çeşitli molekülleri hedefleyen inhibitörlere ek olarak tirozin kinazların aktivitelerini inhibe eden moleküller son yıllarda daha fazla araştırılmaktadır (Yamaoka et al., 2018; Zeng & Schmaier, 2020).

## Ponatinib

Ponatinib, Ariad Pharmaceuticals (USA) tarafından Iclusig (jenerik adı AP24534) olarak antikanser ilacı olarak kullanıma sunulmuştur. Kimyasal olarak IUPAC adlandırılması ise 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl-N-[4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide olarak bildirilmiştir (O'hare et al., 2009b; Shamroc & Comeau, 2013). Şekil 1'de Ponatinib molekülünün 2 boyutlu kimyasal yapısı gösterilmektedir.



Şekil 1. Ponatinib molekülünün 2 boyutlu yapısı (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24826799#section=2D-Structure>) adresinden alınmıştır.

Ponatinib, oral olarak temin edilebilen üçüncü nesil bir inhibitörü olup T315I mutasyon varlığı da dahil olmak üzere Philadelphia kromozomu (Ph) pozitif lösemilere karşı yüksek tedavi potansiyeline sahiptir (Hoy, 2014; O'hare et al., 2009). Kronik Miyeloid Lösemi (KML), 100.000 yetişkinde 1-2 vaka sıklığında görülen miyeloproliferatif bir neoplazmdır. Yetişkinlerde yeni teşhis edilen lösemi vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Geçtiğimiz yüzyılın sonuna kadar KMLde ilaç tedavisi busulfan, hidroksiüre ve interferon-alfa (IFN-a) gibi nonspesifik ajanlarla sınırlıydı ve IFN-a tedavisi Ph-pozitif hücrelerin baskılanması ve sağkalımın artmasıyla sağlanmaktaydı.

Ancak bu tedaviler orta düzeyde etkililiğe ve önemli toksisitelere sahiptir. (Jabbour & Kantarjian, 2022).

Kronik miyeloid lösemi KML'de Ponatinib tedavi toleransını iyileştirmiştir ve kardiyovasküler riskler de dahil olmak üzere toksisite riskini azaltmıştır. Ponatinib bazlı tedavi ayrıca, önceki tirozin kinaz inhibitörlerine kıyasla birinci basamak Ph pozitif ALL'de önemli ölçüde daha iyi sonuçlar sağladığından Ponatinib, hastalığın her aşamasında diğer tirozin kinaz inhibitörleri Dasatinib ve Nilotinib'e dirençli ve/veya intoleransı olan ve Imatinib artık endike olmadığı veya T315I mutasyonu olan hastalarda kullanılmaktadır. Diğer BCR-ABL1 tirozin kinaz inhibitörlerinden farklı olarak Ponatinib, T315I mutasyonunun üstesinden gelmek için tasarlanmıştır. Ponatinib, CP-KML, AP-KML, BP-KML veya Ph+ ALL'de birinci basamak tedavi veya önceki tirozin kinaz inhibitörü tedavisi olumsuz olan hastalarda alternatif olarak tedavi için Aralık 2012'de FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır (Shamroe & Comeau, 2013) ve sonrasında 2013 yılında Avrupa'da ruhsatlandırılmıştır. Ponatinib 2021 yılında ise, rutin klinik uygulamada tirozin kinaz inhibitörü tedavilerine karşı dirençli olan KML veya Ph+ ALL hastalarında etki ve güvenliğini gösteren faz 2 (Ponatinib Ph+ ALL ve KML Değerlendirme- PACE) çalışmasının sonuçlarına dayanarak pazarlama onayı almıştır (Devos et al., 2021).

