

## Kanser Tedavisinde Biyotoksinler

İlker Kelle

### ÖZET

*Yaklaşık yarım yüzyıldır antitümör etkinliğe sahip biyolojik ajanlar üzerinde çalışılmaktadır. Antitümör etkinliğe sahip bu ajanlar arasında yılan ve akrep zehirinin çok çeşitli biyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Zehir bileşimindeki maddeler, antitümör etkilerini doğrudan sitolitik ve sitotoksik aktiviteleriyle ya da vücudun bağışıklık sistemini güçlendirmek suretiyle dolaylı olarak gösterirler. Sayılan peptid bileşenlerinin veya sentetik analoglarının terapötik amaçlı kullanımlarında, güçlü bir antitümöral etki oluşturmalarının yanında ciddi bir yan etkiye yol açmamaları münasebetiyle yakın gelecekte klasik antineoplastiklerin yerini alacakları ifade edilmektedir.*

*Anahtar Kelimeler:* Biyotoksinler, Yılan ve Akrep Zehiri, Kanser, Antitümöral Aktivite.

### *Biotoxins in Cancer Therapy*

#### SUMMARY

*The search for biological antitumor agents has been pursued for over half a century. Among the biological agents which have antitumoral activity, snake and scorpion venoms have been shown to possess a wide spectrum of biological activities. Venom components exhibit an antitumoral activity by means of direct cytolytic and cytostatic effects or indirect mechanisms such as amplifying of immune response against cancerous cells. These peptides constitute a potent antitumoral activity throughout their therapeutic usages while they cause any significant side effects. Therefore it has been emphasized that natural venom peptides or their synthetic analogues will be valuable agents in replacement of classical antineoplastic drugs in cancer therapy in the future.*

*Key Words:* Biotoxins, Snake and Scorpion Venoms, Cancer, Antitumoral Activity.

### GİRİŞ

#### Yılan zehirinin antitümör etkisi

Gelişmiş ülkelerde görülen ölüm vakalarının yaklaşık %20'si kanserden ileri gelmektedir. Dünyada en sık görülen kanserler sıklık sırasına göre mide, akciğer, meme, kolon ve rektum, serviks ve orofarenks kanserleridir. Bu kanserlere yönelik tedavi protokollerinde yer alan klasik ilaçlar, antineoplastik etkilerini kanser hücrelerinde DNA sentez ve replikasyonunu engelleyerek gösterirler. Ayrıca antitümöral etkinlik sağlamada radyoterapi ve cerrahi gibi yöntemler de kemoterapötiklerle birlikte kullanılabilir. Ancak tek başları-

na ya da kombinasyon şeklinde uygulanmaları halinde bile, sayılan yöntemlerin kanserli hücreler üzerinde seçici etkili olduğunu söylemek mümkün değildir. Klasik ilaçların ve yöntemlerin sağlıklı hücreler üzerindeki yıkıcı özellikleri ve bununla ilişkili yan etkiler, araştırmacıların kanserle mücadelede alternatif arayışlara yönelmesine neden olmuştur (1).

Yaklaşık yarım yüzyıldır antitümör etkinliğe sahip biyolojik ajanlar üzerinde çalışılmaktadır. Bu yöndeki çalışmalarda geline son nokta, biyotoksinlerin antikanser

amaçlı kullanımlarıdır. Günümüzde artık kansere karşı standart kemoterapi yerine biyoterapi yöntemleri denenmektedir. Monoklonal antikolar, biyotoksinler ve interferonlar gibi biyolojik ajanlara, düşük yan etki potansiyelleri ve güçlü terapötik etkinliklerinden dolayı yakın gelecekte klasik yöntemlerin yerlerini alacakları gözüyle bakılmaktadır(1).

Biyotoksin kaynaklarından birisi olan yılanlar, zehir bileşimlerindeki farklı toksinler, enzimler, büyüme faktörleri, aktivatörler ve inhibitörler gibi biyoaktif moleküller ile alternatif ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalarda özellikle aranan canlılar durumundadır (1).

