

İlaç araştırmada Enzimler: Klinik Açıdan Önemli Kinaz İnhibitörleri

Yasemin Gülgün İşgör¹

Belgin Sultan İşgör²

Özet

Kinaz enzimleri, metabolizmada önemli birçok işlevi olan, bu nedenle de hastalık oluşum ve gelişiminde rolü olduğu tespit edilen yaklaşık 540 üyeden oluşan bir ailedir. Bu enzimlerin ilaç hedefi olarak tespit edildikleri günden bugüne dek yapılmış çalışmalar hedef odaklı ilaç geliştirmenin güçlüklerine rağmen başarılı bir terapötik üretilebileceğini de göstermektedir. Güncel ilaç araştırmaları irdelendiğinde, yaşam kalitesi ve süresinin artırılması, bazı durumlarda hastalığın tekrarı veya başka yan hastalıkların ortaya çıkmamasını sağlayabilen mono veya kombine terapi ajanlarının özellikle küçük molekül inhibitörleri olduğu görülmektedir. Kinazların genetik haritasının netleşmesine karşın sinyal iletiminden metabolik görevlere dek yer aldıkları mekanizmaların biyokimyasal açıdan çok net açıklanamamış olması, halen ilaç araştırmalarının en bilinen zorluklarından birisi olarak görülmektedir. Teknolojinin gelişmesiyle modelleme ve diğer birçok deneysel yöntemin hızlı ve etkin gerçekleşebilmesi, yakın zamanda daha hedefe özgü kinaz inhibitörleri ve dolayısıyla da kliniğe daha etkin terapötik sağlanabileceği öngörülmektedir.

1. GİRİŞ

İnsan gen atlası çalışmaları ile insan gen sekansı 2000li yılların başında tanımlandığından günümüze dek süreçte bu genlerin ne kadarının insan proteini kodladığı çalışmaları hemen hemen tamamlanmıştır. İnsan ve referans hayvan genomu kıyaslamasında ise protein kodlanan genlerin

- 1 Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, isgor@ankara.edu.tr, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, e-mail: isgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6021-257X
- 2 Prof. Dr., Atılım Üniversitesi, belgin.isgor@atilim.edu.tr, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, e-mail: belginisgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5716-3159

çok iyi korunduğu ve bunun sadece tüm genomun %2 kadarı olduğu bulunmuştur (Green, 2025). Tüm insan metabolizması düşünöldüğünde, vücut kütleinin %42sinin proteinlerden oluştuğu belirlenmiş, her bir insan hücresinde ise yaklaşık10 trilyon protein olduğu araştırmacılarca tahmin edilmiştir (Crowley 2025). UniProt Protein veribankası bilgilerine göre insanlarda tanımlanmış proteinlerin %22'sinin katalitik aktivitesi gösterilmiş, yani enzim olarak tanımlanmıştır (UniProt Consortium, 2023). Enzimlerin günlük olarak trilyonlarca kimyasal tepkimeleri trilyonlarca defa katalizlediği tahmin edilmektedir. Bu metabolik süreçlerin her aşamasını içerdiğinden canlılığın “sağlıklı” şekilde sürmesi için hayati bir katalitik işlevidir. Bu işlev, tepkimede ihtiyaç duyulan ve doğrudan sağlanması halinde canlıya ölümcül zarar verebilen enerjinin düşürölmesi şeklinde, ya da ihtiyacı karşılamadan uzak olacak şekilde çok uzun sürecek tepkimeyi hızlandırmak şeklindedir. Yani biyokatalizle hem gereken enerji ihtiyacını azaltılır hem de tepkime optimum hızda seyretmesi sağlanır. Enzimler, basit ifadeyle, etkiyecekleri moleküllerin (substrat) ürün oluşturmak üzere kararlı kompleks oluşturması (geçiş durumu) sırasında, bu kompleksin oluşması için gerekli tüm tepkenlere bağlanarak geçiş durumu için gerekli enerji miktarını (aktivasyon enerjisi) azaltır. Enzim, ürün oluşumuyla beraber, bu kompleksten ayrılır ve başka substratları işlemek üzere tepkime ortamına döner. Aktif bölge olarak bilinen, substratın enzim üzerinde bağlandığı bölgenin substrata özgü olması, enzimin özgünlüğünü sağlar. Ortamdaki gerekli şartlar ve uyarılar olmadığı sürece de enzim substratına bağlanmaz, yani tepkime oluşmaz. Enzimlerin hangi substratı işleyeceğiyle ilgili bilgilerden yola çıkılarak enzimler sınıflandırılmıştır (IUBMB Enzymes, 2025). Hala pek çok kaynakta 6 sınıf olarak belirtilmiş olsa da, 2018 deki güncellemelerle, IUBMB (Uluslararası Biiyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği) tarafından hazırlanan ve güncellenen adlandırma ve sınıflandırma bilgilerine göre 7 ana sınıf oluşturulmuştur. IUPAC (Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği) tavsiyesi ve IUBMB Enzim Komisyonu (EC) tarafından oluşturulan prensiplere göre bu sınıflar: Oksidoredüktazlar (EC 1), Transferazlar (EC 2), Hidrolazlar (EC 3), Liyazlar (EC 5), İzomerazlar(EC 5), Ligazlar (EC 6), ve Translokazlar (EC 7) olarak belirlenmiştir.

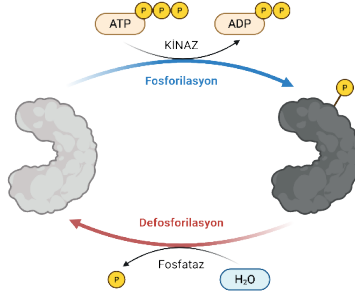
Enzimlerin Transferaz ailesi, EC 2, kendi içerisinde 10 farklı substrat işleme özelliğine göre sınıflandırılmıştır ve bu sınıflardan en büyük olanı fosfat içeren grup transferi yapan fosfotransferaz (kinaz) ailesidir. Kinazlar kesin olarak substrat ve metabolik olaya özgü adlandırılmış enzimlerden oluşun 14 alt grupta (Ec 2.7.1-EC 2.7.14) ve sınıflandırmaya henüz girememiş enzimlerin oluşturduğu bir alt grupta (EC 2.7.99) toplanarak sınıflandırılmıştır.

