



Benzimidazollerin Antineoplastik Madde Olarak Etkinliği

Mahmut ŞAHİN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

*Corresponding Author's E-Mail: mahmutvet@gmail.com

Özet

Dünyada ve Türkiye’de kanser en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Hem insanlarda hem de hayvanlarda kanser tedavisinde kullanılan ilaçların ciddi yan etkilerinin olması ve pek çok kanser türünde halen istenilen tedavi başarısına ulaşılamaması, kanser ile mücadelede bilim insanlarını yeni stratejiler ve tedavi yolları bulmaya zorlamaktadır. Bu sebeple halen ruhsatlı olarak kullanımda olan ilaçların anti-kanser etkilerinin araştırılması ve bu türden etkilerinin ortaya konulması hem yeni ilaç geliştirme sürecindeki zamandan ve hem de yüksek maliyeti azaltmak bakımından önem arz etmektedir. Bunun yanı sıra halen kullanımda olan ruhsatlandırılmış ilaçların biyogüvenlikleri ve hastalar üzerindeki yan etkilerinin uzun yıllardır incelenmiş olması sebebiyle bu tür etken maddelerin anti-kanser ilacı olarak kullanılması durumunda konvansiyonel anti-kanser ilaçların hastalar üzerindeki ciddi yan etkilerinden kaçınılması da kuvvetle muhtemeldir.

Received 13 February 2020
Received in revised form 20 March 2020
Accepted 6 April 2020

Anahtar kelimeler:

Benzimidazol, kanser, tedavi.

Cite this article: Şahin M (2020) Benzimidazollerin Antineoplastik Madde Olarak Etkinliği. Turk Vet J, 2(1):29-35.

The Effectiveness of Benzimidazoles as Antineoplastic Material

Abstract

Cancer is among the most important health problems in Turkey and in the world. Medications used to treat cancer have serious adverse effects on both animals and humans. The desired therapeutic success in the fight against cancer has not been achieved yet. For this reason, it is crucial to investigate the effects of currently licensed drugs as anti-cancer drug and to define as an alternative treatment for cancer to decrease the high cost and time length in the process of drug development. In addition, since currently used licensed medicines have been studied due to their biosafety and their side effects on the patients, avoidance of the use of such active substances as conventional anti-cancer drugs on patients is extremely likely.

Key words: Benzimidazole, cancer, treatment.

Giriş

Kanser, büyük bölümü edinsel olarak kendiliğinden veya çevreden kaynaklanan travmalara bağlı olarak gerçekleşen DNA mutasyonlarının neden olduğu genetik temelli bir hastalıktır (Kumar, 2013). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ise kanser, invazyon ve metastaz yapabilen kontrolsüz hücre bölünmesi olarak tarif edilmekte ve ölüm sebepleri arasında en yaygın sağlık problemi olarak bildirilmektedir (2020). Erkeklerde akciğer, prostat, kolon, mide ve karaciğer kanserleri, kadınlarda ise meme, kolon, akciğer, serviks ve mide kanserleri en yaygın kanser türleri arasında yer almaktadır. Her yıl dünyada 8,2 milyon insan kanser sebebiyle ölmekte ve bu sayı dünya çapında bir yılda olan tüm ölüm vakalarının tahminen %13’üne denk gelmektedir. Yine WHO verilerine göre gelecek 20 yıl içerisinde yeni kanser vakalarında %70 oranında bir artış olacağı öngörülmektedir (Bray F ve ark, 2018).

Günümüzde kullanılmakta olan klasik antineoplastik ilaçların ciddi yan etkilerinin bulunması, kanser tedavileri için yeni ilaç geliştirme çalışmalarına süreklilik kazandırmaktadır. Son yıllarda kullanımda olan mevcut ilaçların bir kısmının muhtemel anti-kanser etkinliklerinin bulunduğu ortaya konması ile birlikte bu ilaçların etkinliklerinin yeniden değerlendirilmesi, kanser ilacı geliştirme faaliyetleri arasında yer almaya başlamıştır (Pantziarka P ve ark, 2014). Bu derlemede mevcutta anthelmintik olarak kullanılan benzimidazol grubu ilaçların antineoplastik etkilerine yönelik literatür taraması yapılarak, benzimidazollerin anti kanser etkinliklerine yönelik bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Benzimidazollerin etki mekanizması, toksisitesi, metabolizasyonu ve etkinliği

Benzimidazoller, kimyasal yapılarına eklenen imidazol ve benzen grupları taşıyan heterosiklik aromatik ve organik yapıdadırlar (Barker H ve ark, 1960). 1961 yılında tiyabendazolün gastrointestinal parazitlere karşı geniş bir etki spektrumuna sahip olduğunun keşfedilmesi ile birlikte kullanımı hızla artmıştır. Takip eden yıllarda ise tiyabendazole ek olarak parabendazol, kambendazol, mebendazol, oksibendazol ve albendazol gibi diğer benzimidazollerin üretimiyle benzimidazol grubu olarak antihelmintik ilaçların kullanımında çeşitlilik kazanılmıştır (McKellar Q ve Scott E, 1990).