Da Silva ve ark(2)'nin belirttiğine göre ilk olarak 1933 yılında Naja naja türü bir yılanın zehirinin adenokarsinom ve sarkom hücreleri üzerinde antitümör etkili olduğunu gösterilmiştir. Takip eden dönemde yılan zehirinin antitümör etkinliğini ortaya koymaya yönelik yapılan pek çok çalışmada *Viperidae* (*Bothrops* ve *Crotalus*) ve *Elapidae* (*Naja*) türü yılanların zehirleri kullanılarak son derece başarılı sonuçlar elde edilmiştir(3, 4). Örneğin, *Crotalus* türlerinden elde edilen krotamin ve krotoksin kompleks A ve B, dişi sıçanlardaki sarkom modellerinin tedavisinde başarılı olurken deneklerin yaşam sürelerini de uzatmıştır (2).

Yılan zehirinin in vitro ve in vivo etkili olduğu tümör tipleri; insan meme, over, kolon, karaciğer karsinomu, serviks ve larinks epidermoid karsinomu, Ehrlich asit karsinomu ve malign melanoma hücreleridir. Deney hayvanlarında ise multipl myelom, feokromasitoma, sürrenal bez ve renal karsinom hücreleri yılan zehiri bileşenlerinin antitümör etkilerine duyarlı kanser tipleri olarak sayılabilirler (5).

Markland(6), *Viperidae* türlerinin zehirinde bulunan trombin benzeri enzimatik aktiviteye sahip krotalaz isimli bileşenin farelerde melanoma hücrelerinin gelişimini herhangi bir sitotoksik veya sitostatik etki göstermeksizin belirgin olarak in vivo yavaşlattığına işaret etmektedir. Araştırmacıya göre malign hücreler, konakçıya ait bir takım maddeleri kullanarak çevrelerinde bir mikroortam oluşturabilir ve immun sistem yanıtlarından

korunabilir. Bu mikrosistem kan damarlarının çevresinde gelişen fibrin birikimlerinden oluşmaktadır. Yılan zehiri kaynaklı krotalaz, tümör hücreleri tarafından oluşturulan mikroortamı doğrudan fibrinojene müdahale ederek bozar. Takiben oluşan çözünebilir nitelikteki fibrin monomerleri ve anormal yapıları fibrin tıkaçları fibrinolitik sistemin aktivasyonuna neden olur ve ortamdan uzaklaştırılır. Bunun sonucunda immun sistem yanıtına karşı savunmasız kalan tümöral hücreler organizmanın bağışıklık sistemi tarafından yok edilir. Tanımlanan süreç krotalazın verilmesi sonrasında tümör büyümesinde yavaşlama ve/veya tümörün yok edilmesi şeklinde son bulur.

Kanser hücreleri çevrelerinde bir mikroortam oluşturabildikleri gibi konakçının enflamatuvar yanıtını da baskılayabilir. Bu etki farelerdeki teratokarsinom modelinde ortaya konulmuştur. Bu çalışmada teratokarsinom hücrelerinin implante edildiği bölgede zayıf bir enflamatuvar yanıt gelişmiştir. Zayıf immun yanıt, başlıca tümöral hücrelerden salınan, polimorfonükleer (PMN) lökositlerin birikimini engelleyici nitelikteki düşük molekül ağırlıklı maddelerden ileri gelmektedir (2).

*Viperidae* ve *Elapidae* türlerinden izole edilen zehir bileşenlerinin sentetik türevleri olan atroporin ve kaotree'nin, farklı insan ve deney hayvanı kanser hücrelerine karşı sitolitik etkili olduğu gösterilmiştir. En başarılı sonuçlar, sayılan ajanların kombinasyonu ile elde edilmiştir. Biyoterapi uygulamaları için ideal doz olarak belirlenen 1 ml'lik atroporin ve kaotree karışımının, yaklaşık 1 milyar kanser hücrelerini öldürebildiği saptanmıştır. Burada ilgi uyandıran husus, kaotree ve atroporinin sitolitik etkilerini sağlıklı hücreler üzerinde in vitro ve in vivo herhangi bir sitotoksititeye yol açmadan gösteriyor olmalarıdır (1).

Yılan zehiri bileşenleri kanser hücreleri üzerinde doğrudan etki gösterebilir ya da dolaylı olarak, tümör büyümesini inhibe eden ve tümörün yok edilmesini sağlayan vücudun enflamatuvar yanıtını güçlendirebilir. Çalışmaların sonuçlarına göre yılan zehirinin bileşenleri, antitümör etkinliği immün sistem aracılığıyla oluşturmaktadır(2). Makrofajlar vücudun bağışıklık sisteminde hayati bir rol

üstlenirler. Belirli antijenler ile uyarıldıklarında makrofajlar, enflamatuvar yanıtı aracılık eden TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi mediyatörleri salıverirler. *Bothrops* ve *Crotalus* türlerinin zehiri deney hayvanlarına verildiğinde makrofajların aktive olduğuna ve enflamatuvar mediyatörleri sentezlediğine işaret eden sitoplazmik vakuollerin boyutlarında artış saptanmıştır. Aynı zamanda yine zehir bileşenlerinin etkisiyle makrofajlar organizmada daha geniş alanlara yayılım göstermiştir (2).