Ponatinib, on yıldır lösemi tedavisinde etkili olup çeşitli kinazlara da etki eden güçlü, birçok hedefli kinaz inhibitörüdür ve bu da onu üçlü negatif meme kanseri, akciğer kanseri, miyeloproliferatif sendrom ve diğer hastalıklar için umut verici bir tedavi seçeneği haline getirir. İlacın önemli kardiyovasküler toksisitesi, pankreatite sebebiyet verme ve oluşturduğu cilt problemleri klinik kullanımında önemli bir zorluk teşkil etmektedir (Roskoski, 2024; Shamroe & Comeau, 2013). Ayrıca KIT, RET ve Src gibi çeşitli kinazlar üzerinde etki eden güçlü bir çok hedefli kinaz inhibitörüdür (Yue Gao, 2023). Ponatinib'in fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) ailesi üyeleri üzerindeki evrensel inhibisyonu da, bu büyüme faktörlerinin hücre büyümesini, çoğalmasını, anjiyogenezi, reperfüzyonu, onarımı, hipertrofiyi ve fibrozu etkilemesi nedeniyle kardiyovasküler sistem üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu görülmektedir (Shamroe & Comeau, 2013; Zeng & Schmaier, 2020).

Ponatinib, doğal BCR-ABL1 tirozin kinazlar üzerindeki etkisi açısından Imatinib'den daha etkilidir. Diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden Imatinib ve Nilotinib'e benzer şekilde, Ponatinib de BCR-ABL1 tirozin kinazın inaktif konformasyonuna bağlanmak için ATP ile rekabet eder, BCR-ABL1'in SH1

alanındaki ATP bağlanma cebinde ATP yapısına benzer olarak işlev görür (Pavlovsky et al., 2019; Shamroe & Comeau, 2013). Adenozin trifosfatın (ATP) homologları olarak, Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) rekabetçi bir şekilde Tirozin kinazların ATP bağlanma bölgesine yönelir ve kanser hücrelerinin Tirozin kinaz aracılı sinyal yollarını bloke ederek büyümelerini ve çoğalmalarını engeller. Tirozin kinaz inhibitörleri, yüksek verimlilik, düşük toksisite, sağlıklı hücrelere verilen zararın azalması ve yüksek özgüllük dahil olmak üzere kemoterapötik ajanlara göre önemli avantajlara sahiptir ve lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, böbrek hücreli karsinom, gastrointestinal stromal tümörü, meme kanseri ve hepatosellüler karsinom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Dickerson et al., 2024; Yang et al., 2022).

Sitokrom P450 (CYP450) enzimi olan CYP1A1'in Ponatinib dağılımında rol oynayabileceği, aynı zamanda normal dokularda CYP1A1 metabolizması sonucu oluşan elektrofilik ara ürünlerinin Ponatinib toksisitesine katkıda bulunabileceği Ponatinib'in neden toksik özellikler gösterebildiğini açıklayan ilgi çekici çalışmalardan biridir. Ponatinib'in insan karaciğer mikrozomları ve glutatyon ile *in vitro* metabolit taraması çalışmalarına göre, Ponatinib-Glutatyon (P-GSH) oluşumlarının sinyalleri incelenmiş olup sitokrom P450'nin daha fazla profillenmesi, CYP1A1'in bu reaksiyonu yönlendiren baskın P450 enzimi olduğunu göstermiştir. P-GSH konjugat oluşumu, hidroksillenmiş Ponatinib metabolitlerinin kaybolmasıyla paralellik gösterdiği için ilk reaksiyonun epoksit oluşumu olabileceği bildirilmiştir. Ancak, Ponatinib toksisitesinin mekanizması hala belirsizliğini korumakla birlikte, Ponatinib'in metabolik profili klinik öncesi çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ponatinib'in dağılımı hem inaktif bir karboksilik aside esteraz/amidaz aktivitesinin hem de sitokrom P450 bağımlı monooksijenaz sistemi tarafından metabolizmanın bir sonucu olduğu bildirilmiştir. Ponatinib, CYP3A4 (ve daha az ölçüde CYP3A5, CYP2C8 ve CYP2D6) tarafından N-oksit ve N-desmetil metabolitlerine metabolize edilir. Bu nedenle, Ponatinib'den reaktif epoksitlerin oluşumunun klinik kullanımına bağlı yan etkilere katkıda bulunmasının mümkün olduğu öne sürülmüştür (Lin et al., 2017).