Protein kinazlar ilk araştırıldığında metabolik yollarda çok kritik roller olduğu bulunmuştur. Özellikle 1950-2000 yılları arasındaki araştırmalar bu enzimlerin sadece metabolik regülasyonda değil, hücresel işlevin neredeyse her alanında görev aldığı göstermiştir. Metabolik yollarda doğrudan görev almakla kalmayıp bu yolları düzenlediği, hücre bölünmesi, hücre hareketi, transkripsiyon, ve programlanmış hücre ölümünü kontrol ettiği, bunların dışında ise bağışıklık ve sinir sistemi dahil birçok mekanizmada da katkı sunduğu bulunmuştur. Protein kinazların bu kadar çok metabolik olayda rol almasının tek yönlü ve kontrolsüz olduğu anlamına gelmediği de protein fosfataz (fosfoprotein fosfataz) enzimlerinin varlığıyla gösterilmiştir (Copeland, 2023; Taylor, 2012).

1.1 Kinazların Keşfinin Kısa Tarihçesi:

Enzimlerin tanımlanmasıyla beraber, 1940-1990 yılları arasındaki dönem, kinaz keşfi açısından önemli bir dönüşüm süreci olmuş, geri dönüşümlü protein fosforilasyonunun hücre biyolojisinde önemli bir düzenleyici mekanizma olarak temel rolünü ortaya koymuştur.

Kinaz terimi Grekçe harekete geçiren veya hareket anlamına gelen “kinein” kelimesine enzim anlamı veren “az” son eki eklenerek oluşturulmuştur. Aslında ilk kullanımı birşeyi aktive eden enzim anlamındayken bu “aktivasyonun” fosforilasyonla ilgili olduğunun bulunmasıyla fosfat grup transferi yapan enzimlerin hepsine kinaz denmiştir. İlk fosfoprotein yapıları kazein (süt proteini) ve fosvitin (vitelin veya vitelinik asit, yumurta sarısı proteini) 1930larda bulunmuş, özellikle fosvitin’in yapısında fosfoserin kalıntısı olması nedeniyle yeni bir esansiyel amino asit olduğu düşünülmüştür. (Lipmann, 1932; McCoy, 1935). Daha sonra vitelinde fosfotreonin kalıntıları da bulunmuştur (de Verdier, 1953). Bu süreçte fosfoproteinlerin bulunması bu yapıların nasıl oluştuğu glikoz metabolizmasında protein ve protein dışı moleküllerin de fosforilasyona uğramış olmasının aydınlanmasıyla anlaşılabilmiştir. Fosforilasyonun (Şekil 1) sadece proteinlere özgü bir mekanizma olmadığına anlaşılmasıyla, zaman içerisinde bulunan kinaz enzimleri de göz önüne alınarak, fosforilaz enzimlerini pratik bir ayrım ile ifade edebilmek için protein kinazlar, nonptotein kinazlar ve reseptör protein kinazlar şeklinde isimlendirme yoluna gidilmiştir ve bu isimler ufak değişikliklerle (reseptör tirozin kinaz gibi) halen kullanılmaktadır. İlk protein kinaz aktivitesi 1955’de iki bağımsız grup tarafından kas dokusunda (Krebs, 1955) ve karaciğer dokusunda (Wosilat, 1955) gösterilmiştir. ATP bağımlı, özgün bir kinaz olarak ilk defa fosforilaz kinaz enzimi bu dönemde tanımlanmıştır.

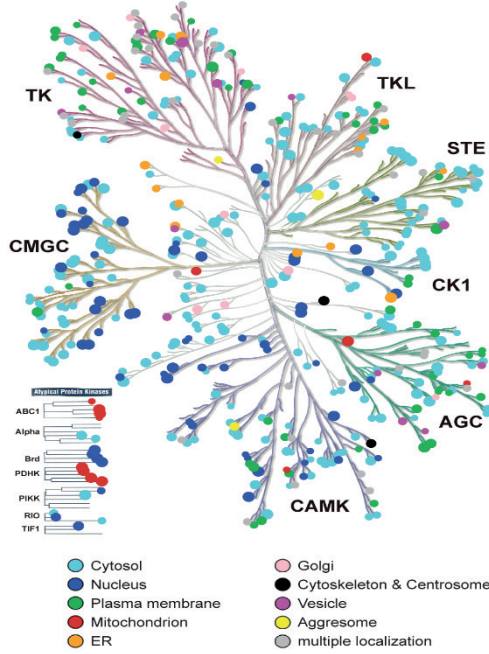


Şekil 1: Kinaz katalizliğinde protein yapısına fosfo- grup transferi (Created in BioRender. Işgor, Y., 2025; <https://BioRender.com/wigaxpi>)

Krebs'in glikojen metabolizmasında ilk defa fosforilaz enziminin fosforillenme ile aktive olduğunu göstermesinin, ilk defa fosforilaz kinazı saflaştırmasının (1958) ardından bu mekanizmanın sadece glikojen metabolizmasında değil başka mekanizmalarda geçerli olduğu ancak piruvat dehidrogenaz enzimiyle yapılan detaylı çalışmayla anlaşılabilmiştir (Reed, 1969). Bu süreçte epidermal büyüme faktörü (EGF) ve onun hücrede yer alan reseptörü (EGFR) bulunmuş, detaylı çalışmalar sonucunda bu reseptörün bir kinaz olduğu, özellikle tirozin kalıntısını fosfatladığı gösterilmiştir. Bu reseptör, daha sonra reseptör protein tirozin kinaz ailesi adlandırılacak enzim ailesinin bulunan ilk enzimi olarak bilinmektedir. 1980li yıllarda klonlama tekniğindeki gelişmeler sebebiyle klasik enzim saflaştırma yönteminden daha çok protein kinaz gen klonlarıyla çalışmalar yürütölmüş olması, kısa dönem içerisinde 98 protein kinaz tam olarak tanımlanmıştır. Bu durumdan yola çıkarak, Hunter (Hunter, 1987) tüm genom çözümlendiğinde en az bin protein kinaz enzimi bulunacağını ileri sürmüştür.