Makrofaj ürünlerinden TNF- $\alpha$ , tümörün yok edilmesinde önemli bir görev üstlenir. TNF- $\alpha$ , kompleman sistemini, serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumunu ve araşidonik asit metabolitlerinin üretimini uyarmak suretiyle tümör hücrelerini öldürebilir. TNF- $\alpha$  aynı zamanda PMN lökositleri aktive edebilir. Bu açıdan yılan zehiri nötrofillerin dolaylı yoldan uyarıcısı olarak kabul edilmektedir (Şekil 1) (2).

IL-1, insan tiroid karsinomu hücrelerinin gelişimini tümör hücrelerinde mRNA sentezini baskılayarak inhibe edebilir. IL-1'in bu yöndeki etkisi meme ve serviks karsinomu, myeloid lösemi ve melanoma modellerinde de gösterilmiştir(2).

Ancak antitümöral etkinin oluşumunda IL-6'nın IL-1'e göre daha önemli bir rol üstlendiği ifade edilmektedir. Nitekim *Bothrops* zehirinin enjeksiyonu sonrasında TNF- $\alpha$  ve IL-1 düzeylerinde herhangi bir değişiklik oluşmadığı görülmüştür. Buna karşılık, 6. saatte serum IL-6 düzeylerinde, 6-24. saatler arasında da PNL infiltrasyonunda artış saptanmıştır. Benzer sonuçların alındığı diğer çalışmalar da, yılan zehirinin başta IL-6 olmak üzere enflamatuvar mediyatörlerin salınımına yol açmak suretiyle tümörün yok edilmesine yönelik bağışıklık yanıtını uyardığı gösterilmiştir (Şekil 1) (2).

IL-6, periferik dolaşımdaki lenfokin ile aktive olan katil hücreler(LAKH)'in fonksiyonları için bir modülatör vazifesi görür. IL-6, indüksiyon fazında IL-2 ile birlikte LAKH'in tümör hücreleri üzerindeki litik etkisini artırır. Tümör hücrelerinin lizisinde LAKH'nın yanısıra yine IL-6 ile uyarılan tümöre spesifik sitotoksik T-lenfositleri (TSST) de görev alır.

IL-6 aynı zamanda dolaylı olarak NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesini güçlendirir. NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi esas olarak IL-2 'ye bağımlıdır; burada IL-6 etkisini IL-2 üretimini uyararak gösterir.

Araştırmacılar IL-6'nın TNF- $\alpha$  aktivitesinin düzenleyicisi olduğuna işaret etmektedir. Düşük konsantrasyonda verilen IL-6, TNF- $\alpha$ 'nın insan lenfoma hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini güçlendirir. Bu etkinin gelişiminden tümöral hücre yüzeylerinde TNF- $\alpha$  için reseptörlerin eksprese olmasına aracılık eden IL-6 sorumludur.

