

Drug repurposing for breast cancer treatment using bioinformatics approach

Habib MotieGhader^{1*} 

¹Dept 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

ABSTRACT

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.

هدف گذاری مجدد داروها برای درمان سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیوانفورماتیکی

 حبیب مطیع قادر*^۱
^۱ گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

چکیده

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:

اعظم طاهری

گروه پرستاری، دانشکده

پرستاری و مامایی، دانشگاه

علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

Email:

habib_moti@iaut.ac.ir

مقدمه: سرطان پستان که یکی از شایع ترین سرطان‌ها با مرگ و میر بالا در زنان است، همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است و هم‌روزه دانشمندان در تلاش هستند تا سازوکارها، ژن‌ها و داروهای مرتبط با این بیماری را شناسایی کنند. امروزه از روش‌های بیوانفورماتیکی برای شناسایی و هدف گذاری مجدد داروها به منظور 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 استفاده شده است. بدین منظور، از شبکه برهم کنش پروتئینی و شبکه دارو-ژن استفاده گردیده است. داده‌های این مطالعه از پایگاه داده GEO با کد دسترسی GSE54002 گردآوری شده است. برای مجموعه داده انتخاب شده، 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 شبکه برهم کنش پروتئین-پروتئین با استفاده از پایگاه داده STRING بازسازی گردید و یک ماژول ژنی معنادار از شبکه به دست آمد. پس از آن، مطالعات هستی شناسی ژن-ها به همراه مسیرهای زیستی مرتبط مطالعه شدند. در ادامه، شبکه 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 نرم افزار Cytoscape و پایگاه داده‌های STRING و OncoDB استفاده گردید.

یافته‌های پژوهش: پس از تحلیل شبکه برهم کنش پروتئین-پروتئین و شبکه 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: R-406، RG-1530 و GW441756x.

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

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، بیوانفورماتیک، شبکه دارو-ژن، شبکه برهم کنش پروتئینی

استناد: مطیع قادر حبیب. هدف گذاری مجدد داروها برای درمان سرطان پستان با استفاده از رویکرد بیوانفورماتیکی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام،

مرداد ۱۴۰۳؛ ۳۲(۳): ۱۱۱-۱۲۲.



سرطان پستان شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع سرطان است. این بیماری عامل اصلی مرگ‌ومیر در میان زنان در کشورهای در حال توسعه 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 قابل درمان هستند (۲)؛ بنابراین، تشخیص این بیماری در مرحله اولیه می‌تواند بسیار مهم باشد (۲، ۳). سرطان سینه یک بیماری ناهمگن با انواع مولکولی مختلف از قبیل normal-like، ERBB2، luminal B، luminal A و basal-like است (۳). روش‌های مختلفی برای تشخیص زودهنگام این بیماری وجود دارد. از جمله 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 از جمله موارد مهم در این مطالعات است. در این باره 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 شبکه برهم‌کنش پروتئینی، شبکه هم‌بیان ژنی، شبکه تنظیم بیان ژنی و... می‌تواند 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 انجام شده 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 کرده‌اند.

در این مطالعه از روش بیوانفورماتیکی و تحلیل شبکه برهم‌کنش پروتئینی برای توسعه یا شناسایی اهداف جدید داروها استفاده شده 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 شبکه برهم‌کنش پروتئینی برای ژن‌های به‌دست آمده با استفاده از پایگاه داده STRING بازسازی گردید. پس از بازسازی شبکه 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 شبکه دارو-ژن با استفاده از اطلاعات پایگاه داده‌های دارویی بازسازی گردید. هدف از بازسازی شبکه 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 شبکه‌های زیستی، عملیات هستی‌شناسی ژن‌ها و تحلیل مسیرهای زیستی انجام و نتایج آن گزارش گردید. جزئیات مراحل انجام کار این تحقیق در شکل شماره ۱ نمایش داده شده است.



