Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Drug repurposing for breast cancer treatment using bioinformatics approach

Habib MotieGhader [1*]

[1] Dept of Biology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: Jan. 06, 2024
Revised: Mar. 25, 2024
Accepted: May. 20, 2024
Published Online: Jul. 31,2024

**** Correspondence to:***
Habib MotieGhader
Dept of Biology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

Email:
habib_moti@iaut.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Breast cancer, which is one of the most common cancers with high mortality in women, has always been the focus of researchers, and every day, scientists are trying to identify mechanisms, genes, and medicines related to this disease. Nowadays, bioinformatics methods are used to identify and repurpose drugs for the treatment of diseases, especially cancer.

Material & Methods: In this study, bioinformatics and biological network analysis were used to identify candidate drugs for breast cancer treatment. In this regard, analysis of the protein interaction network and drug-gene network were employed. The needed data were collected from the GEO database with the access code GSE54002. For the selected data set, genes with significant expression changes between two groups of healthy people and people with breast cancer cases were selected and considered primary genes. Thereafter, the protein-protein interaction network was constructed using the STRING database, and a significant gene module was obtained from the network. Following that, gene ontology studies and biological pathways were conducted. Next, the drug-gene network was constructed to identify drugs that target module genes and were introduced as essential drugs for the treatment of breast cancer. Cytoscape software and STRING and OncoDB databases were used to reconstruct and analyze the networks.

Results: After analyzing the protein-protein interaction network and the drug-gene network, three important drugs that target the genes of the modules were identified and introduced as candidate drugs for the treatment of breast cancer. These drugs were RG-1530, R-406, and GW441756x.

Discussion & Conclusion: The obtained results demonstrated that the introduced drugs (RG-1530, R-406, and GW441756x) can be effective in the treatment of breast cancer.

Keywords: Bioinformatics, Breast cancer, Drug-gene network, Protein-protein interaction network

➢ **How to cite this paper**
MotieGhader H. Drug repurposing for breast cancer treatment using bioinformatics approach. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(3): 111-122.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

© The Author(s) Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

JIUMS

P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸

E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

هدف‌گذاری مجدد داروها برای درمان سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیوانفورماتیکی

حبیب مطیع قادر [1*]

[1] گروه زیست شناسی دانشگاه ازاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۱۶

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۱/۰۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۳۱

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۵/۱۰

نویسنده مسئول:
حبیب مطیع قادر
گروه زیست شناسی دانشگاه ازاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

Email:
habib_moti@iaut.ac.ir

چکیده

مقدمه: سرطان پستان که یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها با مرگ‌ومیر بالا در زنان است، همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است و همه‌روزه دانشمندان در تلاش هستند تا سازوکارها، ژن‌ها و داروهای مرتبط با این بیماری را شناسایی کنند. امروزه از روش‌های بیوانفورماتیکی برای شناسایی و هدف‌گذاری مجدد داروها به‌منظور درمان بیماری‌ها به‌ویژه بیماری سرطان استفاده می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از روش بیوانفورماتیکی و تحلیل شبکه‌های زیستی برای شناسایی داروهای کاندید برای درمان سرطان پستان استفاده‌شده است. بدین منظور، از شبکهٔ برهم‌کنش پروتئینی و شبکهٔ دارو-ژن استفاده گردیده است. داده‌های این مطالعه از پایگاه دادهٔ GEO با کد دسترسی GSE54002 گردآوری‌شده است. برای مجموعه دادهٔ انتخاب‌شده، در ابتدا ژن‌های با تغییرات بیان معنادار میان دو گروه افراد سالم و افراد با سرطان پستان انتخاب گردیدند و به‌عنوان ژن‌های اولیه در نظر گرفته شدند؛ سپس شبکهٔ برهم‌کنش پروتئین-پروتئین با استفاده از پایگاه دادهٔ STRING بازسازی گردید و یک ماژول ژنی معنادار از شبکه به‌دست آمد. پس از آن، مطالعات هستی‌شناسی ژن¬ها به‌همراه مسیرهای زیستی مرتبط مطالعه شدند. در ادامه، شبکهٔ دارو-ژن برای شناسایی داروهایی که ژن‌های ماژول را هدف قرار می‌دهند، بازسازی گردید و به‌عنوان داروهای مهم برای درمان سرطان پستان معرفی شد. برای بازسازی و تحلیل شبکه‌ها از نرم‌افزار Cytoscape و پایگاه داده‌های STRING و OncoDB استفاده گردید.

یافته‌های پژوهش: پس از تحلیل شبکهٔ برهم‌کنش پروتئین-پروتئین و شبکهٔ دارو-ژن، سه داروی مهم که ژن‌های ماژول‌ها را هدف قرار می‌دهند، شناسایی شد و به‌عنوان داروهای کاندید برای درمان سرطان پستان معرفی گردید؛ این داروها عبارت‌اند از: RG-1530، R-406 و GW441756x.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که داروهای معرفی‌شده (RG-1530، R-406 و GW441756x) می‌توانند در درمان سرطان پستان مؤثر باشند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، بیوانفورماتیک، شبکهٔ دارو-ژن، شبکهٔ برهم‌کنش پروتئینی

استناد: مطیع‌قادر حبیب. هدف‌گذاری مجدد داروها برای درمان سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیوانفورماتیکی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مرداد ۱۴۰۳؛۳۲(۳): ۱۲۲-۱۱۱.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع سرطان است. این بیماری عامل اصلی مرگ‌ومیر در میان زنان در کشورهای درحال‌توسعه و توسعه‌یافته است(۱). این سرطان بیشتر در میان زنان رایج است و دومین عامل اصلی مرگ‌ومیر در میان زنان به‌شمار می‌رود(۱). بر اساس آمار جهانی، از هر هشت نفر یک نفر به این بیماری دچار می‌شود(۲). این بیماری شایع‌ترین بدخیمی در زنان در سراسر جهان است و در حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به این بیماری در مراحل اولیه و غیر متاستاتیک قابل‌درمان هستند(۲)؛ بنابراین، تشخیص این بیماری در مرحلهٔ اولیه می‌تواند بسیار مهم باشد(۲, ۳). سرطان سینه یک بیماری ناهمگن با انواع مولکولی مختلف از قبیل luminal A، luminal B، ERBB2، basal-like و normal-like است(۳). روش‌های مختلفی برای تشخیص زودهنگام این بیماری وجود دارد. ازجملهٔ از این روش‌ها می‌توان به ماموگرافی، سونوگرافی پستان، ام‌آرآی پستان و... اشاره کرد. غیر از روش‌های اشاره‌شده برای تشخیص این بیماری، بررسی تغییرات بیان ژن‌ها در سطح ترانسکریپتوم می‌تواند در تشخیص زودهنگام این بیماری بسیار مفید باشد. استفاده از مطالعات بیوانفورماتیکی یکی از روش‌های شناسایی تغییرات بیان ژن‌ها در این بیماری است.