Günümüzde benzimidazoller insan ve hayvanlarda helmint ve funguslara karşı kullanılmakla birlikte insanlarda peptik ülser tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Benzimidazollerin insan ve hayvanlarda kullanımı oldukça yaygındır (Laryea D ve ark, 2010).

Benzimidazollerin etki mekanizması

Benzimidazollerin hücresel boyutta mitokondride oksidatif fosforilasyonu bozmak, enerji rezervlerini tüketmek ve hücrede oksidatif stresi artırmak (Bogan J ve Marriner S, 1980) gibi pek çok etkisi olmakla birlikte en temel etkisi tubulin proteini üzerine olandır (Schmit JM, 2013). Tubulin proteini, hücre iskeletini oluşturan ve hücre içi organelleri bir bütün halinde tutmaya yarayan temel bir protein olup, hücre büyümesinde ve hücre bölünmesinde hücre canlılığı için hayati rolleri de bulunmaktadır (Soengas MS ve Lowe SW, 2003; Zhuang L ve ark, 2007).

Tubulin proteinini oluşturacak mikrotübüllerin polimerizasyonu ve bu mikrotübüllerin bir araya gelmesi neticesinde tubulin oluşmaktadır. Benzimidazoller mikrotübüllerin polimerize olabilecekleri uçlara bağlanarak mikrotübüllerin polimerizasyonunu bozmakta ve sonuç olarak tubulin oluşumunu inhibe etmektedirler (Bai RY ve ark, 2011; Doudican NA ve ark, 2013; Spagnuolo PA ve ark, 2010). Tubulin yapısı bozulduğunda ise parazite ait bölünme aşamasındaki hücrelerin mitoz iplikçikleri kopmakta ve parazit hücre bölünmesini gerçekleştirememektedir (Clément M-J ve ark, 2008). Bu durum parazit hücrelerinin G2/M fazı arasında kalmasına ve parazit hücrelerinin mitoz girememesine sebep olarak bu aşamada kalan hücrelerin apoptozuyla sonuçlanmaktadır (Schmit JM, 2013).

Benzimidazollerin farmakokinetiği

Benzimidazol grubu ilaçların tamamının suda çözünürlüğü düşüktür. Benzimidazoller, sığırlarda

oral olarak uygulanmasını takiben plazmaya ancak 4. saatte ulaşmaktadırlar. İnsanlarda ve kedi-köpek gibi küçük hayvanlarda, ruminantlara oranla mide hacimlerinin ve gastro-enterik içeriğin hacim olarak az olması sebebiyle benzimidazollerin emilimi biraz daha yavaştır. Canlı türüne ve benzimidazol içeriğine göre değişmekle birlikte benzimidazoller oral yoldan verilmelerini takiben 24-30 saat arasında pik plazma düzeyine ulaşırlar (Lanusse CE ve Prichard RK, 1993). Benzimidazollerin yağlı diyetler ile birlikte kullandıklarında oral emilimlerinin arttığı bildirilmiştir (Bekhti A ve Pirote J, 1987). Mebendazolün sebze yağları ile formüle edilmesi (Garcia-Rodriguez JJ ve ark, 2011; Liu CS ve ark, 2012), kristal yapısının değiştirilmesi (Chiba Y ve ark, 1991) ve PEGilasyonu [polietilenglikol ile bağlanması] (Bekhti A ve Pirote J, 1987) ile düşük olan biyoyararlanımının artırılabilceği bildirilmiştir.

H2 reseptör antagonisti olan ve anti-kanser etkileri bulunan simetidin ile albendazol ve mebendazol birlikte kullanılabilirler. Simetidin ile mebendazolün kombine kullanımlarında mebendazolün plazma konsantrasyonunun yükseldiği bilinmektedir (Deva S ve Jameson M, 2012). Ayrıca simetidinin kanser önleyici etkileri olabileceği de bildirilmektedir (Dayan A, 2003).

Kullanımı oldukça yaygın olan mebendazol ve albendazol de dahil olmak üzere hemen hemen tüm benzimidazol türlerinin oral yol ile verilmesinde ilk geçiş etkisine maruz kaldığı bilinmektedir (Coyne CP ve ark, 2018; Dayan A, 2003; Sanchez S ve ark, 2000). Benzimidazollerin ilk geçiş etkisi ile etkinlik kayıpları benzimidazol türüne göre değişmekle birlikte bu oran %2 ile %60 arasında değişebilmektedir (Spasov A ve ark, 2002).

Benzimidazol grubu ilaçlar oral alımı takiben ruminantlarda rumenin akuöz ortamında hızlıca emilirler. Oral yoldan alınmasını takiben 4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşırlar (Lanusse CE ve Prichard RK, 1993).