### **Ponatinib'in tasarımı ve etki mekanizmaları**

Lösemi, hematopoietik sistemin bir malignitesidir, bu hastalığın tedavisi için üç nesil tirozin kinaz inhibitörü (TKI'ler) geliştirilmiştir. Ponatinib, on yıldır lösemi tedavisinde etkili olan üçüncü nesil Breakpoint Cluster Region (BCR) and Abelson (ABL) kinaz inhibitörüdür (Hoy, 2014). Onaylanmış üç terapötik seçeneğe (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib) rağmen, dirençli

BCR-ABL T315I mutasyonu ve sıralı inhibitör terapisinde seçilen mutantlar, önemli klinik zorluklar oluşturmaya devam etmektedir. T315I mutasyonu BCR-ABL proteininin genel yapısında sorun oluşturmamakla birlikte, ATP bağlanma bölgesinin topolojisini etkilemektedir. Mevcut Tirozin kinaz inhibitörleri enzimin bu mutant formunu inhibe edemez. BCR-ABL'nin T315I mutant formu, birinci ve ikinci nesil Tirozin kinaz inhibitörleri ile hidrojen bağı oluşması için kritik olan bir hidroksil grubu sağlayan bir treonin rezidüsünden yoksundur ve hidrojen bağının, bu ABL inhibitörlerinin hem gücünü hem de özgülüğünü yönlendirdiği bildirilmektedir (Miller et al., 2014).

Klinik insidansı yüksek olarak gözlemlenen mutasyonlar Bcr-Abl kinaz alanının çeşitli bölgelerinde tanımlanmıştır ve relapse hastalarda gözlenen Bcr-Abl kinaz alanı mutantlarını inhibe edebilen alternatif Abl kinaz inhibitörleri geliştirmeye yönelik araştırmalar artmaktadır (O'Hare et al., 2004). Gate-keeper (bekçi) olarak bilinen rezidü-315 bölgesi, hidrofobik cebin önündeki konumu nedeniyle "bekçi" rezidüsü olarak bilinir. Treonin izolösine dönüşerek mutasyona uğradığında, daha hacimli izolösün yan zinciri enzim aktif bölgesine uzanmaktadır. Ortaya çıkan sterik çatışma, ise bir Tirozin kinaz inhibitörünün hidrofobik cebe girişini engeller, ancak yine de ATP'ye erişime izin vermektedir. Bu nedenle, birinci ve ikinci nesil Tirozin kinaz inhibitörleri BCR-ABL T315I mutasyonunu inhibe edememektedir (Singh et al., 2020). Ponatinib'in temel yapısal özelliği, I315'in yan zinciri ile hidrofobik temas kurarak T315I mutantının inhibisyonuna olanak tanıyan bir karbon-karbon üçlü bağ bağlantısı oluşturmaz. Bu üçlü bağ Ponatinib'in BCR-ABL1 inhibitör profilinin altında yatan en önemli bir tasarım özelliğidir. Bu sayede çok yüksek etki sağlamak, genel bağlanma afinitesini dengelemek ve dağıtmak için birden fazla temas noktasının dahil edilmesi sağlanmış olur. Bu yapılan tasarımlar sayesinde Ponatinib, ABL1 T315I'ya ek olarak Imatinib dirençli diğer ABL1 mutantlarına karşı da potansiyelini korur. Bu durum Ponatinib'in bileşik mutantların kontrolünde umut vaat ettiğinin göstergesidir ancak Ponatinib etkisini gösterse de T315I ve E255V de dahil olmak üzere Ponatinib'in bağlandığı ABL1'in aktif olmayan konformasyonunu istikrarsızlaştıran mutasyonlar, bağlanma afinitesinde önemli azalmalara da neden olacaktır (Yang et al., 2022).