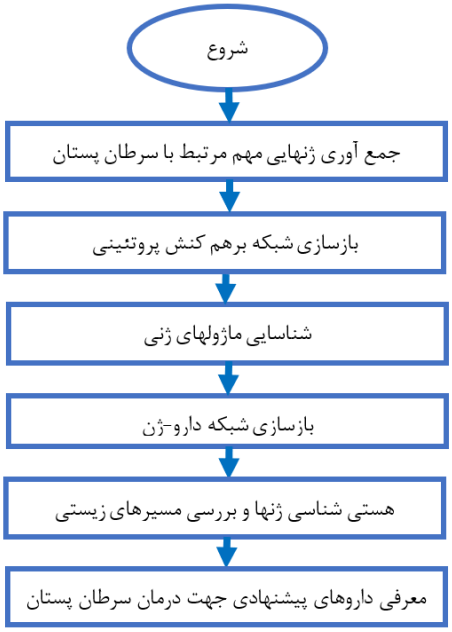
علاوه بر تشخیص زودهنگام سرطان سینه، درمان این بیماری نیز ازجمله موارد مهم در این مطالعات است. دراین‌باره هدف‌گذاری مجدد داروها می‌تواند به‌عنوان یکی از روش‌های درمان این بیماری استفاده شود. روش‌های مختلفی برای بررسی و هدف‌گذاری مجدد داروها در درمان سرطان سینه وجود دارد. روش بیوانفورماتیکی و زیست‌سامانه‌ها یکی از این روش‌ها است؛ همچنین تحلیل شبکه‌های زیستی از قبیل شبکهٔ برهم‌کنش پروتئینی، شبکهٔ هم‌بیان ژنی، شبکهٔ تنظیم بیان ژنی و... می‌توانند گزینه‌های مناسبی برای این نوع مطالعات باشند؛ بنابراین، مطالعات بیوانفورماتیکی برای شناسایی ژن‌های مهم برای تشخیص زودهنگام سرطان سینه می‌تواند بسیار مفید باشد. علاوه بر این، مطالعات بیوانفورماتیکی در شناسایی داروهای موجود برای درمان این بیماری می‌تواند مؤثر باشد. مطالعات بیوانفورماتیکی مختلفی برای شناسایی ژن‌ها و داروهای مؤثر برای درمان این بیماری انجام‌شده است. هدف‌گذاری مجدد داروها یک روش برای شناسایی و معرفی داروهای موجود برای درمان این بیماری است. در سالیان گذشته، بیشتر شرکت‌های داروسازی از این روش برای پیدا کردن اهداف جدید زیستی در شناسایی داروها و پیشرفت برنامه‌های دارویی استفاده کرده¬اند.

در این مطالعه از روش بیوانفورماتیکی و تحلیل شبکهٔ برهم‌کنش پروتئینی برای توسعه یا شناسایی اهداف جدید داروها استفاده‌شده است. هدف اصلی در این تحقیق شناسایی و معرفی مجدد داروهای مؤثر در درمان سرطان پستان است.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش، در ابتدا آن دسته از ژن‌های مهمی که در درمان سرطان پستان نقش دارند، شناسایی و به‌صورت یک فهرست ژنی جمع‌آوری شد؛ سپس شبکهٔ برهم‌کنش پروتئینی برای ژن‌های به‌دست‌آمده با استفاده از پایگاه دادهٔ STRING بازسازی گردید. پس از بازسازی شبکهٔ برهم‌کنش پروتئینی، ماژول‌های ژنی (ژن‌هایی که بیشترین برهم‌کنش را با همدیگر دارند) با استفاده از الگوریتم‌های خوشه‌بندی به‌دست آمد. این شبکه با استفاده از نرم‌افزار سایتواسکیپ تحلیل و بررسی شد. پس از شناسایی ماژول‌های ژنی شبکهٔ دارو-ژن با استفاده از اطلاعات پایگاه داده‌های دارویی بازسازی گردید. هدف از بازسازی شبکهٔ دارو-ژن مطالعه و معرفی مجدد داروها برای درمان سرطان پستان است. پس از تحلیل و ارزیابی داروهای استخراج‌شده، فهرستی از داروهای مؤثر در درمان سرطان سینه معرفی شد. در کنار فعالیت‌های تحلیل شبکه¬های زیستی، عملیات هستی‌شناسی ژن¬ها و تحلیل مسیرهای زیستی انجام و نتایج آن گزارش گردید. جزئیات مراحل انجام کار این تحقیق در شکل شمارهٔ ۱ نمایش داده‌شده است.