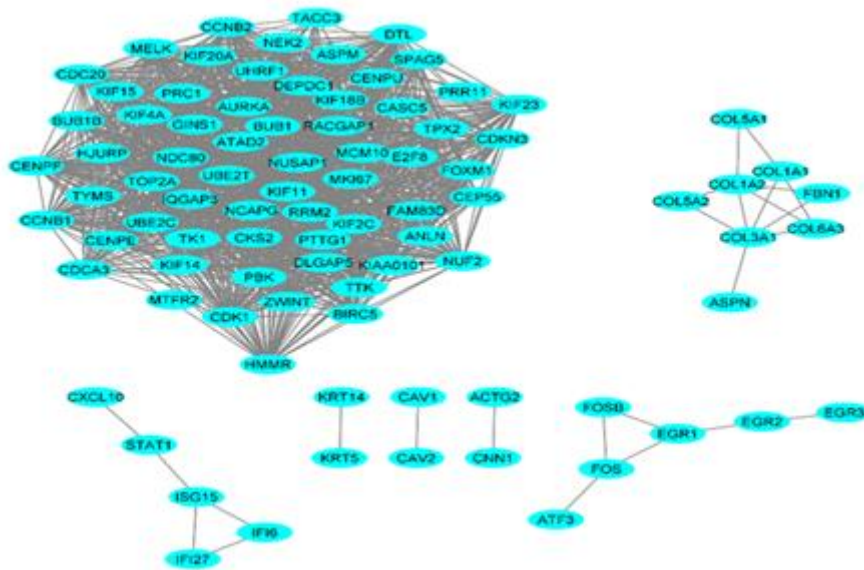
شکل شماره ۱. فلوجارت انجام مراحل تحقیق

رسم شبکه برهم کنش پروتئین - پروتئین: در

این مرحله، با استفاده از پایگاه داد، STRING، برای ژنهای به دست آمده یک شبکه کامل برهم کنش پروتئین-پروتئین رسم شد. STRING یک شبکه جهانی جامع است که همه اطلاعات در زمینه برهم کنشهای پروتئینی موجود را گردآوری کرده است. در این مطالعه از STRING 11.5 استفاده گردید(۵). شبکه ساخته شده در شکل شماره ۲ نمایش داده شده است.

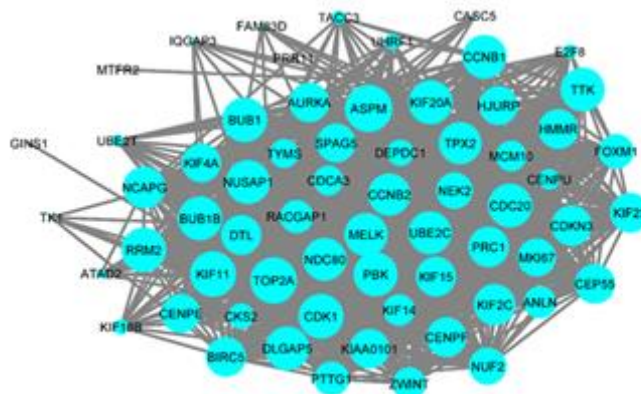
استخراج داده‌ها: برای به دست آوردن پروفایل بیان ژن

در بیماران مبتلا به سرطان پستان، از پایگاه داده GEO با کد دسترسی GSE54002 استفاده شد. داده‌های استخراج شده مربوط به بافت پستانی سالم و توموری است(۴)؛ سپس ژنهایی که تغییرات معناداری میان دو گروه سالم و بیمار دارند، به عنوان ژنهای اولیه انتخاب گردیدند. ژنهای انتخاب شده $adj_P.value < 0.05$ و $FC < -2$ و $Log <$



شکل شماره ۲. شبکه برهم کنش پروتئین-پروتئین. در این تصویر ژنها به رنگ آبی و برهم کنشهای آنها توسط یالهای خاکستری رسم شده است

است (۶). با توجه به ویژگی این نرم‌افزار، داده‌های شبکه رسم شده در مرحله پیش وارد این نرم‌افزار شدند و سپس با استفاده از افزونه clusterviz و الگوریتم FAG-EC تحلیل و خوشه‌بندی ژن‌ها انجام گردید و یک ماژول پروتئینی معنادار به دست آمد. شکل شماره ۳ ماژول پروتئینی به دست آمده را نمایش می‌دهد.