T315I ve diğer BCR-ABL mutantlarına karşı aktif, güçlü, çok hedefli bir kinaz inhibitörü olan Ponatinib'in tasarımı mutasyonların üstesinden gelmek üzere tasarlanmıştır (O'hare et al., 2009b). BCR-ABL1 tirozin kinaz bölgesinin geçit denetleyicisi bölgesinde meydana gelen T315I mutasyonu, BCR-ABL1 proteininin ABL1 kısmının ekson 6'sında yer alan onkogenik proteinin 315. pozisyonundaki amino asit treoninin (T) büyük

izolösün (I) yapısı ile yer değiştirmesi sonucu oluşur. Bu mutasyon terapötik modifikasyona uygun olan, en sık karşılaşılan direnç mekanizmasıdır. Bu T315I mutasyonunun, Imatinib, Nilotinib ve Dasatinib için aktif bağlanma bölgesine yüksek afiniteyle bağlanması için gereken kritik hidrojen bağlanma etkileşimini ortadan kaldırdığını ve ATP bağlama cebinin topolojisini değiştirdiğini göstermektedir (O'hare et al., 2009; Pavlovsky et al., 2019). Oluşan bu mutasyon yapısı Ponatinib dışındaki Imatinib ve diğer Tirozin kinaz inhibitörlerinin hidrofobik cebe girişi engeller, sterik engellemeye neden olur (Hoy, 2014)

Diğer Tirozin kinaz inhibitörlerinden farklı olarak Ponatinib, geçit denetleyicisi ile yapısındaki yeni bir etinil grubu yani karbon-karbon üçlü bağ sayesinde etkileşime girer, dolayısıyla bu üçlü bağ sayesinde Ponatinib için sterik engel ortadan kaldırılmış olur. Spesifik olarak, Ponatinib'in imidazo[1,2b] piridazin çekirdeği, enzimin adenin cebine yerleşir, metilfenil grubu, geçit denetleyici bölgesi arkasındaki hidrofobik cebe yerleşir, triflorometilfenil grubu, proteinin DFG-out konformasyonu tarafından indüklenen cebe sıkı bir şekilde bağlanır. Ponatinib'in etinil bağlantısı, I315 mutasyona uğramış bölge ile uygun van der Waals etkileşimleri sağlar. Bu sayede Ponatinib, mutasyonun oluşturduğu alana rahatlıkla bağlanarak direnci ortadan kaldırır (O'hare et al., 2009b; Pavlovsky et al., 2019; Shamroe & Comeau, 2013). Ponatinib'in T315I mutasyonu tarafından inhibe edilmediği gözlemi, onu bu polimorfizmi olan hastaların ve diğer Tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli hale gelen hastaların tedavisinde birincil ajan haline getirmiştir (Zeng & Schmaier, 2020). Ponatinib, T315I mutasyonunun yanı sıra BCR-ABL'nin doğal ve diğer mutasyona uğramış formlarında da aktiftir (Shamroe & Comeau, 2013).

O'Hare ve arkadaşları tarafından Ponatinib, İmatinib, Nilotinib ve Dasatinib aktivitesi saflaştırılmış, fosforile edilmiş, doğal ABL1 ve mutant ABL1 T315I üzerinden biyokimyasal analizlerle test edilmiştir. Tüm tirozin kinaz inhibitörleri, doğal ABL1'in enzimatik aktivitesini azaltmıştır, ancak yalnızca Ponatinib, ABL1 T315I mutantına karşı etkili olmuştur. O'Hare ve arkadaşları tarafından başlangıçta, çeşitli Ponatinib konsantrasyonlarında doğal BCR-ABL1 eksprese eden Ba/F3 hücrelerini kullanarak mutajenez deneyleri gerçekleştirilmiştir ve hem aşırı büyüme olan kuyucukların yüzdesinde hem de gözlemlenen mutasyonların kapsamında konsantrasyona bağlı bir azalma bulunmuştur. Hayatta kalan dirençli alt klonların yüzdesi ve Ponatinib konsantrasyonu ile ters ilişkilidir. BCR-ABL1'in kinaz alanı içinde tedavi başarısızlığıyla ilişkili klinik olarak belgelenen bileşik mutasyonlarının sayısı düşüktür ama Ponatinib bu sorunu çözme potansiyeline sahiptir. BCR-ABL1 mutantları arasında, Imatinib'e yüksek düzeyde direnç ve Nilotinib



ve Dasatinib'e orta düzeyde direnç sağlayan E255V mutanlığı Ponatinib'e en dirençli olanıdır (O'hare et al., 2009b).