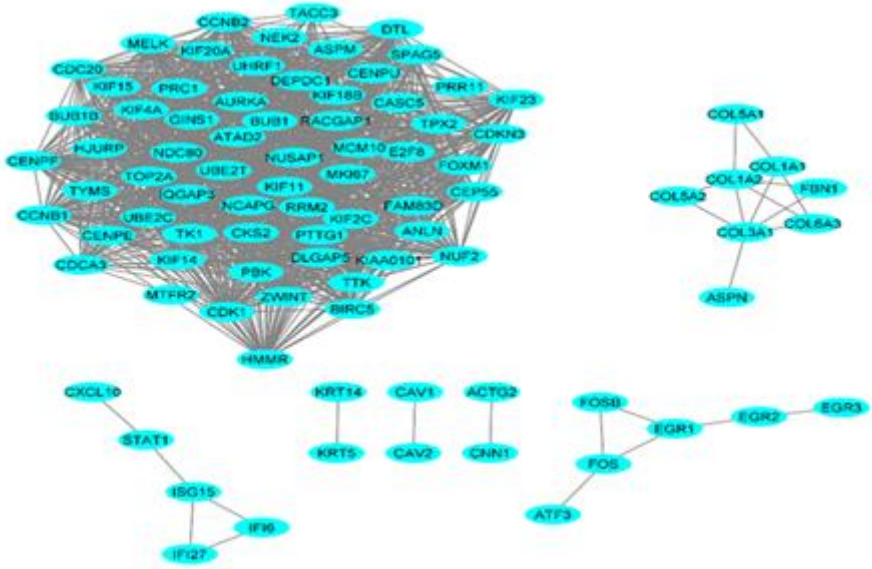
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]



شکل شمارهٔ ۱. فلوچارت انجام مراحل تحقیق

استخراج داده‌ها: برای به‌دست آوردن پروفایل بیان ژن در بیماران مبتلا به سرطان پستان، از پایگاه دادهٔ GEO با کد دسترسی GSE54002 استفاده شد. داده‌های استخراج‌شده مربوط به بافت پستانی سالم و توموری است(۴)؛ سپس ژن‌هایی که تغییرات معناداری میان دو گروه سالم و بیمار دارند، به‌عنوان ژن‌های اولیه انتخاب گردیدند. ژن‌های انتخاب‌شده adj_P.value<0.05 و Log2+ <FC<-2 دارند.

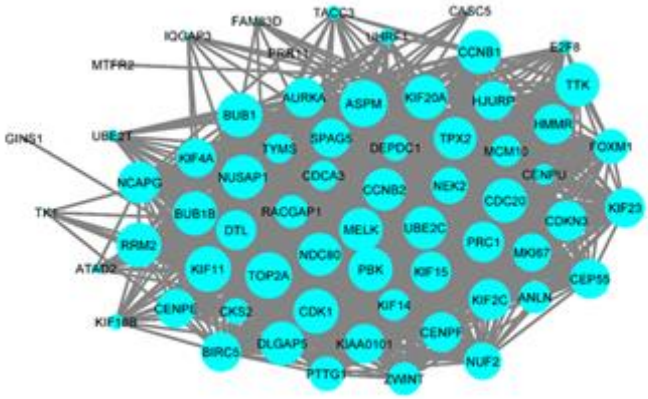
رسم شبکهٔ برهم‌کنش پروتئین – پروتئین: در این مرحله، با استفاده از پایگاه داد، STRING، برای ژن‌های به‌دست‌آمده یک شبکهٔ کامل برهم‌کنش پروتئین-پروتئین رسم شد. STRING یک شبکهٔ جهانی جامع است که همهٔ اطلاعات در زمینهٔ برهم‌کنش‌های پروتئینی موجود را گردآوری کرده است. در این مطالعه از STRING 11.5 استفاده گردید(۵). شبکهٔ ساخته‌شده در شکل شمارهٔ ۲ نمایش داده‌شده است.



شکل شمارهٔ ۲. شبکهٔ برهم‌کنش پروتئین-پروتئین. در این تصویر ژن‌ها به رنگ آبی و برهم‌کنش‌های آن‌ها توسط یال‌های خاکستری رسم شده است

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

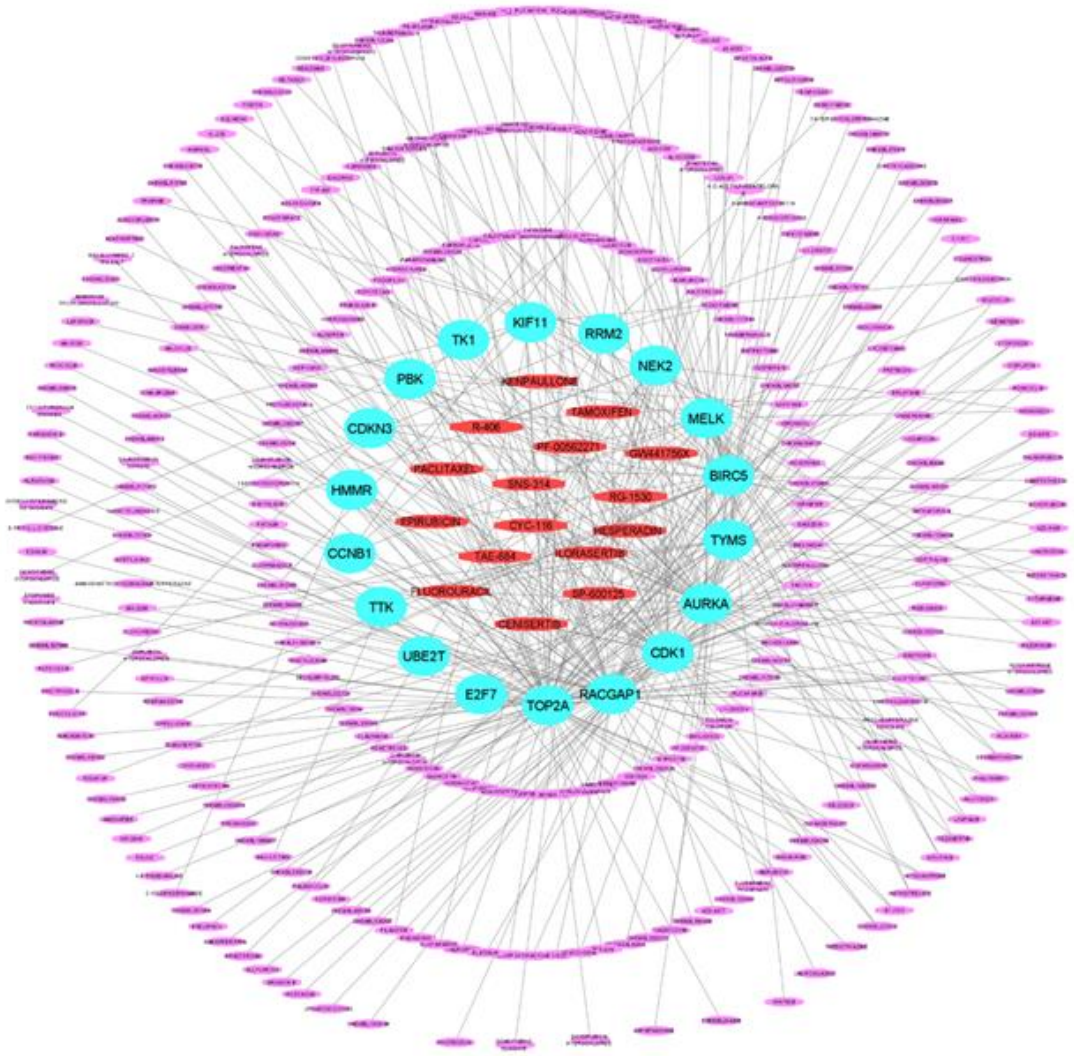
تحلیل و خوشه‌بندی ماژول‌های پروتئینی:
نرم‌افزار Cytoscape یک نرم‌افزار بیوانفورماتیکی برای آنالیزهای شبکه‌های زیستی و خوشه‌بندی شبکه‌ها است؛ همچنین این نرم‌افزار قابلیت ادغام پروفایل بیان ژن و سایر داده‌ها را دارد و افزونه‌های مختلفی برای آن نیز در دسترس است(۶). با توجه به ویژگی این نرم‌افزار، داده‌های شبکهٔ رسم شده در مرحلهٔ پیش وارد این نرم‌افزار شدند و سپس با استفاده از افزونهٔ clusterviz و الگوریتم FAG-EC تحلیل و خوشه‌بندی ژن‌ها انجام گردید و یک ماژول پروتئینی معنادار به‌دست آمد. شکل شمارهٔ ۳ ماژول پروتئینی به‌دست‌آمده را نمایش می‌دهد.