Günümüzde insan gen haritasının yanı sıra farklı organizmalarda da gen haritalarının oluşturulmasıyla, kinaz enzimlerini kodlayan genlerin (Kinom) detayları daha net anlaşölmüş, enzimlerin birbiriyle yakınlıklarından hangi hücre içi organel veya kompartmanda bulunduğuna dek bir harita (Şekil 2) oluşturulmuştur.

Bugün elde edilen veriler ışığında insan genomunda tanımlı tüm kinaz enzimlerinin řu an için 538 olduğu, insan gen haritasından yola çıkarak bu sayının 550 yi geçemeyeceği gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2021).



Şekil 2: Kinom Atlası (https://www.cellimagelibrary.org/pages/kinome_atlas)

1.2 Kinazların sınıflandırılması:

İnsan kinomundaki protein kinazların sınıflandırılması, öncelikle katalitik alanlarının dizi benzerliğine dayanmaktadır. Bunlar, Ökaryotik Protein Kinaz (ePK) grupları ve ePK alanıyla dizi benzerliği olmayan ancak kinaz aktivitesine sahip küçük bir Atipik Protein Kinaz (aPK) grubu olarak gruplandırılmıştır. ePK'ların ana grupları (veya alt sınıfları), standart kinom isimlendirmesine göre tanımlanmıştır:

1. AGC: bu grupta ilk olarak bulunmuş olan Protein kinaz A (siklik AMP'ye bağımlı protein kinaz), Protein kinaz G (cGMP ile active olan kinaz) ve Protein kinaz C (Ca bağımlı serin/treonin (Ser/Thr) kinaz) üyelerine atfen adlandırılmıştır. Bunlar, metabolizma, büyüme ve hayatta kalma da dahil olmak üzere çok çeşitli hücrel işlevlerde rol oynayan serin/treonin kinazlarıdır. Başlıca üyeleri arasında PKA, PKG, PKC, Akt/PKB, PDK1, RSK, SGK ve PDK1 bulunur.

2. CAMK: Ca²⁺/Kalmodulin Bağımlı serin/treonin kinazlardır. Bu enzimlerin aktiviteleri, kalsiyum algılayan protein olan kalmodulin'e bağlanarak düzenlenir. Öncelikle hedef proteinde serin veya treonin

kalıntılarını fosforile ederler. CAM I ve CAM II özellikle aktivasyonda farklılık gösteren iki alt üyedir. CAM I Ca/Kalmodulin ile aktifleşirken CAMK II ise bu aşamadan sonra otofosforilasyonu başlatır ve artık aktifleşmek için Ca/Kalmoduline ihtiyaç duymaz. Kas kasılması, sinir iletimi ve hücre döngüsü kontrolünde önemli bir mekanizma olan kalsiyum sinyalizasyonu için kritik öneme sahiptirler. TRanskripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu sağlayarak hedef gen den gen ifadesi düzenlenmesinde de rol oynarlar. CAMK II dışında AMPK da grubun en önemli enzimidir.

3. CKI: Kazein Kinaz I enzimleri yapısal olarak aktif (Ser/Thr) kinazlardan oluşan küçük bir gruptur.ilk bulunduğu süt proteini kazeini fosforile etme yetenekleri nedeniyle bu ad verilmiştir. CKI enzimlerinin transkripsiyonu, DNA onarımını ve hücre iskeletini düzenlemede rol oynadığı bulunmuştur. Üye enzimler CKI (CSNK1 α , β , γ , δ , ϵ), VRK, TTBK olarak bilinirler.

4. CMGC Açıklama: Bu kinazlar da Ser/Thr kinazlardan oluşmuştur ve bu aileyi oluşturan 4 enzim grup adlarının ilk harfi alınarak adlandırılmıştır. Cdk (Siklin bağımlı kinaz), MAPK (Mitojenle aktive olan protein kinaz), GSK3 (Glikojen sentaz kinaz 3) ve CLK (Cdk benzeri kinaz). Bunlar çoğunlukla hücre bölünmesinde, hücre döngüsü ilerlemesinde ve strese karşı hücre sel tepkilerde (MAPK yolları) merkezi rol oynayan kinazlardır.

5. STE Açıklama: Mayadaki Steril gen ürünlerine (Ste7, Ste11, Ste20) olan homologlukları nedeniyle bu adı almışlardır. Bu kinazlar tipik olarak MAPK kaskadlarının bileşenleri olarak işlev görür ve sinyal iletim yollarında düzenleyici kinazlar (MAPKKK, MAPKK ve MAPK) olarak görev yaparlar. Bunlar serin/treonin kinazlardır.

6. TK Açıklama: Tirozin Kinazları anlamına gelir. Bunlar, tirozin kalıntılarını spesifik olarak fosforile ettikleri için benzersizdir. Bu grup, büyüme faktörlerine bağlanan transmembran reseptörler (EGFR ve InsR gibi) olan Reseptör Tirozin Kinazlar (RTK'ler) ve sitoplazmada çalışan Reseptör Olmayan Tirozin Kinazlar (Src ve JAK gibi) içerir. Hücre büyümesi ve iletişimde merkezi bir rol oynarlar.