Ponatinib'in DNA hasarına neden olabileceği ve bu sürecin mekanizmasının henüz açığa kavuşmadığı dikkate alınarak yapılan bir çalışmada, Ponatinib ile çift sarmallı DNA molekülü arasındaki etkileşimler voltametrik teknikler ile incelenmiştir. Bu çalışmada Ponatinib'in çift iplikli DNA varlığında ve yokluğundaki elektrokimyasal davranışındaki farklılıkların analizi ortaya konmuştur. Ponatinib'in çift sarmallı DNA ile etkileşimi elektrokimyasal ve hesaplamalı teknikler kullanılarak araştırılmış olup hem voltametrik hem de hesaplamalı sonuçlara dayanarak, interkalatif bir etkileşim türünün muhtemelen olmadığı sonucuna varılmıştır. Buna karşın majör oluk bağlanmasının meydana gelme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Her iki yaklaşım da Ponatinib'in çift iplikli DNA moleküllerindeki guanin ve adenin rezidüel bölgeleri ile, guanine asıl tercihli olmak üzere, etkileşime girdiğini göstermektedir (Smarzewska et al., 2024).

### **Klinik araştırmalar ve yan etkilerin oluşumu**

Ponatinib tedavisinin uzun vadeli güvenliğini ve etkinliğini belirlemek için çeşitli klinik araştırmalar yürütölmektedir. Faz-I (doz yükseltme çalışması), Faz-II PACE, Faz-III EPIC ve Faz-II ve Faz-III OPTIC çalışmalarının bir kısmı tamamlanmak üzeredir. Ponatinib tedavisi için vücutta 3 farklı yanıt oluşur. Hematolojik, sitogenetik ve moleküler düzeyde yanıtlardır. Oluşan hematolojik yanıt vücutta kan değerlerinin (akyuvar, trombosit sayısının) normalleşmesini ifade eder. Oluşan sitogenetik yanıt kemik iliğindeki Philadelphia kromozomu taşıyan hücrelerin sayısının azalmasını veya kaybolmasını ifade eder. Oluşan moleküler yanıt ise BCR-ABL1 füzyon geninin azalması veya saptanamamasını ifade eder. Majör moleküler yanıtta (MMR), BCR-ABL1 mRNA için saptanan değer %0.1 altında ise oluşan moleküler yanıt tedavinin etkinliğini en iyi gösteren yanıt olarak kabul edilmektedir (Devos et al., 2021).

Ph+ ALLde Ponatinib kullanımına ilişkin sınırlı araştırma verileri bu ilacın etkinliğini anlamayı ve yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Halen az sayıda da olsa klinik araştırmalar devam etmektedir ve Ph+ ALLli yaşı hastalar için potansiyel bir terapötik olarak Ponatinib'in kemoterapik ajanlarla birlikte kullanımını incelenmeye devam edilmektedir (Pavlovsky ve ark., 2019). Advers etkiler, etkin madde ya da ilacın normal dozlarında ortaya çıkan amaçlanmamış, zararlı etkilerdir. Tedaviyle KML ve Ph+ ALL kanser kök hücreleri de sürekli olarak mutasyona uğrayarak yeniden direnç oluşturur ve bu durum da yeni-daha farklı Tirozin kinaz inhibitörleri formölasyonlarının



tasarlanmasını gerektirmektedir. Daha geniş sayıda tirozin kinazları hedefleyen yeni bileşiklerin ise ne yazık ki yan etkileri fazla olup bu durum da aşılması gereken bir sorun teşkil etmektedir. Klinik çalışmalarda, bu advers olayların ortaya çıkması dozun azaltılmasını veya dozun ertelenmesini gerektirmiştir (Zeng ve Schmaier, 2020; Shamroe ve Comeau, 2013).