شکل شمارهٔ ۳. ماژول استخراج‌شده توسط نرم‌افزار Cytoscape

رسم شبکهٔ دارو–ژن: در این مرحله برای رسم شبکهٔ دارو–ژن و پیدا کردن اهداف دارویی، از پایگاه دادهٔ DGIdb استفاده شد. برای این منظور، در ابتدا ژن‌های حاصل از خوشه‌بندی وارد پایگاه دادهٔ DGIDB گردید و فهرست داروهایی که این ژن‌ها را هدف قرار می‌دهند، به‌دست آمد. پس از آن، شبکهٔ دارو–ژن با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape بازسازی شد. شکل شمارهٔ ۴ شبکهٔ دارو–ژن به‌دست‌آمده را نمایش می‌دهد. DGIdb یک پایگاه داده برای به تصویر کشیدن برهم‌کنش‌های میان دارو و ژن است که اطلاعات را از نشریات، پایگاه‌های داده و سایر منابع مبتنی بر وب ارائه می دهد. محیط کاربرپسند این پایگاه داده کار را برای جست‌وجو و فیلتر کردن داده‌ها آسان می‌کند (۷). در این مطالعه از DGIdb4.2.0 استفاده‌شده است که نشان‌دهندهٔ یک به‌روزرسانی جدید با به‌روز کردن منابع و اضافه کردن منبع جدید به این پایگاه داده است.

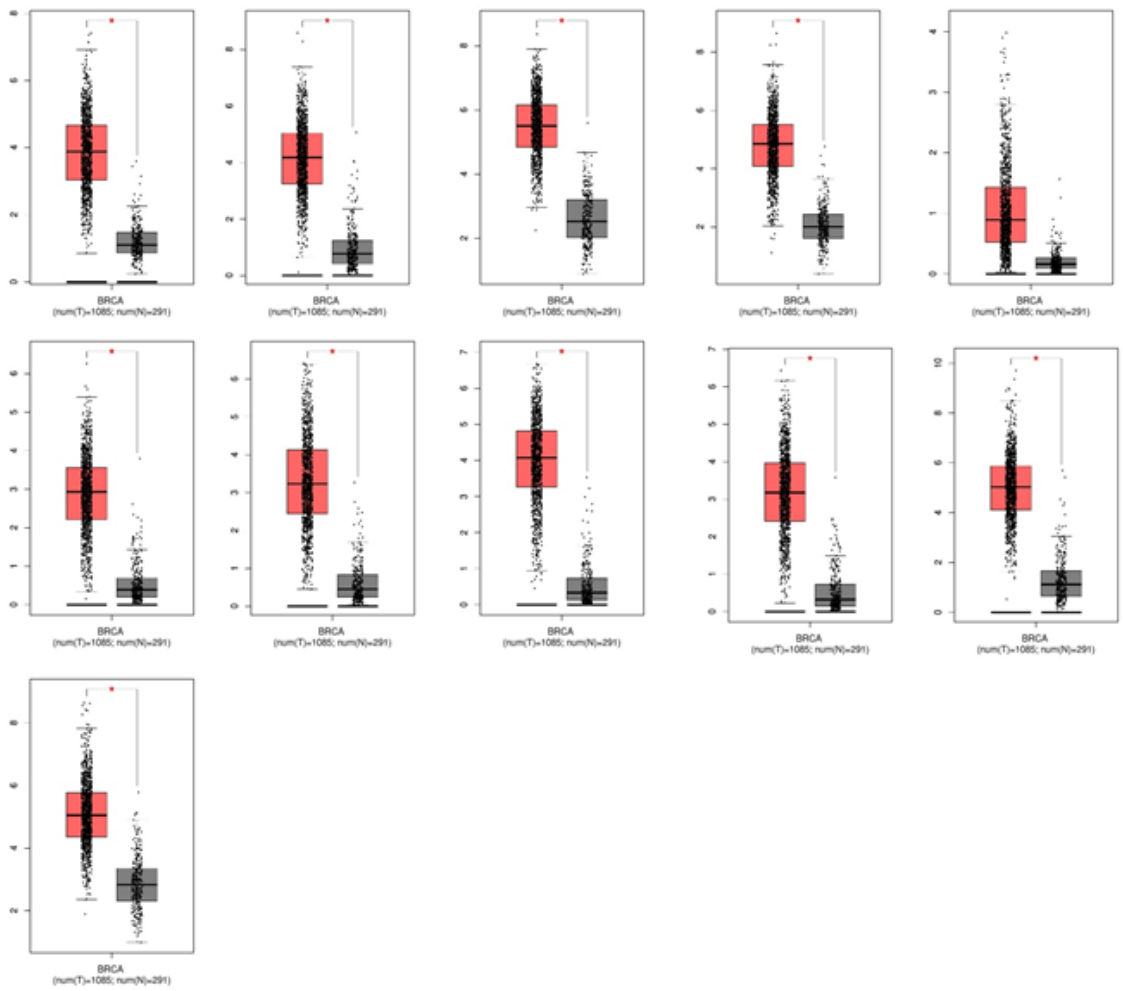
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]