7. TKL: Tirozin Kinaz (TK) Benzeri (like) anlamına gelen TKL adı aslında Tirozin Kinazlara domainsel benzerlik gösterebilir de bu ailedeki enzimlerin çoğu serin/treonin kinazlardır. Temel üyeleri arasında RAF kinazları ve TGF β reseptörleri bulunur.

8. RGC: Çift domainli proteinler olan küçük enzim grubudur ve Reseptör Guanilil Siklazlar olarak adlandırılmışlardır. ePK'lerin en küçük grubu olarak bilinir.

1.3 Kinazların Metabolik Bozukluklarla ilişkisi :

Kinazların hücrenin enerji durumunu düzenleme, sinyal iletimi, gen ifadesi düzenlenmesi gibi çok farklı mekanizmalarda etkin olma, bu yollardaki birçok uyarıyı algılama ve buna yanıt vermede rol oynadığı için metabolik bozuklukların gelişiminde de kritik önemleri vardır.

Enerji Homeostazı ve Metabolik Sendrom açısından Adenozin Monofosfatla Aktifleştirilen Protein Kinaz (AMPK)ların işlev bozukluğu veya kronik inhibisyonu, obezite, tip 2 diyabet (T2D), insülin direnci, metabolik sendrom ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere çok sayıda rahatsızlığın patogeneğinde rol oynadığı bulunmuştur. Bu enzim, açlık ve yüksek enerji harcatan fiziksel aktivite ile gözlenen AMP/ATP oran artışıyla aktive olur. Aktif AMPK, ATP üreten katabolik yolları uyarıp, ATP tüketen anabolik yolları inhibe ederek enerji dengesinin yeniden sağlanması için yanıt oluşturur.

Glikojen Sentaz Kinaz-3 (GSK-3) enzimi ilk olarak glikojen metabolizmasında önemli bir enzim olarak tanımlanmıştır. Glikojen sentazın fosforilasyonunu sağlar ve böylece bu enzimi inhibe ederek glikojen sentezini engeller. Bununla birlikte, WNT sinyal yolu da dahil olmak üzere çok çeşitli diğer işlevleri düzenlediği bulunmuştur. GSK-3 enziminin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi obeziteyle ilişkili metabolik patolojilerde kritik rolü olduğu bulunmuştur. Hiperglisemi ve hiperlipidemi, oksidatif stres ve inflamasyonu arttırarak diyabetik böbrek hastalığı (DKD) gibi diyabetik komplikasyonları şiddetlendiren sinyal dengesizliklerine neden olduğu bulunmuştur.

Lipid Kinazlar, örneğin Diasilgliserol Kinazlar (DGK), kinomun küçük ama önemli bir alt grubudur. Lipid metabolizmasında ve sinyal moleküllerinde önemli ara maddeler olan fosfatidik asit (PA) üretmek için diasilgliserolü (DAG) fosforilasyonu yapar. DGK aktivitesinin düzensizliği ve bunun sonucunda DAG/PA homeostazında meydana gelen bozulma, kanser ve diyabet ve obezite gibi metabolik bozukluklar (DGK δ) dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.

Tirozin Kinazlar: İnsülin Reseptörü (INSR) ve Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) gibi reseptör tirozin kinazlar (RTK'ler) bu grubun üyeleridir. Aktive olduklarında hücre büyümesi, hayatta kalması ve hücrenin besinleri alıp kullanmasını düzenleyen PI3K/AKT/mTOR yolu gibi tepkime akışlarını tetikleyen hücre yüzeyi reseptörleridir. Anormal aktiviteleri, malignitenin başlangıcında ve ilerlemesinde etiyolojik bir faktör olabildiği ve kontrolsüz hücre proliferasyonunu ve tümör ilerlemesini

tetikleyebildiği gösterilmiştir. Bu durum özellikle lösemilerde BCR-ABL ve akciğer kanserinde EGFR gibi onkogenlerin aktivasyonuyla net gözlenmiştir. Kanser tedavisinde hedeflenen birçok kinaz, aynı zamanda hücrel metabolizmanın düzenleyicileridir ve kanser hücrelerinin yeniden programlanmış metabolizmasını (Warburg etkisi) yansıtır.

Metabolik Kinazlar olarak da adlandırılan tirozin kinazlardan bir kısmı enerji üretiminde önemli metabolik yollarda görev yapar. Glikolizde Pirüvat Kinaz M2 (PKM2), fruktoz metabolizmasında Ketoheksokinaz-A (KHK-A) bu enzimlerdendir. Kanserde, bu metabolik enzimler tümör gelişimine katkıda bulunan bir protein kinaz aktivitesi kazanır. Örneğin, hepatosellüler karsinomda (HCC), KHK-A izoformu, nükleik asit biyosentez yolundaki PRPS1'in fosforilasyonu için bir protein kinaz görevi görür ve bu da HCC büyümesini destekleyen yeni nükleik asit sentez yolunun aktivasyonuna yol açar.

Mitogenle Aktifleşen Protein Kinazlar (MAPK) proliferasyon, stres tepkileri ve inflamasyon gibi temel hücrel tepkileri düzenleyen temel sinyal dönüştürücü görevi görürler. Bu gruptaki enzimler, JNK, ERK ve p38 enzimleri, ve bu enzimlerin özelleşmiş aktivasyon yolları birçok metabolik olayların yürütmesi için gereklidir. Kontrolsüz MAPK sinyali, obezite, tip 2 diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) dahil olmak üzere birçok metabolik hastalıkların oluşum ve gelişimine katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Örneğin, JNK kinazları, proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edildiğinde, insülin sinyal iletim akışına müdahale ederek insülin direncine neden olabilmektedirler.