Ponatinib kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan şiddetli toksisiteler miyelosüpresyon (kemik iliği baskılanması), hepatotoksisite, pankreatit ve arteriyel trombozu içermektedir ve oluşan toksisiteler sonucunda doz modifikasyonları önerilmektedir. Faz-I ve Faz-II çalışmalarından elde edilen verilere göre de, en sık görülen ciddi yan etkiler lipaz ve amilaz düzeylerinde yükselme ve pankreatittir. Hastaların %20'sinden fazlasında, Ponatinib tedavisiyle ilişkili en yaygın hematolojik olmayan advers olaylar; döküntü (%54) ve kuru cilt (%39) dahil olmak üzere cilt bozukluklarıdır. Buna ek olarak, artralji dahil yapısal semptomlar (%26), yorgunluk (%39), mide bulantısı (%23), hipertansiyon (%68), kabızlık (%37) ve baş ağrısı (%39) da görülmektedir (Shamroe & Comeau, 2013). ABD reçete bilgileri, vasküler oklüzyon, kalp yetmezliği ve hepatotoksisite için uyarılar içermektedir ve Avrupa Birliği ülkelerinde ise, tedaviden önce ve tedavi sırasında hastanın kardiyovasküler durumunun yakından izlenmesi gerekir. Ponatinib'in yalnızca miyokard enfarktüsü veya felç öyküsü olan ve potansiyel faydanın potansiyel riskten daha ağır bastığı hastalarda kullanılması önerilmektedir (Hoy, 2014; Lin et al., 2017). Yaygın olarak; 3. veya 4. derece hematolojik advers olaylar arasında trombositopeni (%37), nötropeni (%19), anemi (%9-%55) ve lökopeni (%14-63) yer almaktadır (Shamroe ve Comeau, 2013; Pavlovsky ve ark., 2019; Hoy, 2014). Ponatinib ile tedavi edilen hastaların %8'inde ciddi arteriyel trombozlar meydana gelmiştir (Devos et al., 2021; Lin et al., 2017; Pavlovsky et al., 2019; Shamroe & Comeau, 2013). Klinik çalışmalarda hastalarda alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz yükselmesi dahil olmak üzere hepatotoksisite de bildirilmiş olup (%10,5 ve %8,2), hem arteriyel hem de venöz tromboembolizm ve şiddetli sistemik hipertansiyon dahil olmak üzere toksik etkiler, klinikte geniş uygulamasını sınırlamaktadır (Lin et al., 2017).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin KML ve Ph+ ALL tedavisinde kullanılmaya başlanması şüphesiz onkolojideki birçok başarı öyküsünden birisidir ve sonuçlar, birbirini takip eden Tirozin kinaz inhibitörü nesilleriyle birlikte iyileşmeye devam etmiştir. Bugüne kadar tedavide kullanılan moleküller arasında en iyi hematolojik, sitogenetik ve moleküler cevap tirozin kinaz inhibitörleriyle sağlanmıştır. Elde edilen cevaplardan dolayı, bazı istisnalar dışında, KML ve Ph+ ALL hastalarında ilk basamak tedavi olarak Tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Her ne kadar yeni nesil

tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilse de hastalığa karşı oluşturdukları cevap hastalığın evresine, hastalığın özelliklerine, hastanın durumuna ve vücutta oluşan moleküle karşı direnç veya intoleransa göre değişiklik gösterecektir. Günümüzde, ilaç direnci Tirozin kinaz inhibitörlerinin kanser üzerindeki etkinliğini sınırlayan faktörlerden biri olarak görülmektedir. Ne yazık ki, tümör mikroçevresinin, tümör metabolizmasının, epigenetik modifikasyonun ve Tirozin kinaz inhibitörlerinin anormal metabolizmasının, tümör gelişimi ve Tirozin kinaz inhibitörü direncinde rol oynadığını göstermiştir. Tirozin kinaz inhibitörlerine karşı oluşan ilaç direncinin altında yatan mekanizmaları incelemek ve Tirozin kinaz inhibitörlerinin kanser üzerindeki etkinliğini iyileştirmek için çözümler bulmak büyük önem taşımaktadır (Yang et al., 2022).