شکل شمارهٔ ٤. شبکهٔ برهم‌کنش دارو-ژن

رسم نمودار جعبه‌ای بیان ژن‌ها: GEPIA یک سرور وب برای تجزیه‌وتحلیل بیان ژن‌ها در ارتباط با انواع سرطان‌هاست که از پایگاه داده‌های GTEx و TCGA داده‌ها را دریافت می‌کند(۷). در این بخش، با استفاده از GEPIA نمودار جعبه‌ای برای ژن‌های حائز اهمیتی رسم شد که جزو اهداف داروها بودند، (شکل شمارهٔ ۵).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]



شکل شمارهٔ ۵. نمودار جعبه‌ای ژن‌های مورد هدف داروها. رنگ قرمز نشان‌دهندهٔ نمونه‌های توموری و رنگ خاکستری نشان‌دهندهٔ نمونه‌های طبیعی است. این داده‌ها از میان ۱۰۸۵ نمونهٔ توموری و ۲۹۱ نمونه طبیعی در پایگاه دادهٔ GEPIA قابل‌استخراج است. ژن‌های بررسی‌شده به‌ترتیب از چپ به راست عبارت‌اند از: AURKA, BIRC5, CCNB1, CDK1, E2F7, HMMR, MELK, NEK2, PBK, TOP2A, TYMS

مطالعات هستی‌شناسی و بررسی غنی‌سازی عملکردی ژن‌ها: در انتها، مطالعات هستی‌شناسی ژنی صورت گرفت که شامل مطالعات ژن‌های دخیل در اجزای سلولی، عملکردهای سلولی و مسیرهای زیستی است و تجزیه‌وتحلیل غنی‌سازی فهرست‌های ژنی توسط پایگاه دادهٔ Genecodis انجام شد. این منبع بیوانفورماتیک شامل وب‌سرویس برای حاشیه‌نویسی عملکردی و تجزیه‌وتحلیل غنی‌سازی فهرست‌های ژنی است و شامل یک پایگاه دادهٔ جامع و مجموعه‌ای از ابزارهای تحلیل عملکردی است که رتبه‌بندی را بر اساس تحلیل‌های آماری انجام می‌دهد.

یافته‌های پژوهش

شناسایی ژن‌های با تغییرات بیان معنادار: از میان ۴۵۱۱۹ ژن موجود در داده‌های اولیهٔ مربوط به بافت سینه در افراد مبتلا به سرطان پستان و افراد طبیعی، با فیلتر کردن داده‌ها، ۵۴۷ ژن به‌دست آمد؛ به عبارتی، بیان این ژن‌ها کاملاً از یکدیگر متمایز است و adj_P.value<0.05 دارند.

استخراج ماژول‌های پروتئینی از شبکهٔ برهم‌کنش پروتئین-پروتئین: شبکهٔ برهم‌کنش پروتئین-پروتئین بر اساس هم‌بیانی ژن‌ها توسط پایگاه داده STRING رسم شد (شکل شمارهٔ ۲)؛ سپس خوشه‌بندی شبکهٔ استخراج‌شده در نرم‌افزار سایتواسکیپ توسط ابزار Clusterviz و الگوریتم FAG-EC صورت گرفت و پس از تحلیل شبکه، یک ماژول معنادار به‌دست آمد و ماژول‌های دیگر به علت معنادار نبودن از نظر شکل و ساختار حذف شدند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

جدول شماره ۱. لیست داروها و ژن‌های هدف آن‌ها

دارو	درجهٔ دارو در شبکهٔ دارو-ژن	ژن‌های مورد هدف
FLUOROURACIL	۵	BIRC5, HMMR, TOP2A, TYMS, AURKA
CENISERTIB	۴	MELK, NEK2, AURKA, CDK1
TAE-684	۴	MELK, NEK2, AURKA, CDK1
SP-600125	۴	MELK, NEK2, PBK, CDK1
EPIRUBICIN	۳	BIRC5, HMMR, TOP2A
PACLITAXEL	۳	TOP2A, AURKA, BRC5
ILORASERTIB	۳	AURKA, MELK, NEK2
CYC-116	۳	NEK2, AURKA, CDK1
HESPERADIN	۳	NEK2, TTK, AURKA
RG-1530	۳	AURKA, CDK1, MELK
SNS-314	۳	MELK, AURKA, CDK1
PF-00562271	۳	CDK1, MELK, AURKA
GW441756X	۳	AURKA, CDK1, NEK2
R-406	۳	NEK2, AURKA, CDK1
KENPAULLONE	۳	CCNB1, CDK1, AURKA

استخراج شبکهٔ برهم‌کنش‌های دارو-ژن: به‌منظور معرفی داروهای جدید بالقوه و استخراج شبکهٔ برهم‌کنش‌های دارو-ژن، برای سرطان پستان از پایگاه دادهٔ DGIDB استفاده شد. این پایگاه داده توانسته است داروهای مرتبط با ژن‌هایی را نشان دهد که در شکل شمارهٔ ۴ و جدول شمارهٔ ۱ قابل‌مشاهده است. گره‌های آبی، بنفش و قرمز به‌ترتیب ژن‌های موجود در خوشه‌بندی، داروهای مرتبط و داروهایی را به نمایش گذاشته‌اند که بیشترین ارتباط با ژن‌ها را دارند. پس از مطالعه و بررسی داروهای پیشنهادشده و ارتباط آن‌ها با ژن‌های هدف، سه داروی RG-1530، R-406 و GW441756x به‌عنوان داروهای کاندید برای درمان سرطان پستان معرفی شدند.