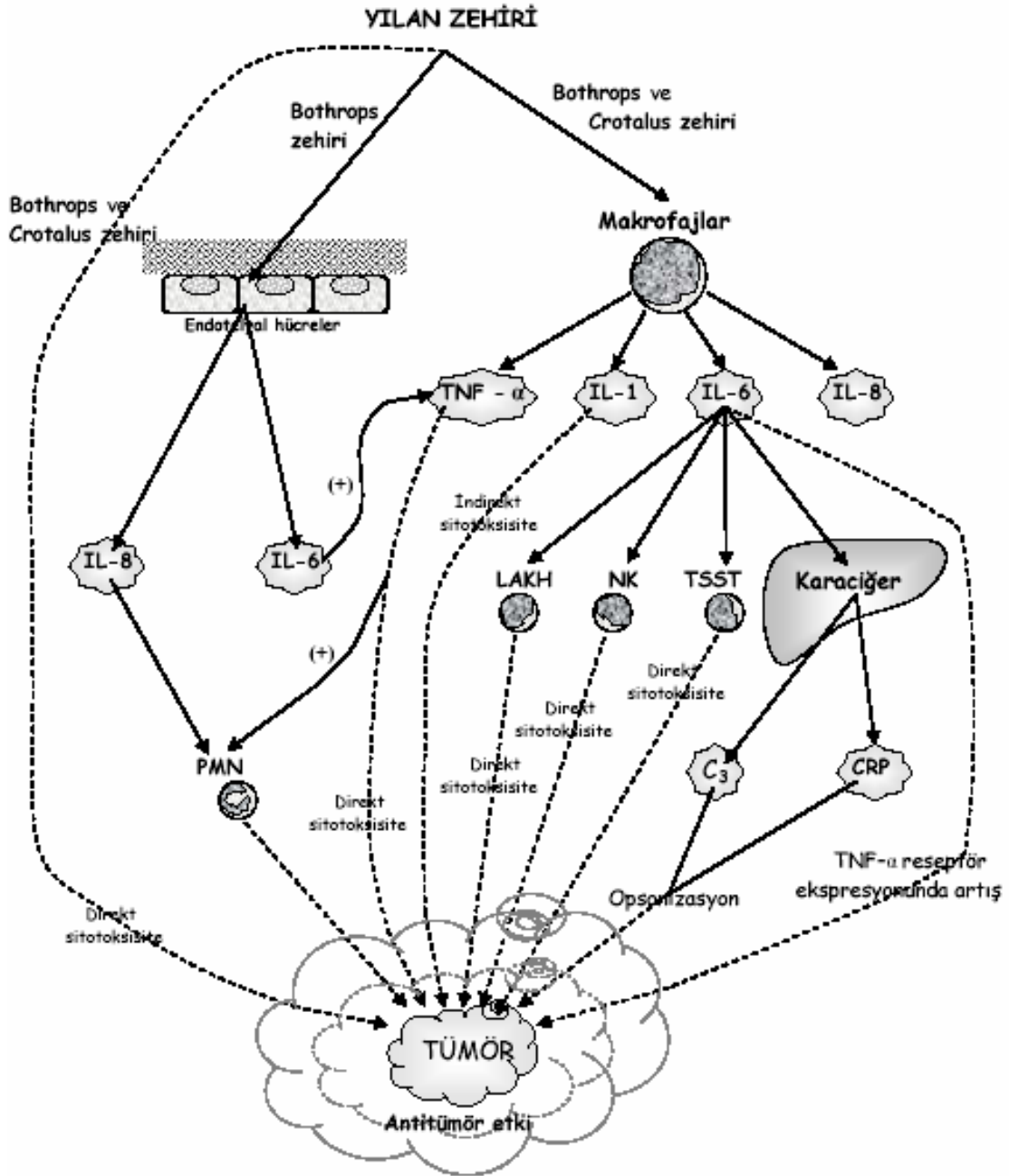
Antitümöral etkinin oluşumuna IL-2 de katkıda bulunur. Yüksek konsantrasyonda verildiğinde IL-2, periferik dolaşımdaki T-lenfositlerinde tümör hücrelerinde lizise yol açan por – oluşturucu protein sentezini uyarır. Bununla birlikte IL-2'nin T-lenfositler üzerine olan etkisi mutlak suretle IL-6'ya bağımlı bir süreçtir.

Sayılanlardan IL-6'nın tümör hücreleri üzerine doğrudan sitotoksik ve/veya sitostatik etki oluşturmadığı anlaşılmaktadır. Buna göre IL-2 varlığı, tümöre spesifik sitotoksik T-lenfositlerinin uyarılmasında erken evrelerde gerekli iken, IL-6 daha geç evrelerde görev almaktadır.

IL-6, aynı zamanda karaciğer üzerine olan etkileriyle kompleman C<sub>3</sub>'ün yanısıra CRP gibi akut faz reaktanlarının düzeylerini in vitro ve in vivo yükseltir. Gerek kompleman C<sub>3</sub> gerekse CRP, opsonin vazifesi görerek, tümör hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmak suretiyle NK hücreleri ve makrofaj aracılı sitotoksisiteyi güçlendirir(Şekil 1) (2).

Yılan zehiri ayrıca, endotel hücrelerinden IL-6 ve IL-8 salınımına da yol açabilir. Bu konudaki çalışmaların sonuçlarına göre IL-6, tümör lizisine yönelik NK, LAKH ve T-lenfositleri gibi hücreleri uyarırken IL-8, PMN lökositler için aktive edici ve kemotaktik faktör işlevi görür.