Kombinasyon tedavileri araştırılmaya devam edilmekte olup EGFR-TKPlerin programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1) antikoru ile kombinasyonunda toksisite oluşturma riskine alternatif olarak, EGFR-TKPlerin anti-VEGF antikoru veya kemoterapi ile kombinasyonunun EGFR mutasyonu olan hastalarda sağkalım açısından fayda sağladığı gösterilmiştir (Huang et al., 2020). Ponatinib'in, ayrıca kardiyomiyosit prosurvival sinyal yolları olan AKT ve ERK üzerindeki hedef dışı etkisi yoluyla kardiyotoksisite oluşmaktadır (Nascimento et al., 2024; Singh et al., 2020). Kronik miyeloid lösemiye karşı etkinliğine dayanarak, Ponatinib, karaciğer kanseri ve malign plevral mezotelyom gibi diğer tümör tiplerine karşı potansiyel aktivitesi açısından da değerlendirme aşamasındadır (Smarzewska et al., 2024).

Ponatinib hakkındaki bütün veriler ele alındığında kombinasyonel tedaviler için alternatif bir seçenek olarak görünmektedir. Sonuç olarak Ponatinib, birinci basamak Imatinib, ikinci basamakta Dasatinib veya Nilotinib'le tedavisi başarısız olan veya intoleransı olan hastalar için hala çok önem taşımaktadır. Ayrıca Ponatinib'in T315I mutasyonunu edinmiş kişilerde özel bir etkisi vardır ve BCR-ABL1 T315I mutasyonuna karşı spesifik aktiviteye sahip tek Tirozin kinaz inhibitörü olduğundan, bu durum Ponatinib'in daha geniş bir kanser yelpazesinde potansiyel olarak test edilmesinin ve ilacın toksisitesini ve yan etkilerini en aza indirecek stratejilerin geliştirilmesinin gerekliliğini öne çıkarmaktadır. Bu çalışmada da özetlendiği üzere Ponatinib üzerine yapılan çalışmalar genellikle ilacın faydaları ve yan etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadır fakat bu ilacın moleküler mekanizmaları ile ilgili yorum yapabilmek için yeterli derecede araştırma bulunmamaktadır. Ponatinib'in çok sayıda kinaz ailesi üzerindeki yaygın aktivitesi ve özgün etki mekanizmasının aydınlatılabilmesi için, daha detaylı moleküler düzeydeki araştırmalara acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır.

## Referanslar

- Devos, T., Havelange, V., Theunissen, K., Meers, S., Fleur, & Benghiat, S., Gadisseur, A., Vanstraelen, G., Vellemans, H., Bailly, B., Granacher, N., Lewalle, P., De Becker, A., Koen, & Eygen, V., Janssen, M., Triffet, A., Vrelust, I., Ziekenhuis, J., ... Brugge, S.-J. (2021). Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice-data from a Belgian registry. *Annals of Hematology*, *100*, 1723–1732. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04507-x/Published>
- Dickerson, H., Diab, A., & Al Musaimi, O. (2024). Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer: Current Use and Future Prospects. In *International Journal of Molecular Sciences* *25* (3)
- Du, Z., & Lovly, C. M. (2018). Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer* *17*(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>
- Hoy, S. M. (2014). Ponatinib: A review of its use in adults with chronic myeloid leukaemia or philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs*, *74*(7), 793–806. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0216-6>
- Huang, L., Jiang, S., & Shi, Y. (2020). Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). In *Journal of Hematology and Oncology* *13* (1). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00977-0>
- Jabbour, E., & Kantarjian, H. (2022). Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*, *97*(9), 1236–1256. <https://doi.org/10.1002/ajh.26642>
- Lin, D., Kostov, R., Huang, J. T. J., Henderson, C. J., & Wolf, C. R. (2017). Novel pathways of ponatinib disposition catalyzed by CYP1A1 involving generation of potentially toxic metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *363*(1), 12–19. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.243246>
- Miller, G. D., Bruno, B. J., & Lim, C. S. (2014). Resistant mutations in CML and Ph+ALL – role of ponatinib. *Biologics: Targets and Therapy*, *8*, 243–254. <https://doi.org/10.2147/BTT.S50734>
- Miller, W. T. (2012). Tyrosine kinase signaling and the emergence of multicellularity. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* (Vol. 1823, Issue 6, pp. 1053–1057). <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.03.009>
- Nascimento, M., Moura, S., Parra, L., Vasconcellos, V., Costa, G., Leite, D., Dias, M., Fernandes, T. V. A., Hoelz, L., Pimentel, L., Bastos, M., & Boechat, N. (2024). Ponatinib: A Review of the History of Medicinal Chemistry behind Its Development. *Pharmaceuticals* *17* (10). Multidis-

ciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ph17101361>

- O'Hare, T., Pollock, R., Stoffregen, E. P., Keats, J. A., Abdullah, O. M., Moseson, E. M., Rivera, V. M., Tang, H., Metcalf, C. A., Bohacek, R. S., Wang, Y., Sundaramoorthi, R., Shakespeare, W. C., Dalgarno, D., Clackson, T., Sawyer, T. K., Deininger, M. W., & Druker, B. J. (2004). Inhibition of wild-type and mutant Bcr-Abl by AP23464, a potent ATP-based oncogenic protein kinase inhibitor: Implications for CML. *Blood*, *104*(8), 2532–2539. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1851>
- O'hare, T., Shakespeare, W. C., Zhu, X., Eide, C. A., Rivera, V. M., Wang, F., Adrian, L. T., Zhou, T., Huang, W.-S., Xu, Q., Metcalf Iii, C. A., Tyner, J. W., Loriaux, M. M., Corbin, A. S., Wardwell, S., Ning, Y., Keats, J. A., Wang, Y., Sundaramoorthi, R., ... Clackson, T. (2009). AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*, *16*(5) 401–412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>
- Pavlovsky, C., Chan, O., Talati, C., & Pinilla-Ibarz, J. (2019). Ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia and philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncology*, *15*(3), 257–269. <https://doi.org/10.2217/fo-2018-0371>
- Roskoski, R. (2024). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. In *Pharmacological Research* *200*, 107059 . <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107059>
- Shamroe, C. L., & Comeau, J. M. (2013). Ponatinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. In *Annals of Pharmacotherapy* *47*, (11), 1540-1546. <https://doi.org/10.1177/1060028013501144>
- Singh, A. P., Umbarkar, P., Tousif, S., & Lal, H. (2020). Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *International Journal of Cardiology*, *316*, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.077>
- Smarzewska, S., Ignaczak, A., & Koszelska, K. (2024). Electrochemical and theoretical studies of the interaction between anticancer drug ponatinib and dsDNA. *Scientific Reports*, *14*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52609-z>
- Yamaoka, T., Kusumoto, S., Ando, K., Ohba, M., & Ohmori, T. (2018). Receptor tyrosine kinase-targeted cancer therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* *19*(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113491>
- Yang, Y., Li, S., Wang, Y., Zhao, Y., & Li, Q. (2022). Protein tyrosine kinase inhibitor resistance in malignant tumors: molecular mechanisms and future

- perspective. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7(1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01168-8>
- Gao Y, Ding Y, Tai XR, Zhang C, Wang D. (2023). Ponatinib: An update on its drug targets, therapeutic potential and safety. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1878(5), 188949–188949.
- Zeng, P., & Schmaier, A. (2020). Ponatinib and other CML tyrosine kinase inhibitors in thrombosis. In *International Journal of Molecular Sciences* 21(18), 1-16. mdpi ag. <https://doi.org/10.3390/ijms21186556>