تجزیه‌وتحلیل عملکرد و هستی‌شناسی ژن‌ها: برای بررسی هستی‌شناسی ژن‌ها و بررسی مسیرهای زیستی ژن‌های موجود در ماژول به‌دست‌آمده، از پایگاه دادهٔ Genecodis استفاده گردید. نتایج این تحلیل در جدول شمارهٔ ۲ نمایش داده‌شده است.

جدول شماره ۲. هستی‌شناسی و بررسی مسیرهای زیستی ژن‌های ماژول

عملکرد مولکولی	مسیر زیستی	اجزای سلولی	غنی‌سازی عملکردی ژنی
عملکرد میکروتوبول اتصال ATP اتصال نوکلئوتید اتصال پروتئین کیناز اتصال پروتئین	چرخهٔ سلولی تقسیم سلولی جداسازی کروموزوم سازمان‌دهی دوک‌های میتوزی سایتوکینز	دوک کینه توکور کروموزوم اسکلت سلولی میکروتوبول	چرخهٔ سلولی (میتوز) اتصال کروماتیدهای خواهری میتوز پرومتافاز آنافاز و متافاز میتوزی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، از تحلیل شبکهٔ برهم‌کنش پروتئینی برای شناسایی داروهای مؤثر در سرطان پستان استفاده شد. پس از مطالعه و بررسی داروهای پیشنهادشده و ارتباط آن‌ها با ژن‌های هدف، سه داروی RG-1530، R-406 و GW441756x به‌عنوان داروهای کاندید برای درمان سرطان پستان معرفی گردید.

بر اساس نتایج، داروی RG-1530 در شبکهٔ دارو-ژن تأثیر مؤثری دارد و می‌تواند با سازوکارهایی همچون آپوپتوز، سبب مهار پیشرفت سرطان پستان شود. از این دارو اغلب برای درمان سرطان پستان استفاده می‌شود(۸)؛ همچنین از این دارو برای طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها شامل سرطان کولورکتال، سرطان پوست، سرطان معده، سرطان پانکراس و مواردی از این قبیل استفاده می‌گردد. اپی‌روبیسین نیز یکی از داروهای تجویزشده برای بیماران مبتلا به سرطان پستان است که به‌صورت ادجوانت و همراه با داروهای دیگر در مراحل اولیه و متاستاتیک سرطان استفاده می‌شود(۹). این دارو به‌عنوان داروی شیمی‌درمانی می‌تواند در بهبود مواردی همچون سرطان مثانه، سرطان رودهٔ بزرگ، سرطان ریه، سرطان تخمدان، سرطان پروستات، سرطان معده و موارد مشابه نیز نقش خود را ایفا کند. پاکلیتاکسل یکی دیگر از داروهای استفاده‌شده در درمان سرطان پستان است که در مراحل اولیهٔ بیماری همراه با داروهای دیگر تجویز می گردد(۱۰)؛ همچنین در مرحلهٔ شیمی‌درمانی، طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها نیز این دارو نقش خود را ایفا می‌کنند که عبارت‌اند از: سرطان‌های رحم، سر و گردن، تخمدان، مری، پوست، ریه و غیره. تاموکسیفن یکی دیگر از داروهای تجویزشده در انواع مختلف سرطان پستان است که با قرارگیری روی گیرنده‌های استروژن سبب مسدود کردن این گیرنده‌ها می‌گردد و آثار استروژن روی سلول‌های سرطانی هورمون مثبت را غیرفعال می‌کند(۱۱)؛ همچنین این دارو در درمان مواردی همچون ژنیکوماستی، سرطان تخمدانو بلوغ زودرس استفاده می‌گردد. داروی سنیسرتیب مهارکنندهٔ آئوراکینازها است که فعالیت کینازی را مهار می‌کند و سبب توقف چرخهٔ سلولی، آپوپتوز و القای مهار رشد در انواع رده‌های سلولی سرطان می‌شود. با توجه به شواهد به‌دست‌آمده از مرحلهٔ ۱ کارآزمایی بالینی، سنیسرتیب می تواند در بدخیمی‌های خونی مثل لوسمی مؤثر باشد (۱۲, ۱۳). TAE-684 یکی دیگر از داروهای به‌دست‌آمده در شبکهٔ رسم شده است. با توجه به مطالعات کاتایاما و همکاران، این دارو می‌تواند در سرطان ریه به‌عنوان مهارکنندهٔ لنفوم کیناز آناپلاستیک در برابر مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی فعالیت کند و یک دارو با خواص ضدسرطانی است(۱۴).TAE-684 سبب مهار مولکول‌های مختلف انتقال سیگنال پایین‌دست در سلول‌های سرطانی می‌شود؛ درنتیجه، سبب کاهش بیان ژن‌های چرخهٔ سلولی و ژن‌های تنظیم‌کنندهٔ تکثیر سلولی می‌گردد که درنهایت، به القای آپوپتوز سلولی، توقف چرخهٔ سلولی و مهار تکثیر سلولی منجر می‌شود(۱۵) . در مطالعه‌ای، SP600125 به‌عنوان یک مهارکنندهٔ انتخابی در سلول‌هایی که بدون P-53 عملکردی بودند، شناسایی‌شده است. این ترکیب مثال گروهی از داروهاست که سلول‌های بدون P-53 عملکردی را از بین می‌برد که چرخهٔ سلولی در آن‌ها متوقف‌شده است؛ به همین علت می‌تواند با مطالعات بیشتر برای شیمی‌درمانی گروهی از سرطان‌ها استفاده گردد که سلول‌ها بدون p-53 عملکردی هستند(۱۶)؛ همچنین این ترکیب می‌تواند سبب مهار و یا حذف عامل‌هایی شود که داروهای ضد میتوتیک را در سلول‌های سرطان‌های ضد میتوتیک مهار می‌کنند و سبب افزایش آپوپتوز می‌گردد. SP600125 و داروهای ضد میتوتیک می‌توانند اثر هم‌افزایی داشته باشند(۱۷). در مطالعهٔ کیم و همکاران، SP600125 می تواند سبب کاهش رشد ردهٔ سلول‌های سرطانی سینهٔ مقاوم به دوکسوروبیسین شود (۱۸). داروی ایلوراسرتیب که مهارکنندهٔ آئوراکیناز و برای بیماران مبتلا به سرطان با نقص ژن CDKN2A مناسب است، در حال حاضر در مرحلهٔ کارآزمایی بالینی است(۱۹). CYC-116 یکی دیگر از مهارکننده‌های آئوراکیناز است که سبب مهار تکثیر رده‌های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