2. İlaç olarak tasarlanmış Kinaz İnhibitörleri :RTK İnhibitörleri

Kinazlar, kritik metabolik rolleri sebebiyle, oldukça sıkı kontrol mekanizmasıyla düzenlenen enzimler olsa da onkojenik bir aktivasyon veya transformasyon ile enzimin aktif-inaktif denge düzenlemesi bozularak süregelen aktivite kazandıkları gösterilmiştir. Özellikle bu durum reseptör tirozin kinazlar (RTK) açısından bu çok net bilinen bir tablodur. Akciğer veya meme kanserinde HER2 reseptörünün gen ifadesinin çok fazla olması ya da genomik amplifikasyonunun artması, ErbB ailesi ve diğer birçok kinaz ailesi üyelerinde görüldüğu gibi, gen ifadesi sırasında kromozomal düzenlenme veya translokasyon hatası ile BCR-ABL gibi füzyon yapıların oluşması, kinaz domain duplikasyonunun oluşması, ya da akciğer kanserlerinde görüldüğu gibi kinazın sinerjik bir bağlanma ile TGFa'nın EGFRyi aktive etmesi, yani enzimin otokrin aktivasyonu uğraması enzim regülasyonu veya özelliğindeki değişim ile kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Protein Tirozin Kinaz enzimleri hücrel konumlarına göre reseptör olmayan (nRTK) ve Reseptör olan TK enzimleri olarak 2 ana grupta incelenirler (Miranda-Saavedra ve Barton, 2007). nRTKlar sitoplazmik kinazlardır ve hücre içi sinyalleri (fosforilasyon yoluyla) yine hücre içinde taşır (Neet ve Hunter T, 1996). Hücre zarında bulunan RTK'ler ise hücre dışı bölgeden hücre içi bölgeye sinyallerin iletimini aşağı akış sinyal iletim yollarını aktive ederek sağlar. Farklı 58 RTK protein türünü kodlayan 90'dan fazla farklı RTK ile ilişkili gen tanımlanmıştır ve bunlar kinaz domain dizisine göre 20 alt aileye ayrılmışsa da hemen hemen tüm RTKlar yapısal olarak sırasıyla: 1) ligand bağlanmasını kolaylaştıran glikozile edilmiş bir hücre dışı alan (ECD), 2) bir transmembran domain, 3) hücre içi tirozin kinaz domain ,4) juxta membran düzenleyici bölge, 5) tirozin kinaz domain (TKD) ve 6) karboksil (C-) terminal kuyruğu içeren bir hücre içi bölge içerdiği bulunmuştur. Bu kadar korunmuş bir yapının olması ve bu gruptaki enzimlerin hücre canlılığı , farklılaşması, çoğalması, apoptoz ve anjiyogenez dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçleri düzenlemesi bu enzimlerin onkojenik uyarımla kanser oluşumundaki rollerini de anlaşılır hale getirmiş, diğer taraftan da iyi bir terapötik hedef olmalarını sağlamıştır.

RTKlar için tasarlanmış olan küçük moleküllu kinaz inhibitörleri (SMKI veya KMKI) ile yapılan çalışmalardan kliniğe aktarılanların sayısı ve etkinlikleri göz önüne alındığında oldukça etkili terapötik ajanlar oldukları söylenebilir. Bu moleküller etki mekanizmalarına göre beş ana tipe (I-V) sınıflandırılmıştır:

1) Tip I inhibitörler: heterosiklik purin halkasını taklit eder ve ATP bağlanma bölgesi için geri dönüşümlü olarak ATP ile rekabet eder, ATP'den fosfat gruplarının transferini engelleyerek inhibisyon oluşturur. Ancak bu inhibitörler hedef dışı kinazları etkileyebilen düşük seçicilikte olduklarından potansiyel olarak kardiyak fonksiyonlarda önemli kinazları da inhibe ederler.

2) Tip II inhibitörler: Doğal olarak seçici inhibitörlerdir ve inaktif haldeyken gözetçi (gatekeeper : koruyucu) kalıntıları bulunan hedef kinazlarına bağlanırlar.

3) Tip III inhibitörler: Bu inhibitörler,

ATP bağlanma yarıklarından başka yerlere allosterik olarak bağlanarak, kinaz aktivitesini negatif olarak modüle ederler. Allosterik bağlanma bölgesindeki varyasyonlar nedeniyle en yüksek derecede seçicilik gösterirler, bu da onları belirli kinazlara karşı seçici kılar.

4) Tip IV inhibitörler: Substrat yönelimli kinaz inhibitörleri olarak da bilinen bu moleküller, substrat bağlanma alanında geri dönüşümlü olarak

etkileşirler. ATP ile rekabetsizdirler ancak spesifik substratlarla rekabet ederek kinaza karşı özgünlük sağlarlar

5) Tip IV inhibitörler: Substrat yönelimli kinaz inhibitörleri olarak da bilinen bu moleküller, substrat bağlanma alanında tersinir bir şekilde etkileşime girerler. ATP ile rekabet etmezler, ancak belirli substratlarla rekabet ederler ve kinaza karşı özgünlük sağlarlar.

5) Tip V kinaz inhibitörleri: Protein kinaz alanının iki farklı bölgesine bağlanan ve bu nedenle

bivalent olan tersinir inhibitörlerdir.

2.1. Kanser Tedavisi İçin Klinik Kullanımı Onaylanmış İnhibitörler:

Kinaz enzimlerine karşı bir inhibitör geliştirmek ve bunu kliniğe taşımak yönündeki çalışmalar 1980lerde başlamış, izokinolin sülfonamidler ilk protein kinaz inhibitörü olarak bulunmuştur. Birden çok kinazı inhibe ettiği için Japonya'da serebral vazospazm onayı (fasudil, 1995) dışında başka bir ülkede onay almamıştır. 1986 da antifungal bir ajan olan staurosporin'in (bisindolil maleimid) nanomolar dozlarının PKC inhibisyonu yaptığının gösterilmesiyle bu ilacın etken maddesinden türevler üretilmiş, çalışmalar bu yönde ilerletilmiştir. Bu bileşiklerden staurosporin analogu olan UCN-01 (7-hidroksistaurosorin) ile çalışmalar devam etmiştir.