Normal şartlarda sağlıklı bir bireyin vücudun da çeşitli nedenlerden kaynaklanan mutasyonlar sonucunda tümöral hücreler gelişebilir. Kanseri hücrelere ilk müdahaleyi bağışıklık sisteminin bir üyesi olan NK hücreleri yapar. Kanseri hücrelerinin bu savunma engelini aşması durumunda vücudun herhangi bir bölgesinde tümöral kitle gelişir(1).



**Şekil 1.** Yılan zehiri bileşenlerinin etkisiyle tümör hüresinin yok edilmesinde rol oynayan olası mekanizmalar **NK:** Doğal katil hücreler, **TSST:** Tümöre spesifik sitotoksik T-lenfositler, **LAKH:** Lenfokin ile aktive olan katil hücreler, **CRP:** C-reaktif protein, **TNF-α:** Tümör nekrozis faktör-α

Sinsi seyirli bir hastalık olması dolayısıyla kansere çoğunlukla metastatik evrede tanı konulabilir. Bu aşamada yapılabilecek şeyler, tek başlarına ya da kombinasyon şeklinde olmak üzere kemoterapi, radyoterapi ve tümör

klasik antikanser tedavi protokollerini oluşturan sayılan yöntemler kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelerin de ölümüne yol açar. Süreç bu aşamadan itibaren gerek hasta gerekse hekim açısından bir kısır döngü

şeklinde seyreder. Bu noktada mevcut sıkıntıların aşılması daha da önemlisi hiç yaşanmamasına yönelik kansere karşı profilaktik tedavi ihtiyacı gündeme gelir. Atropin ve kaotree, yaygın kaniya göre, önemle vurgulanan bu ihtiyaca cevap verebilecek ajanlardır. Risk altındaki sağlıklı bireylerde sayılan ajanlar aşılama tekniğiyle uygulanabilir. Burada araştırmacılar, 'aşılama' sözcüğünün bilinenden daha farklı bir anlamının olduğuna dikkati çekmektedir. Zira atropin ve kaotree, kanser hücrelerine karşı klasik aşılama beklenen immün yanıtı uyarma şeklinde bir yanıt oluşturmaz, aksine direkt sitotoksik etkileriyle NK hücreleri gibi doğal bağışıklık yanıtı bileşenlerinin fonksiyonlarını destekleyici yönde etki gösterir. Halihazırda atropin ve kaotree, Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından testlere tabi tutulmaktadır(1).

Antitümöral etkinin gelişimine aracılık eden bir diğer mekanizma da zehir bileşeni türevleri ile kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan protein yapısındaki iyon kanalları arasındaki etkileşimdir. Örneğin, selektif  $K^+$  kanal blokörleri, kanserli olgularda terapötik etkinlik gösterebilir. Farklı tümör tiplerinde hERG geni tarafından aşırı miktarda eksprese edilen  $K^+$  kanalları ortak özellik olarak karşımıza çıkar. Bu açıdan akrep zehiri kaynaklı ErgTX ve BeKM-1 ile deniz anemonu kaynaklı APETx-1'in hERG geni ile ilişkili  $K^+$  kanalları üzerinde selektif bloke edici etkileriyle çeşitli kanser tiplerinde terapötik yarar sağlayabileceği ifade edilmektedir(7-10).

hERG geni ile ilişkili  $K^+$  kanalları gibi voltaj bağımlı  $K^+$  kanalları(EAG) da hücrenin yaşam döngüsünde ve onkojenik faaliyetlerinde görev almaktadır. Bu kanallar normal şartlarda sadece beyin dokusunda ve sınırlı sayıda bulunurlar. Ancak malign transformasyon gelişmesi halinde voltaj bağımlı  $K^+$  kanallarının beyin dışı dokularda da eksprese edildiği görülür. Bu kanalların sayısının artması, hücrelerin çoğalma süreçlerinde bir takım değişikliklere, kontakt inhibisyon özelliklerini ve aynı zamanda büyüme faktörlerine olan bağımlılıklarını yitirmelerine yol açar. Voltaj bağımlı  $K^+$  kanallarının insan meme, akciğer, prostat, kolon ve karaciğer

karsinomu hücre serilerinde aşırı miktarda eksprese olduğu, bu yapıların deniz canlılarının zehir bileşenleri ile inhibe edilmeleri halinde ise sayılan tümör serilerinde DNA sentezi ve hücre proliferasyonu süreçlerinin yavaşladığı gösterilmiştir(11).