سلولی سرطانی انسانی شده و در حال حاضر وارد مرحلهٔ کارآزمایی بالینی گردیده است(۲۰). در مطالعاتی که برای مقاومت دارویی پاکلیتاکسل در سرطان پستان انجام‌گرفته است، نشان داده‌شده است که داروی هسپارادین باعث فسفریله شدن آئوراکیناز B و از میان رفتن مقاومت دارویی به‌صورت هم‌زمان می‌شود. (۲۱) SNS-314 یک مهارکنندهٔ آئوراکیناز است که فعالیت ضد توموری قوی و انعطاف‌پذیری دوز را در داخل بدن نشان می‌دهد. افزایش بیان آئوراکیناز در درصد بالایی از تومورها مثل ملانوم، لوزالمعده، تخمدان، معده، رودهٔ بزرگ و پستان قابل‌مشاهده است (۲۲). طی مطالعهٔ صورت‌گرفته روی رده‌های سلولی سرطان تیروئید آناپلاستیک نشان داده‌شده است که SNS-314 می‌تواند سبب مهار رشد سلولی و تومورزایی رده‌های سلولی شود(۲۳). در مطالعاتی که بر متاستاز سرطان پستان انجام شده، مشخص گردیده است که محور CX3CL1/CX3CR1 با روند متاستاز سرطان پستان به ستون فقرات در ارتباط است و داروی PF-00562271 در ترکیب با بوسوتینیب پتانسیل ضد متاستازی دارد (۴۴). PF-00562271 که یک مهارکنندهٔ چسبندگی کانونی کینازی (FAK)است، در مطالعه‌ای به‌منظور شناسایی دوز توصیه‌شده و ارزیابی ایمنی، فارماکودینامیک و فعالیت توموری در مرحلهٔ ۲ کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش‌شده است که بر اساس این گزارش، PF-00562271 به‌احتمال فراوان مهارکنندهٔ قوی CYP 3A است(۲۴). گزارش‌شده است که Kenpaullone از طریق مهار GSK3β و CDK، برای چندین نوع سرطان مانند سرطان پستان و پروستات پتانسیل درمانی دارد(۲۵). مهارکنندهٔ کینازی R-406 می‌تواند در بدخیمی‌های گلیوبلاستوما سبب اثربخشی روی سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوماهای SYK منفی و مثبت شود(۲۶). در مطالعه‌ای که به‌منظور بررسی آثار R-406 روی ردهٔ سلولی سرطان تخمدان انجام شد، مشخص گردید که R-406 هیچ فعالیت ضدتوموری مستقیمی بر SYKها ندارد، بلکه اثر R-406 ناشی از مدولاسیون گلیکوپروتئین P است(۲۷)؛ همچنین در سرطان پروستات پیشرفته این مهارکنندهٔ کینازی می‌تواند SYK را مهار کند و سبب مهار رشد تهاجمی و انتشار سلول‌ها شود(۲۸). با استفاده از مطالعات بیوانفورماتیکی صورت‌گرفته برای بیماری پیچیدهٔ آلزایمر، داروی gw441756x به‌عنوان یک داروی مؤثر گزارش‌شده است (۲۹)؛ همچنین این دارو می‌تواند سبب مهار فسفریلاسیون خودبه‌خودی در انواع رده‌های سلولی سرطانی شود(۳۰). داروی خوراکی RG-1530 با آثار ضد میتوزی و ضد آنژیوژنزی خود می‌تواند در درمان انواع تومورها مؤثر باشد. این دارو نیز یک مهارکنندهٔ کینازی است(۳۱). در کارهای آتی پیشنهاد می‌شود که تأثیر این داروها در بیماران مبتلا به سرطان پستان در محیط آزمایشگاهی بررسی و تحلیل گردند.

سپاس‌گزاری

از همه افرادی که در اجرای پژوهش حاضر ما را یاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تعارض منافع

هیچ کدام از نویسندگان این پژوهش، افراد یا دستگاه ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

کد اخلاق

: با توجه به اینکه این مطالعه کاملا محاسباتی بوده و هیچ گونه کار آزمایشگاهی انجام نشده، لذا نیاز به کد اخلاق نمی باشد.