شکل شماره ۳. ماژول استخراج شده توسط نرم‌افزار Cytoscape

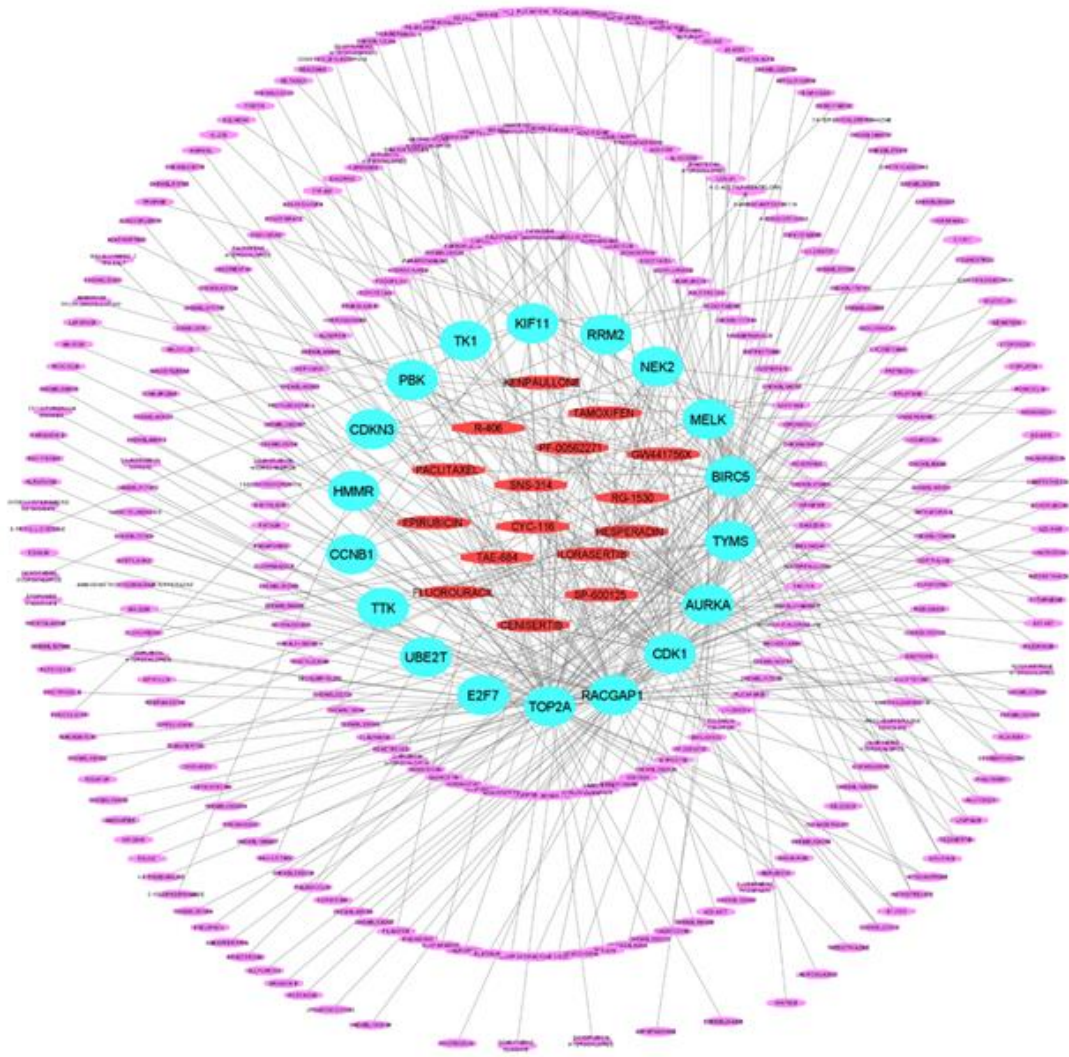
کشیدن برهم کنش‌های میان دارو و ژن است که اطلاعات را از نشریات، پایگاه‌های داده و سایر منابع مبتنی بر وب ارائه می‌دهد. محیط کاربرپسند این پایگاه داده کار را برای جست‌وجو و فیلتر کردن داده‌ها آسان می‌کند (۷). در این مطالعه از DGIDb4.2.0 استفاده شده است که نشان‌دهنده یک به‌روزرسانی جدید با به‌روز کردن منابع و اضافه کردن منبع جدید به این پایگاه داده است.