Benzimidazollerin metabolizasyonu karaciğerde gerçekleşmektedir. Karaciğer metabolik enzimlerinden sitokrom P450 (CYP) enzim ailesi, benzimidazollerin faz 1 ve faz 2 metabolizasyonu gerçekleştiren enzimlerdir (Velık J ve ark, 2004).

Mebendazolün karaciğerde geçirdiği metabolizasyonu konjugasyon ile gerçekleşmektedir. Mebendazol metabolizasyonu sonucunda etkinliğini kaybeder ve inaktif metabolitlerine dönüşür. Mebendazol metabolizasyonu sonucunda mebendazolün birincil metaboliti olarak, 2-amino-5-benzoylbenzimidazole aktif metaboliti meydana gelmektedir. Yanı sıra

oluşan hidroksi ve hidrosiamino metabolitleri ise inaktiftirler (U.S. National Library of Medicine P, 2020).

Mebendazolün karaciğer enzimleri ile metabolizasyonu normal karaciğer fonksiyonu olan kişilerde 2,5-5 saat arasında sürmektedir. Karaciğer fonksiyonları gerilemiş kişilerde bu sürenin 35 saate kadar yükseldiği bildirilmiştir (Drugbank, 2020). Benzimidazollerin başlıca atılım yolu ise idrarla atılım şeklindedir (Dayan A, 2003).

Benzimidazollerin toksisitesi

Benzimidazollerin hayvanlar ve insanlardaki kullanım güvenliği ve toksisitesi hakkında geçmişten günümüze kadar çalışılmıştır. Uzun yıllardır yapılan toksiste ve sağaltım güvenliği çalışmaları sonucunda benzimidazollerin grup olarak, terapötik dozlarında iyi tolere edilebilir ve minimal toksisiteye sahip ilaçlar olduğu bildirilmektedir (Lanusse CE ve Prichard RK, 1993).

Albendazolün toksik dozlarında köpek, kedi ve insanlarda kemik iliği toksisitesi ve buna bağlı olarak gelişen lökopeni ve anemiye yol açtığı bilinmektedir. Albendazol kullanılarak 6 aylık süre ile ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada günlük 30 mg/kg dozundan daha yüksek dozdaki kullanımında, vücut ağırlığında azalma, karaciğer büyümesi ve kemik iliği hipoplazisi bildirilmiştir (Gary AT ve ark, 2004).

Fenbendazolün ise günlük 250 mg/kg dozda 30 günlük kullanımında veya 90 gün boyunca 125 mg/kg dozunda her hangi bir yan etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (Düwel D, 1977). Ratlarda fenbendazolün oral öldürücü doz 50 (ÖD50) dozunun 500 mg/kg dan yüksek olduğu bilinmektedir (Van den Bossche H ve ark, 1982).

Benzimidazollerin içerisinde mebendazol, insanlarda uzun süreli hidatid kist tedavisinde kullanılan başlıca anthelmintik olarak yer almaktadır (Reute S ve ark, 2000). İnsanlarda ekinokokkozisin uzun süreli tedavisinde genel olarak hastaların mebendazolü iyi tolere ettikleri; 17 hasta üzerinde 24 ay süresince yapılan bir çalışmada sadece 3 hastada reverzibl alopesi, dikkat dağınıklığı ve fiziksel güç düşüklüğü gibi yan etkilerin çıktığı, diğer hastaların ise tedaviye devam ettikleri bulguları ile ortaya konulmuştur (Hirschberg E ve ark, 1957).

Benzimidazollerin ruminantlarda gebeliğin ilk üç haftalık sürecinde uygulanması halinde teratojenik etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Piercy D ve ark, 1979). Benzimidazollerin süt veren ineklerde sütle atılım düzeyi hakkında yapılan bir çalışmada

albendazol ve okfendazol, oral ve subkutan olarak iki farklı yolla verilmiş ve süte bıraktıkları kalıntı düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda her iki benzimidazol türünün de sütteki kalıntı düzeyinin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından izin verilen 0,6 µg/ml düzeyini geçmediği bildirilmiştir (Moreno L ve ark, 2005).

Benzimidazollerin anti-kanser etkinlikleri

Benzimidazollerin anti-kanser etkileri hakkında yapılan literatür taramasında pek çok kanser türü üzerinde yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak mebendazol tek başına kullanılarak etkinliği konvansiyonel anti-kanser ilaçlar ile mukayese edilmiştir.

Benzimidazollerin anti-kanser etkileri ilk kez 1957 yılında bir benzimidazol türevi olan amino-metil benzimidazol molekülüne 2 farklı kloroetil bileşeni eklendiğinde farelerde meme adenokarsinomu ve sarkomunun inhibe edildiğinin gösterilmesi ile ortaya çıkarılmıştır (Habib N ve Aboulwafa OM, 1982). 1980 li yıllarda ise farklı benzimidazol türleri alkilleyici maddeler ile kombine edilerek yeni elde edilen alkilenmiş benzimidazol türlerinin anti-kanser etkileri olup olmadığı denenmiş ve alkilenmiş benzotiazolün lenfositik lösemide etkinliği olduğu bildirilmiştir (Holden HE ve ark, 1980; Ibrahim E-SA ve ark, 1980).