Klor( $Cl^-$ ) kanalları farklı kanser tiplerinde hücre yüzeyinde aşırı miktarda eksprese olan membran proteinleri arasında yer almaktadır. Akrep zehiri bileşenlerinden klorotoksin, spesifik olarak  $Ca^{++}$  ile aktive olan  $Cl^-$  kanallarına bağlanmak suretiyle glioma gibi nöroektodermal kaynaklı neoplazmlara karşı terapötik etkinlik gösterebilmektedir. Glial hücreler, nöral kök hücreleridir ve diğer nöronlardan farklı olarak bölünebilme ve göç edebilme yeteneğine sahiptirler. Bu hücreler normal şartlarda yüzeylerinde  $Cl^-$  kanal yapıları taşımazlar. Ancak malign transformasyon gelişmesi halinde yüzeylerinde  $Cl^-$  kanallarının eksprese olduğu görülür.

Klor kanalları, özellikle glioma tipi kanser hücrelerinde rastlanılan, hücrenin sıvı dengesinin idamesinden sorumlu özel bir iyon kanalıdır ve glioma hücrelerinin invazyon potansiyelinden sorumlu tutulmaktadır. Glioma hücreleri, taşıdıkları klor kanalları aracılığıyla hücre içi sıvıyı hücre dışına atar ve küçülür. Boyutlarının azalması glioma hücrelerine beyin daha yoğun bölgelerine metastaz yapabilme özelliği kazandırır. Klorotoksin ise, glioma hücrelerinin sergilediği bu sıradışı eyleme aracılık eden klor kanallarına karşı yüksek afinitesi ile hücreden sıvı kaybını önler. Bunun sonucunda, kanser hücrelerinin yayılımı dolayısıyla da tümörün büyümesi engellenmiş olur.

Bu konudaki çalışmaların sonuçlarına göre, klorotoksin  $Cl^-$  kanal blokajının yanısıra gliomalarda miktarının arttığı bilinen matriks metalloproteinaz-2 enzimini de inhibe edebilmektedir. Klorotoksinin bu yöndeki etkisi klinik açıdan büyük öneme sahiptir. Zira, gliomalar, çok hızlı metastaz yapma potansiyeline sahip tümörlerdir ve çoğunlukla cerrahiden fayda göremeyecek bir evrede tanı alırlar. Erken tanı konulması halinde ise tek tedavi yöntemi cerrahidir. Bu bakımdan klorotoksinin (TM601), glioma gibi nöroektodermal kaynaklı tümörlerde, cerrahi öncesinde

denenebilecek yeni bir antineoplastik ajan olması muhtemel görünmektedir. Nitekim I<sup>131</sup>-klorotoksin analogu kompleksinin sitolitik aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Halen I<sup>131</sup>-klorotoksin analogu kompleksi, I<sup>131</sup>-TM-601 adıyla klinikte glioma olgularında denenmektedir (12-14).

Kontortrostatin(CN) adı verilen çingiraklı yılan zehiri kaynaklı bir peptid bileşeninin, in vivo deneysel çalışmalarda, insan meme Ca implantlarının boyutunu %60-70 oranında geriletebildiği, akciğerlere olan metastazlarını da olguların %90'ında önleyebildiği gösterilmiştir. Ajanın sentetik türevlerinin yakın zamanda Amerika'da kullanıma sunulacağı belirtilmektedir. CN etkisini, tümör gelişim sürecinin bir parçası olan anjiyojenezini inhibe ederek gösterir. Ajan, disintegrin sınıfı bir proteindir. Disintegrin sınıfı proteinlerin karakteristik özelliği, hücrelerin kendi aralarındaki ve hücre dışı matriks proteinleriyle olan etkileşimlerinde rol oynayan endojen integrin proteinlerinin fonksiyonlarını baskılamaktır. Bu etkileşimin bloke edilmesi, kanser hücrelerinin çevre dokulara adezyon ve invazyon yeteneklerini yitirmelerine yol açar (15, 16).