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

رسم شبکه دارو-ژن: در این مرحله برای رسم شبکه

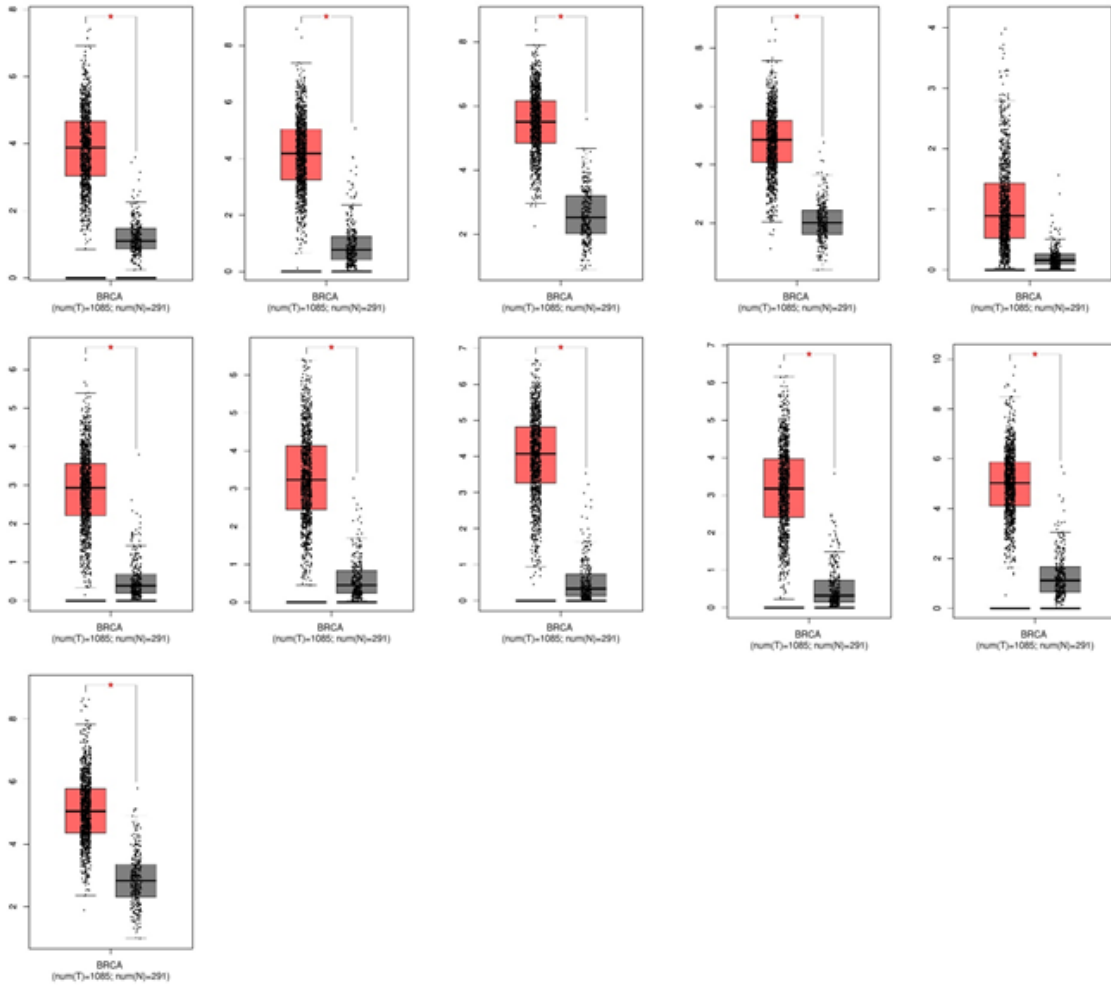
دارو-ژن و پیدا کردن اهداف دارویی، از پایگاه داده DGIDb استفاده شد. برای این منظور، در ابتدا ژن‌های حاصل از خوشه‌بندی وارد پایگاه داده DGIDb گردید و فهرست داروهایی که این ژن‌ها را هدف قرار می‌دهند، به دست آمد. پس از آن، شبکه دارو-ژن با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape بازسازی شد. شکل شماره ۴ شبکه دارو-ژن به دست آمده را نمایش می‌دهد. DGIDb یک پایگاه داده برای به تصویر



شکل شماره ۴. شبکه برهم کنش دارو-ژن

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 شماره ۵).