Uzun yıllar boyunca ve çok sayıda araştırmacı tarafından çeşitli benzimidazol türlerinin anti-kanser etkinliklerinin hücresel düzeyde mekanizması/mekanizmaları tam anlamı ile izah edilemese bile bu çalışmalar sonucunda benzimidazollerin anti-kanser etkilerinin canlı türü ve kanser çeşidi ile değil, kullanılan benzimidazol bileşiğinin dozuna ve uygulama süresine bağlı olduğu anlaşılmıştır (Schmit JM, 2013). Ancak 1980' li yılların başlarında Holden ve arkadaşları insan lenfosit hücre kültürleri üzerinde mebendazol, parabendazol, kambendazol ve fenbendazolün mitozu durdurarak hücre büyümesini inhibe ettiğini, tiyabendazol ve oksfendazolün ise böyle bir etkisinin olmadığını (Gao P ve ark, 2008) ortaya çıkarmaları ile birlikte benzimidazollerin hücresel boyuttaki etki mekanizmasına açıklık getirilebilmiştir. Ayrıca fenbendazolün anti-kanser etkilerinin olabileceği kazara anlaşılmıştır. Bu durum fenbendazol verilen deney hayvanlarının yanlılıkla karıştırılarak insan lenfoma hücre zenograflarının bu deneklere verilmesi ve sonuçta bu ratlarda deneysel insan lenfoma kanserinin başlatılamaması ile anlaşılmıştır (Nygren P ve ark, 2013).

Mebendazolün de aralarında bulunduğu 10 farklı benzimidazol türevi ilaç, kemorezistant metastatik melanoma kanseri üzerinde denenmiş ve çalışmada

kullanılan 10 benzimidazol türevi içerisinde öncelikle mebendazol olmak üzere albendazol, fenbendazol ve oksibendazol tubulin inhibisyonu bakımından etkin bulunmuşlardır. Bu çalışmaya araştırmacılar tarafından farmakokinetik üstünlükleri bakımından mebendazol ile devam edilmiştir. Bu çalışmada inhibitör konsantrasyon 50 (IC50) 0,32 μ M konsantrasyonda mebendazol uygulandığında kemorezistans melanoma hücrelerinde apoptoz artmasına karşın melanositlerde herhangi bir etki görülmemiştir. Tubulin depolimerizasyonu sonucu kanserli hücrelerde meydana gelen apoptozun hücresele düzeydeki mekanizmasını açıklamak için antiapoptotik bir faktör olan Bcl-2 fosforilasyon seviyeleri mebendazol uygulanmasını takiben ölçülmüş ve melanosit hücrelerinde fosforile Bcl-2 seviyesinde değişiklik tespit edilemezken kanserli hücrelerde fosforile haldeki Bcl-2 düzeyinin azaldığı gözlenmiştir. Böylelikle mebendazol uygulanan melanoma kanser hücrelerinde tubulin inhibisyonu sonucu hücrelerin apoptoze uğradıkları ve ayrıca mebendazolün antiapoptotik faktörlerden biri olan Bcl-2 yi fosforilasyon düzeyini düşürerek kanserli hücrelerin apoptozten kaçmalarını da engellediği açıklanmıştır. Bu çalışmada mebendazol uygulanan melanositlerde ise Bcl-2 düzeyleri kontrol grubuna göre dikkat çekici oranda düşüş göstermiştir (Doudican N ve ark, 2008).

2002 yılında yapılan bir çalışmada insan akciğer kanseri hücreleri üzerinde mebendazolün anti-kanser etkinliği hem in-vitro hem de in-vivo olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda mebendazolün konsantrasyon ve zamana bağlı olarak IC50 0,16 μ M konsantrasyonda mikrotübül inhibisyonu yapması sebebiyle kanserli hücrelerde hücre bölünmesini, hücre siklusunun G2/M geçiş fazında durdurduğu ve hücre bölünmesini tamamlayamayan kanser hücrelerinin apoptozu uğradığı in-vitro olarak gösterilmiştir. Daha da önemlisi bu çalışmada mebendazol 1 μ M konsantrasyonda; yani neredeyse kanserli hücrelerde mikrotübülün inhibisyonu yaptığı konsantrasyonun yaklaşık 6 katı yüksek bir konsantrasyonda dahi insan umbilikal ven endoteli hücrelerinde (HUVECs) ve insan fibroblast hücrelerinde (W138) herhangi bir etki göstermemiş olmasıdır. Aynı çalışmada akciğer kanser hücresi zenografları farelere verilerek kanserli hücrelerin metastaz yetenekleri fareler üzerinde in-vivo olarak test edilmiş ve sonuçta oral mebendazol uygulanan farelerdeki metastazın kontrol grubuna oranla 5 kat daha düşük seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir. Yine bu çalışmada in-vivo olarak neovaskülarizasyon düzeyinde test edilmiş ve mebendazol uygulanan gruptaki deneklerde

apoptozu uğrayan endotel hücreleri sebebiyle anjiyogenezin baskılandığı tespit edilmiştir (Mukhopadhyay T ve ark, 2002).