Özellikle onkoloji alanında, kinaz inhibitörlerinden in vitro etkinliği göz önüne alınarak küçük molekül kinaz inhibitörleri sınıfını oluşturacak ilaç tasarımlarına başlanması Imatinib'in 2001 yılında FDA (Amerikan ilaç ve eczacılık dairesi) tarafından klinik kullanıma onay verilmesiyle hızlanmıştır. Bu sınıfta sayılan Gefitinib, erlotinib ilaçlarını sorafenib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib ve diğerleri (Huang, 2020; FDA'den onay alarak klinikte uygulanmaya başlanmıştır (Tablo 1). Onay almış ilaçların sonundaki -inib eki molekül inhibitör olduklarını göstermek üzere kullanılmaktadır. Son yıllarda immunsupresant (Bağışıklık baskılayıcı) ilaçların mTOR inhibitörü olması sebebiyle farklı kanser türlerinde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımında kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle immunsupresan etkili ilaçların bir kısmı -imus son ekiyle belirtilmektedir.

2024 yılı başından itibaren FDA onayı almış ilaçlar arasında ilk defa 6 aylık ve üzeri pediatrik hastalardan, tekrarlayan veya dirençli düşük dereceli gliyoma (LGG) türü için bir ilaç yer almıştır. Tovorafenib etken maddeli (Ojemda) ve RAF Kinaza özgü, küçük molekülü kinaz inhibitörü sınıfından ve hem pediatrik hastalar için hem de bu hastalığa özgü ilk onay almış ilaç olmuştur (FDA, 2024a).

2025 yılında onay alan ilaçlardan onkolojiye yönelik olanlar arasında endokrin veya temel tedavi protokolüne dahil olmuş ve bundan fayda görmemiş hastalara yönelik ilaçların öne çıktığı görülmektedir (Tablo 2). Bu tedavilerin uygulanması için onay veren otoritenin (FDA) onayladığı testlerle hastanın belirli mutasyonu taşıdığından emin olunması gerektiği uyarısı da yer alıyor. Tablo 2 de belirtilen ilaçlar FDA'nın onayladığı ilaçlardan, onkoloji odaklı, hedefe özgü ve kombinasyon protokolü içermeyen (monoterapi) ilaçlar seçilmiştir (FDA,2025).

Tablo 1: FDA onayı almış, kanser tedavisinde kullanılan Küçük Molekül Kinaz İnhibitörleri örnekleri (Bölünmüş Tablo-1)

Kinaz İnhibitörü	Hedef Enzim	Onay	Terapötik Alan
Imatinib	BCR-Abl	1999	CML, ALL
Gefitinib	EGFR	2001	NSCLC
Erlotinib	EGFR	2003	NSCLC, Pankreas CA
Sorafenib	VEGFR1/2/3	2004	HCC, RCC
Dasatinib	BCR-Abl	2005	CML, ALL
Sunitinib	VEGFR2	2006	GIST, RCC, Pankreatik nöroendokrin CA
Lapatinib	EGFR, ErbB2/HER2	2006	HER2-+ BrCA
Nilotinib	BCR-Abl	2007	CML
Temsirolimus	FKBP12/mTOR	2007	ileri RCC
Everolimus	FKBP12/mTOR	2007	HER2- BRCA, Pankreatik nöroendokrin CA, RCC, Astrojitoma
Pazopanib	VEGFR1/2/3	2009	RCC, Yumşak Doku Sarkomu
Crizotinib	ALK, ROS1	2009	ALK veya ROS1 + NSCLC
Vandetanib	VEGFR2	2011	Medullar tiroid CA
Vemurafenib	BRAF	2011	BRAF V600E veya V600K mut + Melanoma
Axitinib	VEGFR1/2/3	2011	İleri RCC
Bosutinib	BCR-Abl	2012	CML
Cabozantinib	RET, VEGFR2	2012	İleri Muedullar Tiroid CA, RCC, HCC
Ponatinib	BCR-Abl	2012	CML, ALL
Regorafenib	VEGFR1/2/3	2012	Kolorektal CA, , HCC, GIST
Afatinib	ErbB1/2/4	2012	NSCLC ve sukamöz NSCLC
Dabrafenib	BRAF	2013	BRAF mut+ melanom, BRAF V600E mut ile NSCLC, BRAF V600E mut ile Anaplastik tiroid CA
Ibrutinib	BTK	2013	CML, MCL, MZL
Trametinib	MEK1/2	2013	BRAF V600E veya V600K mut+ Melanoma BRAF V600E mut+ NSCLC
Ceritinib	ALK	2013	ALK+ NSCLC (crizotinib dirençli)
Alectinib	ALK, RET	2014	CML, T315I mut + CML

Cobimetinib	MEK1/2	2015	BRAF V600E or V600K mut + melanom (vemurafenib Kombine ilaç)
Lenvatinib	VEGFR, RET	2015	Diferansiye Tiroid CA, HCC, RCC, endometriyal CA
Osimertinib	EGFR	2015	NSCLC
Palbociclib	CDK4/6	2015	BRCA (HER2+/-)
Abemaciclib	CDK4/6	2015	BRCA (HER2+)
Acalabrutinib	BTK	2017	Mantle cell lenfoma, CLL, SLL
Brigatinib	ALK	2017	ALK-positive NSCLC
Midostaurin	Flt3	2017	FLT3 mut+ AML, MLL
Neratinib	ErbB2/HER2	2017	HER2+ BRCA
Ribociclib	CDK4/6	2017	BRCA (HER2+/-)