رسم نمودار جعبه‌ای بیان ژن‌ها: GEPIA یک سرور وب برای تجزیه و تحلیل بیان ژن‌ها در ارتباط با انواع سرطان‌هاست که از پایگاه داده‌های GTEx و TCGA داده‌ها



شکل شماره ۵. نمودار جعبه‌ای ژن‌های مورد هدف داروها، رنگ قرمز نشان‌دهنده نمونه‌های توموری و رنگ خاکستری نشان‌دهنده نمونه‌های طبیعی است. این داده‌ها از میان ۱۰۸۵ نمونه توموری و ۲۹۱ نمونه طبیعی در پایگاه داده GEPIA قابل استخراج است. ژن‌های بررسی شده به ترتیب از چپ به راست عبارت‌اند از: AURKA, BIRC5, CCNB1, CDK1, E2F7, HMMR, MELK, NEK2, PBK, TOP2A, TYMS.

۴۵۱۱۹ ژن موجود در داده‌های اولیه مربوط به بافت سینه در افراد مبتلا به سرطان پستان و افراد طبیعی، با فیلتر کردن داده‌ها، ۵۴۷ ژن به دست آمد؛ به عبارتی، بیان این ژن‌ها کاملاً از یکدیگر متمایز است و $adj_P.value < 0.05$ دارند.

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

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 تجزیه و تحلیل غنی‌سازی فهرست‌های ژنی توسط پایگاه داده Genecodis انجام شد. این منبع بیوانفورماتیک شامل وب‌سرویس برای حاشیه‌نویسی عملکردی و تجزیه و تحلیل غنی‌سازی فهرست‌های ژنی است و شامل یک پایگاه داده 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

جدول شماره ۱. لیست داروها و ژن‌های هدف آنها

دارو	درجه دارو در شبکه 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

ژن‌های هدف، سه داروی RG-1530، R-406 و GW441756X به‌عنوان داروهای کاندید برای درمان سرطان پستان معرفی شدند.

تجزیه و تحلیل عملکرد و هستی‌شناسی ژن‌ها: برای بررسی هستی‌شناسی ژن‌ها و بررسی مسیرهای زیستی ژن‌های موجود در ماژول به‌دست آمده، از پایگاه داده Genecodis استفاده گردید. نتایج این تحلیل در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است.

استخراج شبکه برهم‌کنش‌های دارو-ژن: به‌منظور معرفی داروهای جدید بالقوه و استخراج شبکه برهم‌کنش‌های دارو-ژن، برای سرطان پستان از پایگاه داده DGIDB استفاده شد. این پایگاه داده توانسته است داروهای مرتبط با ژن‌هایی را نشان دهد که در شکل شماره ۴ و جدول شماره ۱ قابل مشاهده است. گره‌های آبی، بنفش و قرمز به ترتیب ژن‌های موجود در خوشه‌بندی، داروهای مرتبط و داروهای را به نمایش گذاشته‌اند که بیشترین ارتباط با ژن‌ها را دارند. پس از مطالعه و بررسی داروهای پیشنهاد شده و ارتباط آن‌ها با

جدول شماره ۲. هستی‌شناسی و بررسی مسیرهای زیستی ژن‌های ماژول

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

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، از تحلیل شبکه برهم کنش 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 شبکه 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. اپی‌رویسین نیز یکی از داروهای تجویز شده 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 روده بزرگ، سرطان ریه، سرطان تخمدان، سرطان پروستات، سرطان معده و موارد مشابه نیز نقش خود را ایفا کند. پاکلیتاکسل یکی دیگر از داروهای استفاده شده در درمان سرطان پستان است که در مراحل اولیه بیماری همراه با داروهای دیگر تجویز می‌گردد (۱۰)؛ همچنین در مرحله 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 تجویز شده 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 سنسرتیب مهارکننده