Mebendazolün küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücreleri üzerindeki anti-kanser etkilerini incelemek için Sasaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada mebendazolün anti-kanser etkinliği hem in-vitro ve hem de in-vivo çalışmalar ile izah edilmiştir. Bu çalışmada kanserli hücreler üzerinde mebendazolün tubulin proteini polimerizasyonunu bozması (tubulin depolimerizasyonu) sonucunda mitoz içiciklerinin normal formasyonlarının bozulduğu ve kanserli hücrelerde mitozun inhibe edildiği in-vitro olarak gösterilmiştir. Mitoz bölünmenin inhibe edilmesi sebebiyle kanserli hücreler apoptozu uğrayarak hücre ölümü gerçekleşmiştir. Bu çalışmada mebendazolün in-vivo etkinliği bir anti-kanser ilaç olarak halen kanser tedavisinde kullanılmakta olan paklitaksel ile karşılaştırılmıştır. Oral olarak mebendazol verilen farelerde çok kuvvetli anti tümör etkiler ve kanserli hücrelerin metastazında inhibisyon tespit edilmiş ve bu esnada paklitaksel ile yapılan denemede gözlenen hiçbir yan etki ortaya çıkmamıştır (Sasaki J-i ve ark, 2002).

2008 yılında insan adrenokortikal karsinomasında mebendazolün in-vitro ve in-vivo etkinliği test edilmiştir. İki kanser hattı hücre kültürü ve 3 farklı normal fibroblast hücre kültürüne (H295R, SW-13 ve WI-38) farklı konsantrasyonlarda mebendazol aynı anda uygulanmış ve adrenokortikal karsinoma hücre kültürlerinde IC50 0,23 μ M konsantrasyonda hücre bölünmesi ve büyümesi inhibe olurken, normal fibroblast hücre kültürlerinde IC50 0,27 μ M konsantrasyonda dahi her hangi bir etki gözlenmemiştir. İn-vivo denemede ise 1 μ M konsantrasyonda mebendazol uygulanan deneklerde yaklaşık 20 günde tüm tümör hücrelerinin öldüğü gözlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarında in-vitro ve in-vivo koşullarda mebendazolün kanserli hücrelerde apoptozu indüklediğini, in-vitro olarak kanserli hücrelerin invazyon ve migrasyon yeteneklerini inhibe ettiğini ve in-vivo koşullarda metastazın engellendiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar temelde mebendazolün kanserli hücrelerde oluşturduğu tubulin depolarizasyonu sonucunda hücre bölünmesinin engellenmesi ve hücre siklusunda mitoz aşaması sekteye uğrayan hücrelerin apoptoz yoluyla ölmelerine dayandırmışlardır (Martarelli D ve ark, 2008).

Mebendazolün antiapoptotik faktörler üzerindeki in-vivo etkinliği ve bu etkinliğin bir anti-kanser ajanı olarak kullanılan temozolomid ile mukayesesi için atimik fareler kullanılarak insan melanoma

zenografları ile bir hayvan modelleme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada deneye katılan farelere insan melanoma zenografları verilmesini takiben deneklerin tamamında 3-5 mm tümör geliştikten sonra, günlük oral 1 mg/kg mebendazol verilen grup, günlük oral 2 mg/kg mebendazol verilen grup ve 5 gün boyunca günlük intraperitoneal 100 mg/kg temozolomid verilen grup olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. Kontrol grubuna oranla 1 mg. dozda mebendazol uygulanan farelerde tümör kitlesinde % 83, 2 mg/kg konsantrasyonda mebendazol uygulanan farelerde ise tümör kitlesinde % 77' lik bir küçülme tespit edilmiştir. Temozolomid uygulanan grupta da aynı sonuçlar ortaya çıkmış olmakla birlikte bu çalışma ile insan melanoma kanser hücrelerinde temozolomid ile elde edilebilecek tümör regresyonunun herhangi bir yan etki ile karşılaşmadan daha düşük dozlarda mebendazol ile elde edilebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada da Bcl-2 fosforilasyon düzeyinde tümör regresyonu ile uyumlu bir düşüş kaydedilmiştir (Doudican NA ve ark, 2013).