Yılan ve akrep zehiri bileşenleri kanser hücreleri üzerinde sitolitik aktiviteleriyle ya da kanser hücre yüzeylerindeki spesifik reseptör veya iyon kanalları ile etkileşime girmek suretiyle doğrudan antitümöral etkinlik gösterirler. Peptid yapılı zehir bileşenleri için bir diğer etki mekanizması ise kanser hücrelerine karşı vücudun doğal bağışıklık yanıtının uyarılması ile oluşan dolaylı etkidir. İmmün sistem üzerinden gelişen etki özellikle kansere karşı aşılama stratejisinin hayata geçirilmesinde önem taşımaktadır. Zehir bileşenlerini ya da sentetik türevlerini kanserle mücadelede değerli kılan özellikleri, güçlü antitümöral etkilerinin yanısıra yan etki potansiyellerinin de son derece düşük olmasıdır. Bu bakımdan günümüzde sayılan ajanlara gerek standart tedavi protokollerinde gerekse kansere karşı profilaktik tedavi uygulamalarında klasik antineoplastiklerin yerlerini alacakları gözüyle bakılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Lipps BV. Novel snake venom proteins cytolytic to cancer cells in vitro and in vivo systems. J. Venom. Anim. Toxins, 1999; 5:172-183.
2. da Silva RJ, Fecchio D, Barraviera B. Antitumor effect of snake venoms. J. Venom. Anim. Toxins, 1996; 2:79-90.
3. da Silva RJ, da Silva MG, Vilela LC, Fecchio D. Antitumor effect of Bothrops jararaca venom. Mediators Inflamm. 2002; 11:99-104.
4. Snake bites and venoms. <http://www.reptileallsorts.com/bites-venom.htm>
5. Mady EA. Antitumor and biochemical effects of Echis coloratus crude venom on Ehrlich ascites carcinoma cells in vivo. J. Venom. Anim. Toxins, 2002; 8:283-296.
6. Markland FS Jr. Antitumor action of crotalase, a defibrinogenating snake venom enzyme. Semin Thromb Hemost. 1986; 12:284-290.
7. Lewis RJ, Garcia ML. Therapeutic potential of venom peptides. Nature reviews. Drug discovery., 2003; 2:790-802. [http://www.imb.uq.edu.au/download/large/Venom\\_therapeutics.pdf](http://www.imb.uq.edu.au/download/large/Venom_therapeutics.pdf)
8. Pardo-Lopez L, Zhang M, Liu J, et all.. Mapping the binding site of human ether-a-go-go-related gene-specific peptide toxin (ErgTx) to the channel's outer vestibule. J. Biol. Chem 2002; 277: 16403-16411.
9. Milnes JT, Dempsey CE, Ridley JM, et all. Preferential closed channel blockade of HERG potassium currents by chemically synthesised BeKm-1 scorpion toxin. FEBS Letters 2003; 547:20-26.
10. Diochot S, Loret E, Bruhn T, Beress L, Lazdunski M. APETx1, a new toxin from the sea anemone Anthopleura elegantissima, blocks voltage-gated human ether-a-go-go-related gene potassium channels. Mol Pharmacol. 2003; 64:59-69.
11. Stühmer W. The EAG potassium channel as a target for marine toxins. 2002: 14. [http://www.venomstodrugs.com/Venoms\\_Abst\\_ract\\_book.pdf](http://www.venomstodrugs.com/Venoms_Abst_ract_book.pdf)

12. Skarnulis L, Nazario B. Wonder drugs using pharmazooticals. WebMD Inc., 2003

<http://www.webmd.com/content/article/78/95687.htm>

13. Scorpion venom might help in brain cancer – study.

<http://naturalhealthline.com/newsletter/HL990201/venom.htm>

14. From bites and stings to medicines.

[http://www.chemsoc.org/chembytes/ezone/1999/berressem\\_apr99.htm](http://www.chemsoc.org/chembytes/ezone/1999/berressem_apr99.htm)

15. Swenson S, Costa F, Minea R, et all. Intravenous liposomal delivery of the snake venom disintegrin contortrostatin limits breast cancer progression. Mol Cancer Ther. 2004;3:499-511

16. Highfield R. Snake's venom may help treat breast cancer. [http://arachnophiliac.co.uk/burrow/news/snake\\_s\\_venom\\_and\\_breast\\_cancer.htm](http://arachnophiliac.co.uk/burrow/news/snake_s_venom_and_breast_cancer.htm)

#### **Yazışma Adresi**

İlker KELLE

Dicle Üniv. Tıp Fak., Tıbbi Farmakoloji A.D. /

E-mail: [ikel@dicle.edu.tr](mailto:ikel@dicle.edu.tr)