آنوراکینازها است که فعالیت کینازی را مهار می‌کند و سبب توقف چرخه سلولی، آپوپتوز و القای مهار رشد در انواع رده‌های سلولی سرطان می‌شود. با توجه به شواهد به‌دست آمده از مرحله ۱ کارآزمایی بالینی، سنسرتیب می‌تواند در بدخیمی‌های خونی مثل لوسمی مؤثر باشد (۱۲، ۱۳). TAE-684 یکی دیگر از داروهای به‌دست آمده در شبکه رسم شده است. با توجه به مطالعات کاتایاما و همکاران، این دارو می‌تواند در سرطان ریه به‌عنوان مهارکننده لئوم 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 پایین دست در سلول‌های سرطانی می‌شود؛ در نتیجه، سبب کاهش بیان ژن‌های چرخه سلولی و ژن‌های تنظیم کننده تکثیر سلولی می‌گردد که در نهایت، به القای آپوپتوز سلولی، توقف چرخه سلولی و مهار تکثیر سلولی منجر می‌شود (۱۵). در مطالعه‌ای، SP600125 به‌عنوان یک مهارکننده انتخابی در سلول‌هایی که بدون P-53 عملکردی بودند، شناسایی شده است. این ترکیب مثال گروهی از داروهاست که سلول‌های بدون P-53 عملکردی را از بین می‌برد که چرخه سلولی در آن‌ها متوقف شده 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 سرطانی ضد میتوتیک مهار می‌کنند و سبب افزایش آپوپتوز می‌گردد. SP600125 و داروهای ضد میتوتیک می‌توانند اثر هم‌افزایی داشته باشند (۱۷). در مطالعه کیم و همکاران، SP600125 می‌تواند سبب کاهش رشد رده سلول‌های سرطانی سینه مقاوم به دوکسوروبیسین شود (۱۸). داروی ایلوراسرتیب که مهارکننده آنوراکیناز و برای بیماران مبتلا به سرطان با نقص ژن CDKN2A مناسب است، در حال حاضر در مرحله کارآزمایی بالینی است (۱۹). CYC-116 یکی دیگر از مهارکننده‌های آنوراکیناز است که سبب مهار تکثیر رده‌های

سلولی سرطانی انسانی شده و در حال حاضر وارد مرحله کارآزمایی بالینی گردیده است (۲۰). در مطالعاتی که برای مقاومت دارویی پاکلیتاکسل در سرطان پستان انجام گرفته است، نشان داده شده است که داروی هسپارادین باعث فسفریله شدن آئوراکیناز B و از میان رفتن مقاومت دارویی به صورت هم‌زمان می‌شود. (۲۱) SNS-314 یک مهارکننده 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، روده بزرگ و پستان قابل مشاهده است (۲۲). طی مطالعه صورت گرفته روی رده‌های سلولی سرطان تیروئید آنابلاستیک نشان داده شده 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 مهارکننده چسبندگی کانونی کینازی (FAK) است، در مطالعه‌ای به منظور شناسایی دوز توصیه‌شده و ارزیابی ایمنی، فارماکودینامیک و فعالیت توموری در مرحله ۲ کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش شده است که بر اساس این گزارش، PF-00562271 به احتمال فراوان مهارکننده قوی CYP 3A است (۲۴). گزارش شده است که Kenpauillone از طریق مهار GSK3 β و CDK، برای چندین نوع سرطان مانند سرطان پستان و پروستات پتانسیل درمانی دارد (۲۵). مهارکننده کینازی R-406 می‌تواند در بدخیمی‌های گلیوبلاستوما سبب اثربخشی روی سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوماهای SYK منفی و مثبت شود (۲۶). در مطالعه‌ای که به منظور بررسی آثار R-406 روی رده سلولی سرطان تخمدان انجام شد، مشخص گردید که R-406 هیچ فعالیت ضد توموری مستقیمی بر SYKها ندارد، بلکه اثر R-406 ناشی از مدولاسیون گلیکوپروتئین P است (۲۷)؛ همچنین در سرطان پروستات پیشرفته این مهارکننده کینازی می‌تواند SYK را مهار کند و

سبب مهار رشد تهاجمی و انتشار سلول‌ها شود (۲۸). با استفاده از مطالعات بیوانفورماتیکی صورت گرفته برای بیماری پیچیده آلزایمر، داروی gw441756x به عنوان یک داروی مؤثر گزارش شده 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 مهارکننده 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 دستگاه‌ها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

کد اخلاق

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

حمایت مالی

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

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, Gnassi L, et al. Effects of

- 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, Mileskin 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 GSK3 β inhibitor kenpallone 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.