Mebendazol beyin dokusunda yeterli konsantrasyonlara ulaşabilmesi sebebiyle santral sinir sisteminin parazitik hastalıklarının tedavisinde de yaygın olarak güvenli bir şekilde kullanılan bir antiparaziter olduğu için, mebendazolün beyin tümörlerinde de kullanılıp kullanılmayacağı 2011 yılında araştırılmıştır. Glioblastoma multiforme gibi prognozu gayet kötü olan bir beyin tümöründe mebendazolün anti-neoplastik etkileri in-vitro ve in-vivo olarak denenmiştir. Bu çalışmada mebendazolün IC50 0,1-0,3 µM konsantrasyon aralığında glioblastoma multiforme kanser hücre hattında tubulin polimerizasyonunu azalttığı ve bunun sonucunda kanser hücre hattında sitotoksik etkiyle hücre ölümüne sebep olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmada ayrıca glioblastoma multiforme kanser hücre zenografları fare modellemesi yapılarak in-vivo deneme yapılmış ve kontrol grubuna oranla oral mebendazol uygulanan deneklerin hayatta kalma oranının % 63 oranında arttığı bildirilmiştir (Bai RY ve ark, 2011).

2013 yılında ise kolon kanseri tedavisi için kullanılabilen 1600 ilaç iki kolon kanser hücre hattında (HCT 116, RKO) anti-neoplastik etkileri bakımından her bir ilaç 10 µM konsantrasyonda incelenmiş ve çalışmaya alınan 1600 ilaçtan sadece 64'ünün kolon kanserinde kullanılmaya aday olduğu tespit edilmiştir. Kolon kanseri tedavisine aday olarak gösterilen bu 64 ilaç içerisinde benzimidazol grubundan mebendazol, albendazol, oksibendazol ve fenbendazol yer almıştır. Albendazolün mebendazole göre daha ciddi yan etkileri bulunması sebebiyle çalışmaya mebendazol

ile devam edilmiştir. Bu derlemede mebendazolün hücre proliferasyonu ve hücre bölünmesinde önemli görevleri bulunan kinazlara yüksek bir affinite ile bağlanarak kinaz inaktivasyonu oluşturduğu bildirilmiştir (Pinto LC ve ark, 2015).

Kemorezistant meme kanseri üzerinde gemsitabisin ve mebendazol, albendazol kombinasyonu kullanılarak yapılan bir çalışmada ise; mebendazolün tek başına kullanımında dahi gemsitabisinden daha etkin kanser hücre sitotoksitesi ve antiproliferatif etkilere sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada mebendazolün albendazole nispeten daha yüksek anti-kanser etkileri bulunduğu da izah edilmiştir. Mebendazolün 0,5 µM konsantrasyonda kanser hücre hattında hücre canlılığını % 63,1 oranında düşürdüğü bu çalışma ile bildirilmiştir (Coyne CP ve ark, 2018).

Kedi osteosarkoma hücreleri (DS 17) kullanılarak yapılan in-vitro bir çalışmada ise anti-kanser özellikleri bakımından fenbendazol, albendazol ve mebendazol kullanılmıştır. Her 3 benzimidazolün de tubulin depolimerizasyonu yaptığı, kanser hücrelerini hücre siklusunda G2-M fazında durdurarak apoptoze yol açtığı ve mikrotübül inhibisyonu yaptığı belirtilmiştir. Bu çalışmada fenbendazolün kanserli hücre proliferasyonunda ve tubulin depolimerizasyonunda grup içerisinde en az etkin, mebendazol ve albendazolün bu konularda birbirleri ile benzer profilde buldukları, albendazolün ise apoptozu artırmak konusunda grup içerisinde en az etkin benzimidazol türü olduğu bildirilmiştir (Schmit JM, 2013).

Mide kanser hücreleri kullanılarak yapılan bir çalışmada ise mebendazol, klasik anti-neoplastik ilaçlar ile anti-kanser etkileri bakımından mukayese edilmiştir. Bu çalışmada 3 farklı tip (gastrik tip adenokarsinoma hücresi ACP-01, diffuz tip gastrik adenokarsinoma hücresi ve ACP-03 intestinal tip kanser hücresi) gastrik kanser hücre kullanılmış ve her üç gastrik kanser hücresi üzerinde mebendazolün anti-proliferatif etkileri bulunduğu gösterilmekle birlikte; diffuz tip gastroadenokarsinoma hücreleri üzerinde mebendazolün IC50 0,39 µM konsantrasyonda oluşturduğu anti-proliferatif etkiyi, 5-FU (5-florourasil) IC50 19,71 µM , oksaliptatin IC50 8,85 µM, gemsitabin IC50 7,45 µM , irrinotesan IC50 29,83 µM , paklitaksel IC50 2,43 µM , sisplatin IC50 15,82 µM ve doksorubisin IC50 0,82 µM dozlarında ancak oluşturabilmişlerdir. Mebendazolün ayrıca 0,1-0,5-1,0 µM dozlarında ACP-01 kanser hücrelerinde mikrotübül yapısını bozduğu ve kanser hücrelerinin invazyon ve migrasyonunu engellediği belirtilmiştir (McKellar QveScott E, 1990).