حمایت مالی

این مطالعه از هیچ ارگان و سازمانی حمایت مالی دریافت نکرده است.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;682:394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet 2017;389:1134-50. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
3. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Nat Rev Dis Primers 2019;5:66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.
4. Tan TZ, Miow QH, Miki Y, Noda T, Mori S, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transition spectrum quantification and its efficacy in deciphering survival and drug responses of cancer patients. EMBO Mol Med 2014;6:1279-93. doi: 10.15252/emmm.201404208.
5. Jensen LJ, Kuhn M, Stark M, Chaffron S, Creevey C, Muller J, et al. STRING 8--a global view on proteins and their functional interactions in 630 organisms. Nucleic Acids Res 2009;37:D412-6. doi: 10.1093/nar/gkn760.
6. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res 2003;13:2498-504. doi: 10.1101/gr.1239303.
7. Tang Z, Li C, Kang B, Gao G, Li C, Zhang Z. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. Nucleic Acids Res 2017;45:W98-W102. doi: 10.1093/nar/gkx247.
8. Kolinsky K, Tovar C, Zhang YE, Railkar A, Yang H, Carvajal D, et al. Preclinical evaluation of the novel multi-targeted agent R1530. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68:1585-94. doi: 10.1007/s00280-011-1608-x.
9. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. Breast 2012;21:142-9. doi: 10.1016/j.breast.2011.12.012.
10. Das T, Nandy S, Pandey KD, Al-Tawaha AR, Swamy MK, Kumar V, et al. 12 - An update on paclitaxel treatment in breast cancer. Paclitaxel 2022; 287-308. doi: 10.1016/B978-0-323-90951-8.00013-8.
11. Jordan VC. The role of tamoxifen in the treatment and prevention of breast cancer. Curr Probl Cancer 1992;16:129-76. doi: 10.1016/0147-0272(92)90002-6.
12. Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. Expert Opin Investig Drugs 2019;28:977-88. doi: 10.1080/13543784.2019.1676726.
13. Novais P, Silva PMA, Amorim I, Bousbaa H. Second-Generation Antimitotics in Cancer Clinical Trials. Pharmaceutics 2021;13:1011. doi: 10.3390/pharmaceutics13071011.
14. Katayama R, Khan TM, Benes C, Lifshits E, Ebi H, Rivera VM, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:7535-40. doi: 10.1073/pnas.1019559108.
15. Wang J, Wang JQ, Cai CY, Cui Q, Yang Y, Wu ZX, et al. Reversal Effect of ALK Inhibitor NVP-TAE684 on ABCG2-Overexpressing Cancer Cells. Front Oncol 2020;10:228. doi: 10.3389/fonc.2020.00228.
16. Jemaà M, Vitale I, Kepp O, Berardinelli F, Galluzzi L, Senovilla L, et al. Selective killing of p53-deficient cancer cells by SP600125. EMBO Mol Med 2012;4:500-14. doi: 10.1002/emmm.201200228.
17. Kim JH, Chae M, Choi AR, Sik Kim H, Yoon S. SP600125 overcomes antimitotic drug-resistance in cancer cells by increasing apoptosis with independence of P-gp inhibition. Eur J Pharmacol 2014;723:141-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.026.
18. Kim JH, Kim TH, Kang HS, Ro J, Kim HS, Yoon S. SP600125, an inhibitor of Jnk pathway, reduces viability of relatively resistant cancer cells to doxorubicin. Biochem Biophys Res Commun 2009;387:450-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.07.036.
19. Aftab A, Shahzad S, Hussain HMJ, Khan R, Irum S, Tabassum S. CDKN2A/P16INK4A variants association with breast cancer and them in-silico analysis. Breast Cancer 2019;26:11-28. doi: 10.1007/s12282-018-0894-0.
20. Ma YZ, Tang ZB, Sang CY, Qi ZY, Hui L, Chen SW. Synthesis and biological evaluation of nitroxide labeled pyrimidines as Aurora kinase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 2019;29:694-99. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.01.034.
21. Liu M, Li Y, Zhang C, Zhang Q. Role of aurora kinase B in regulating resistance to paclitaxel in breast cancer cells. Hum Cell 2022;35:678-93. doi: 10.1007/s13577-022-00675-8.
22. Arbitrario JP, Belmont BJ, Evanchik MJ, Flanagan WM, Fucini RV, Hansen SK, et al. SNS-314, a pan-Aurora kinase inhibitor, shows potent anti-tumor activity and dosing flexibility in vivo. Cancer Chemother Pharmacol 2010;65:707-17. doi: 10.1007/s00280-009-1076-8.
23. Baldini E, Tuccilli C, Prinzi N, Sorrenti S, Antonelli A, Gnessi L, et al. Effects of

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

selective inhibitors of Aurora kinases on anaplastic thyroid carcinoma cell lines. Endocrine-Related Cancer 2014;21:797-811.doi: 10.1530/ERC-14-0299.
24. Infante JR, Camidge DR, Mileshkin LR, Chen EX, Hicks RJ, Rischin D, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic phase I dose-escalation trial of PF-00562271, an inhibitor of focal adhesion kinase, in advanced solid tumors. J Clin Oncol 2012;30:1527-33. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9346.
25. Kitabayashi T, Dong Y, Furuta T, Sabit H, Jiapaer S, Zhang J, et al. Identification of GSK3β inhibitor kenpaullone as a temozolomide enhancer against glioblastoma. Sci Rep 2019;9:10049. doi: 10.1038/s41598-019-46454-8.
26. Sun S, Xue D, Chen Z, Ou-Yang Y, Zhang J, Mai J, et al. R406 elicits anti-Warburg effect via Syk-dependent and -independent mechanisms to trigger apoptosis in glioma stem cells. Cell Death Dis 2019;10:358. doi: 10.1038/s41419-019-1587-0.
27. Duran GE, Sikic BI. The Syk inhibitor R406 is a modulator of P-glycoprotein (ABCB1)-mediated multidrug resistance. PLoS One 2019;14:e0210879. doi: 10.1371/journal.pone.0210879.
28. Ghotra VP, He S, van der Horst G, Nijhoff S, de Bont H, Lekkerkerker A, et al. SYK is a candidate kinase target for the treatment of advanced prostate cancer. Cancer Res 2015;75:230-40. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0629.
29. Lage-Rupprecht V, Schultz B, Dick J, Namysl M, Zaliani A, Gebel S, et al. A hybrid approach unveils drug repurposing candidates targeting an Alzheimer pathophysiology mechanism. Patterns 2022;3:100433. doi: 10.1016/j.patter.2021.100433.
30. Elkins JM, Fedele V, Szklarz M, Abdul Azeez KR, Salah E, Mikolajczyk J, et al. Comprehensive characterization of the Published Kinase Inhibitor Set. Nat Biotechnol 2016;34:95-103. doi: 10.1038/nbt.3374.
31. Liu JJ, Higgins B, Ju G, Kolinsky K, Luk KC, Packman K, et al. Discovery of a highly potent, orally active mitosis/angiogenesis inhibitor r1530 for the treatment of solid tumors. ACS Med Chem Lett 2013;4:259-63. doi: 10.1021/ml300351e.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]