Tablo 1: FDA onayı almış, kanser tedavisinde kullanılan Küçük Molekül Kınaz İnhibitörleri örnekleri (Bölünmüş Tablo-1)

Etken Madde (inhibitör)	Hedef Enzim	Onay	Terapötik Alan*
Binimetinib	MEK1/2	2018	Melanoma with BRAF V600E or V600K mutations with encorafenib
Dacomitinib	EGFR	2018	EGFR-mutant NSCLC
Encorafenib	BRAF	2018	BRAF V600E veya V600K mut+ melanom, BRAF V600E mut+ Kolorektal CA
Gilteritinib	Flt3	2018	FLT3-mut+ AML
Larotrectinib	TRKA/B/C	2018	NTRK füzyon proteinli solid tümör
Lorlatinib	ALK	2018	ALK+ NSCLC
Entrectinib	T R K A / B / C , ROS1	2018	NTRK füzyon proteinli solid tümör, ROS1+ NSCLC
Erdafitinib	FGFR1/2/3/4	2019	Urotheliyal mesane CA
Pexidartinib	CSF1R	2019	Tenosinovyal dev hücreli tümörler
Zanubrutinib	BTK	2019	MCL
Avapritinib	PDGFR α	2019	GIST
Capmatinib	MET (HGFR)	2020	NSCLC
Pemigatinib	FGFR2	2020	FGFR2 füzyonları veya yeniden düzenlemeleri olan ileri kolanjyokarsinom
Pralsetinib	RET	2020	RET-füzyon proteini NSCLC, RET mutant medüller tiroid kanseri, RET füzyon tiroid kanseri
Ripretinib	Kit, PDGFR α	2020	Gastrointestinal stromal tümörlerde dördüncü basamak tedavi
Selpercatinib	RET	2020	RET füzyon NSCLC, RET füzyon solid tümörler, RET füzyon tiroid kanserleri ve RET mutant medüller tiroid kanseri
Tucatinib	ErbB2/HER2	2020	HER2+ BRCA ve Kolon CA
Asciminib	BCR-Abl	2020	Ph ⁺ CML
Infigratinib	FGFR2	2021	Kolangiokarsinom

Mobocertinib	EGFR	2021	NSCLC (EGFR +)
Tepotinib	MET (HGFR)	2021	MET-mutant NSCLC
Tivozanib	VEGFR2	2021	RCC-3.basamak tedavisi
Futibatinib	FGFR2	2022	Kolangiokarsinom
Capivasertib	AKT	2022	HR +, HER2- BRCA
Fruquintinib	VEGFR2	2023	Metastatik Kolon CA
Pirtobrutinib	BTK	2023	MCL, CLL, SLL
Quizatinib	Flt3	2023	AML(cytarabine ve daunorubicin kombine tedavi)
Repotrectinib	ROS1	2023	ROS1+ NSCLC

**CA: Kanser; Tümör; ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, MCL: Mast Hücre Lösemisi, SLL: Küçük lenfositik Lösemi, BRCA: meme kanseri, GIST: Gastrointestinal Stromal Tümör, RCC: Renal Cel Karsinom, : kronik HCC: Hepatoselüler Karsinom, NSCLC: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, SCLC: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri*

Tablo 2: Güncel FDA Onayı Almış, Monoterapi Amaçlı RTK İnhibitörleri:

İlaç Adı	Etken Madde (inhibitör)	Onay	FDA onay tarihi itibarıyla kullanım onayı
Inluriyo	imlunestran	9/25/2025	En az bir endokrin tedavi sonrası hastalık ilerlemesi görülen, östrojen reseptörü pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 negatif, östrojen reseptörü 1 mutasyonlu, ilerlemiş veya metastatik meme kanseri tedavisi için.
Hernexos	zongertinib	8/8/2025	FDA onaylı bir testle tespit edilen, tümörlerinde HER2 tirozin kinaz domain aktive edici mutasyonlar bulunan ve daha önce sistemik tedavi görmüş, cerrahi olarak çıkartılamayan veya metastatik, skuamöz olmayan küçük hücre dışı akciğer kanseri olan yetişkin tedavisi için.
Modeyso	dordaviprone	8/6/2025	Önceki tedavinin ardından ilerleyen hastalığı olan H3 K27M mutasyonu taşıyan yaygın orta hat gliomunu tedavi etmek için.
Zegfrovy	sunvozertinib	7/2/2025	FDA onaylı bir testle tespit edilen, epidermal büyüme faktörü reseptörü ekson 20 insersiyon mutasyonları olan, platin bazlı kemoterapi sırasında veya sonrasında hastalığın ilerlemesi görülen lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserini tedavi etmek için.

3. Sonuç:

İlaç araştırması, özellikle kinaz ailesi özelinde, son yıllarda yenilikçi yaklaşımlarla daha farklı moleköl tasarımılarını hedeflemektedir de uzun süredir bilinen ve etkinliği kanıtlanmış küçük moleköl inhibitörleri odaklı çalışmalardan vazgeçilmemektedir. Molekül tasarımılarının, gen atlasının çözümlenmiş ve kinaz genleri ile bu gen ifadelerinin olabildiğince anlaşılması sebebiyle daha kinaz hedefine özgü geliştirilmesi işleri kolaylaştırmaktadır. Ancak kinaz ailesi enzimlerin, özellikle reseptör tirozin kinaz gibi çok farklı hücre içi mekanizmalar ve sinyal iletim yollarında görev alıyor olması, halen bu yollarda hangi şartlarda nasıl bir mekanizmayı tercih ederek çalıştıklarının çok netleşmemesi, tasarlanan ve üretilen inhibitörlerin hedef özgünlüğünden sapması olasılığını azaltmamaktadır. Yıllardır yürütölen çalışmalarda enzimlerin inhibisyonu sırasında olacak değişimlerin hücre içindeki mekanizmalardan hangisini aktive edebileceği konusu bugün bile *in vitro* selöler ve aselöler deneysel çalışmalarda olmadan, güncel veri madenciliği ve modelleme destekli olası mekanizmalar belirlenmeden, hayvan modellerinde doku dağılımları ve etki mekanizmaları çalışılmadan netleştirilememektedir. İlaç adayları moleküllerle yürütölen ve kliniğe ulaşana dek yaklaşık 5-10 yıl süren araştırma süreçlerinin gelişen teknolojilerle azalacağı, yakın zamanda 100'e yakın onaylanmış ve birçoğu çok seçici olmayan kinaz enzim inhibitörlerinin, daha seçici ve hastanın genetik ve biyokimyasal tablosuna uygun, yani kişiselleştirilmiş, olarak üretilebileceği mümkün görölmektedir.