Benzimidazol grubu ilaçlardan mebendazolün klinik öncesi çalışmaları yanı sıra kanser tedavisinde yeni tedavi protokolleri oluşturmak üzere klinik denemeleri de başlamıştır. Halen 2 farklı klinik deneme devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde John Hopkins Hastanesi ve New York Cohen Çocuk Hastalıkları Tıp Merkezi'nde sürdürülen her iki klinik denemede de beyinlerinde glioblastoma bulunan kanserli hastalar üzerinde mebendazol ile tedavi denemeleri sürdürülmektedir (Pantziarka P ve ark, 2014).

Sonuç

Benzimidazol türü ilaçların anti-kanser etkileri ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalardan anlaşılacağı üzere; mebendazol ve albendazol başta olmak üzere benzimidazol grubu ilaçların tubulin inhibisyonu yaparak kanserli hücrelerin apoptoz yoluyla ölümlerini ve BCL-2 proteinini fosforilasyonunu düşürerek kanser hücrelerinin apoptozten kurtulmalarını engelledikleri yapılan çalışmalardan anlaşılmaktadır.

Düşük maliyeti, ülkemizde ve pek çok ülkede ruhsatlı olarak halen antiparaziter olarak kullanımda olması, farmakokinetik profili ve düşük toksisitesi dikkate alındığında benzimidazol grubu ilaçların kanser tedavisinde kullanılabileceği ve bu yönde yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

Bai RY, Staedtke V, Aprhys CM, Gallia GL, Riggins GJ (2011) Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 13: 974-982.

Barker H, Smyth R, Weissbach H, Toohey J, Ladd J, Volcani B (1960) Isolation and properties of crystalline cobamide coenzymes containing benzimidazole or 5, 6-dimethylbenzimidazole. *Journal of Biological Chemistry* 235: 480-488.

Bekhti A, Protte J (1987) Cimetidine increases serum mebendazole concentrations. *Br. J. clin. Pharmacol.* 24: 390-392.

Bogan J, Marriner S (1980) Analysis of benzimidazoles in body fluids by high-performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 69: 422-423.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 68: 394-424.

Chiba Y, Kohri N, Iseki K, Miyazaki K (1991) Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for human echinococcosis, by preparing solid dispersion with polyethylene glycol. *J Chemical pharmaceutical bulletin* 39: 2158-2160.

Clément M-J, Rathinasamy K, Adjadj E, Toma F, Curmi PA, Panda D (2008) Benomyl and colchicine synergistically inhibit cell proliferation and mitosis: evidence of distinct binding sites for these agents in tubulin. *J Biochemistry* 47: 13016-13025.

Coyne CP, Jones T, Bear R (2018) Gemcitabine-(C4-amide)-[anti-HER2/neu] Anti-Neoplastic Cytotoxicity in Dual Combination with Mebendazole against Chemotherapeutic-Resistant Mammary Adenocarcinoma. *Journal of Clinical & Experimental Oncology* 02.

Dayan A (2003) Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *J Acta tropica* 86: 141-159.

Deva S, Jameson M (2012) Histamine type 2 receptor antagonists as adjuvant treatment for resected colorectal cancer. *J Cochrane Database of Systematic Reviews* 8: 1-30.

Doudican N, Rodriguez A, Osman I, Orlow SJ (2008) Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells. *Mol Cancer Res* 6: 1308-1315.

Doudican NA, Byron SA, Pollock PM, Orlow SJ (2013) XIAP downregulation accompanies mebendazole growth inhibition in melanoma xenografts. *Anticancer Drugs* 24: 181-188.

Drugbank(2020) Mebendazole. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00643> (accessed 12.01.2020 2020).

Düwel D (1977) Fenbendazole. II. Biological properties and activity. *J Pesticide Science* 8: 550-555.

Gao P, Dang CV, Watson J (2008) Unexpected antitumorogenic effect of fenbendazole when combined with supplementary vitamins. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 47: 37-40.

Garcia-Rodriguez JJ, de la Torre-Iglesias PM, Vegas-Sanchez MC, Torrado-Duran S, Bolas-Fernandez F, Torrado-Santiago S (2011) Changed crystallinity of mebendazole solid dispersion: improved anthelmintic activity. *Int J Pharm* 403: 23-28.

Gary AT, Kerl ME, Wiedmeyer CE, Turnquist SE, Cohn LA (2004) Bone marrow hypoplasia associated with fenbendazole administration in a dog. *J Journal of the American Animal Hospital Association* 40: 224-229.

Habib N, Aboulwafa OM (1982) Potential alkylating agents derived from benzimidazole and benzothiazole. *J Journal of pharmaceutical sciences* 71: 991-993.

Hirschberg E, Gellhorn A, Gump WS (1957) Laboratory evaluation of a new nitrogen mustard, 2-[di-(2-chloroethyl) aminomethyl] benzimidazole, and of other 2-chloroethyl compounds. *J Cancer research* 17: 904-910.

Holden HE, Crider PA, Wahrenburg MG (1980) Mitotic arrest by benzimidazole analogs in human lymphocyte cultures. *J Environmental mutagenesis* 2: 67-73.

Ibrahim E-SA, Omar A-MM, Khalil M (1980) Novel potential anticancer agents derived from benzimidazole. *J Journal of pharmaceutical sciences* 69: 1348-1350.

- Kumar**, (2013) Neoplazi, In: Robins Temel Patoloji 9ed. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, pp 161-190.
- Lanusse CE, Prichard RK** (1993) Clinical pharmacokinetics and metabolism of benzimidazole anthelmintics in ruminants. *Drug Methabolism Rewievs* 25: 235-279.
- Laryea D, Gullbo J, Isaksson A, Larsson R, Nygren P** (2010) Characterization of the cytotoxic properties of the benzimidazole fungicides, benomyl and carbendazim, in human tumour cell lines and primary cultures of patient tumour cells. *J Anti-Cancer Drugs* 21: 33-42.
- Liu CS, Zhang HB, Jiang B, Yao JM, Tao Y, Xue J, Wen AD** (2012) Enhanced bioavailability and cysticidal effect of three mebendazole-oil preparations in mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Res* 111: 1205-1211.
- Martarelli D, Pompei P, Baldi C, Mazzoni G** (2008) Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 61: 809-817.
- McKellar Q, Scott E** (1990) The benzimidazole anthelmintic agents-a review. *Journal of veterinary pharmacology therapeutics* 13: 223-247.
- Moreno L, Imperiale F, Mottier L, Alvarez L, Lanusse CJ** (2005) Comparison of milk residue profiles after oral and subcutaneous administration of benzimidazole anthelmintics to dairy cows. 536: 91-99.
- Mukhopadhyay T, Sasaki J-i, Ramesh R, Roth JA** (2002) Mebendazole elicits a potent antitumor effect on human cancer cell lines both in vitro and in vivo. *Clinical cancer research* 8: 2963-2969.
- Nygren P, Fryknas M, Agerup B, Larsson R** (2013) Repositioning of the anthelmintic drug mebendazole for the treatment for colon cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 139: 2133-2140.
- Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP** (2014) Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-mebendazole as an anti-cancer agent. *Ecancermedicallscience* 8: 443.
- Piercy D, Reynolds J, Brown PJB** (1979) Reproductive safety studies of oxfendazole in sheep and cattle. 135: 405-410.
- Pinto LC, Soares BM, Pinheiro JdJV, Riggins GJ, Assumpcao PP, Burbano RMR, Montenegro RC** (2015) The anthelmintic drug mebendazole inhibits growth, migration and invasion in gastric cancer cell model. *J Toxicology in vitro* 29: 2038-2044.
- Reute S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P** (2000) Bendimidazole treatment of alveolar echinococcosis. *The journal of biological chemistry* 46: 451-456.
- Sanchez S, Sallovitz J, Savio E, McKellar Q, Lanusse C** (2000) Comparative availability of two oral dosage forms of albendazole in dogs. *J The Veterinary Journal* 160: 153-156.
- Sasaki J-i, Ramesh R, Chada S, Gomyo Y, Roth JA, Mukhopadhyay T** (2002) The Anthelmintic Drug Mebendazole Induces Mitotic Arrest and Apoptosis by Depolymerizing Tubulin in Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics* 1: 1201-1209.
- Schmit JM** (2013) in vitro anti-cancer effects of benzimidazoles on the canine osteosarcoma d17 cell line. Master of Science, University of Illinois.
- Soengas MS, Lowe SW** (2003) Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene* 22: 3138-3151.
- Spagnuolo PA, Hu J, Hurren R, Wang X, Gronda M, Sukhai MA, Di Meo A, Boss J, Ashali I, Beheshti Zavareh R, Fine N, Simpson CD, Sharmeen S, Rottapel R, Schimmer AD** (2010) The antihelmintic flubendazole inhibits microtubule function through a mechanism distinct from Vinca alkaloids and displays preclinical activity in leukemia and myeloma. *Blood* 115: 4824-4833.
- Spasov A, Smirnova L, Iezhitsa I, Sergeeva S, Ozerov A** (2002) Pharmacokinetics of benzimidazole derivatives. *J Voprosy meditsinskoi khimii* 48: 233-258.
- U.S. National Library of Medicine** (2020) Mebendazole. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mebendazole>.
- Van den Bossche H, Rochette F, Hörig C**, (1982) Mebendazole and related anthelmintics, In: *Advances in Pharmacology*. Elsevier, pp 67-128.
- Velik J, Baliharova V, Fink-Gremmels J, Bull S, Lamka J, Skálová L** (2004) Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *J Research in veterinary science* 76: 95-108.
- WHO** (2020) Cancer. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (accessed 03.01.2020 2020).
- Zhuang L, Lee CS, Scolyer RA, McCarthy SW, Zhang XD, Thompson JF, Hersey P** (2007) Mcl-1, Bcl-XL and Stat3 expression are associated with progression of melanoma whereas Bcl-2, AP-2 and MITF levels decrease during progression of melanoma. *Modern pathology* 20: 416.