Kaynaklar

- Burnett, G.; Kennedy, E.P.1954. The enzymatic phosphorylation of proteins, J. Biol. Chem., 211 (1954), pp. 969-980
- Copeland, Robert A. (ed) 2023. Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis, 2023, Book, ISBN:9781119793250, | DOI:10.1002/9781119793304
- Crowley, Rachel. 2025. National Institute of General Medical Sciences, Bio-medical Beat Blog, URL: <https://nigms.nih.gov/biobeat/2025/01/proteins-by-the-numbers>, Erişim: 26 Eylül, 2025.
- FDA, 2024. FDA, Approved Drugs Resource Information, “tekrarlayan veya dirençli BRAF-değişimli pediatrik düşük dereceli gliyoma hastaları için tovorafenib’e hızlandırılmış onay verdi” URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-tovorafenib-patients-relapsed-or-refractory-braf-altered-pediatric>, Erişim tarihi 20 Eylül 2025.
- FDA, 2025. Novel Drug Therapy Approvals for 2025. URL: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>, Erişim tarihi 20 Eylül 2025.
- Green, Eric, (2025). NCBI Glossary, URL: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene>, Erişim: 26 Eylül, 2025.
- Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). Journal of Hematology & Oncology. 2020;13:1-23. doi: 10.1186/s13045-020-00977-0.
- Hunter, T. ; Sefton B.M. (1980). Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 77 (1980), pp. 1311-1315
- Hunter, T. 1994. A thousand and one protein kinases. Cell. 1987 Sep 11;50(6):823-9. doi: 10.1016/0092-8674(87)90509-5. PMID: 3113737.
- Cohen, P. Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? Nat. Rev. Drug Discov. 1, 309–315 (2002).Cohen, P., Alessi, D. R. (2017). Advances of small molecule targeting of kinases. The FEBS Journal, 284(23), 3753-3762.
- Krebs, E.G.; Fischer, E.H. (1955). Phosphorylase activity of skeletal muscle extracts, . Biol. Chem., 216 (1955), pp. 113-120
- Linn, C.; Pettit, F.H.; Reed, L.J. (1969). α -Keto acid dehydrogenase complexes. X. Regulation of the activity of the pyruvate dehydrogenase complex from beef kidney mitochondria by phosphorylation and dephosphorylation, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 62 (1969), pp. 234-241

- Lipmann, F.A.; Levine, P.A. (1932). Serinephosphoric acid obtained on hydrolysis of vitellinic acid
J. Biol. Chem., 98 (1932), pp. 109-114
- Manning, G.; Whyte, D.B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. 2002. The protein kinase complement of the human genome, *Science*, 298 (2002), pp. 1912-1934
- McCoy, R.H.; Meyer, C.E.; Rose, W.C. Feeding experiments with highly purified amino acids: VIII. Isolation and identification of a new essential amino acid. *J. Biol. Chem.*, 112 (1935), pp. 283-302
- Miranda-Saavedra, D., Barton, G.J. Classification and functional annotation of eukaryotic protein kinases. *Proteins* 2007 Sep 1;68(4):893-914. DOI:10.1002/prot.21444. PMID: 17557329.
- Neet, K., Hunter, T. Vertebrate non-receptor protein-tyrosine kinase families. *Genes Cells* 1996 Feb;1(2):147-69. DOI:10.1046/j.1365-2443.1996.d01234.x. PMID: 9140060..
- Roskoski, R. Jr. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. *Pharmacol Res.* 2015 Oct;100:1-23. doi: 10.1016/j.phrs.2015.07.010. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26207888.
- Taylor, S.S.; Keshwani, M.M.; Steichen, J.M.; Kornev, A.P. 2012. Evolution of the eukaryotic protein kinases as dynamic molecular switches, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.*, 367 (2012), pp. 2517-2528
- UniProt Consortium, UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023, *Nucleic Acids Res*, 51 (2023), pp. D523-D531, 10.1093/nar/gkac1052
- de Verdier, C.H. (1953) The isolation of phosphothreonine from bovine casein. *Acta Chem. Scand.*, 7 (1953), pp. 196-200
- Walsh, D.A.; Perkins, J.P.; Krebs, E.G. 1968. An adenosine 3',5'-monophosphate-dependant protein kinase from rabbit skeletal muscle, *J. Biol. Chem.*, 243 (1968), pp. 3763-3765
- Williams-Ashman, H.G.; Kennedy, E.P. 1952. Oxidative phosphorylation catalyzed by cytoplasmic particles isolated from malignant tissues, *Cancer Res.*, 12 (1952), pp. 415-421
- Zhang, H., Cao, X., Tang, M., Zhong, G., Si, Y., Li, H., Zhu, F., Liao, Q., Li, L., Zhao, J., Feng, J., Li, S., Wang, C., Kaulich, M., Wang, F., Chen, L., Li, L., Xia, Z., Liang, T., Lu, H., Feng, X.H., Zhao, B. A subcellular map of the human kinome. *Elife*. 2021 May 14;10:e64943. doi: 10.7554/eLife.64943. PMID: 33988507; PMCID: PMC8175086.