



# باز کاربرد داروهای غیر سرطانی در درمان سرطان

الهه آقازاده<sup>۱</sup>، دکتر محسن رضایی<sup>۱</sup>

گروه سم‌شناسی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

## ۱- مقدمه

سرطان یکی از مهمترین عوامل مرگ‌ومیر در سراسر جهان می‌باشد (۱،۲). اگرچه در حال حاضر، روش‌های مختلف درمانی همچون شیمی درمانی، پرتودرمانی و جراحی برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند، مقاومت به درمان‌های حاضر دانشمندان را بر آن داشته است تا با کشف روش‌های نوین به درمان این بیماری صعب‌العلاج بپردازند. بنابراین، با ساخت داروهای جدید و ارتقای دانش پایه‌ای در زمینه سرطان در انسان

می‌توان به کاهش شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از آن کمک به سزایی نمود (۲،۳). با این حال، ورود داروهای جدید به مراحل بالینی بسیار کندتر از حد انتظار پیش می‌رود (۲). توسعه و معرفی یک دارو به‌طور میانگین به ۱۳ سال زمان نیاز دارد. علاوه بر طراحی و تولید دارو، آزمایش‌هایی برای بررسی سمیت، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو در مطالعات سلولی و حیوانی نیز ضروری می‌باشد. با این وجود، از هر ۵ تا ۱۰ هزار کاندید دارویی با قابلیت ضدسرطانی فقط یک مورد می‌تواند

برخلاف رویکرد سنتی که در آن از یک روش درمانی برای همه افراد استفاده می‌شد، در پزشکی دقیق از ویژگی‌های منحصربه‌فرد فنوتیپی و ژنوتیپی افراد برای پیش‌بینی، تشخیص و درمان بیماری‌ها استفاده می‌شود. این رویکرد در درمان سرطان نیز سبب شد که با در نظر گرفتن ویژگی‌های اختصاصی و فردی شخص بیمار مبتلا به سرطان مانند پروفایل ژنتیکی، رژیم‌های درمانی مختص هر فرد را تجویز نمایند و به همین علت بیمارانی که در یک تریال بالینی مورد مطالعه قرار می‌گیرند، باید قبل از ورود به مطالعه از نظر مارکرهای زیستی که توسط داروی ضدسرطان مورد هدف قرار خواهند گرفت، بررسی شوند و به همین دلیل است که داروهای ضدسرطان در برخی بیمارانی مبتلا به سرطان می‌تواند اثرات مفید و در برخی دیگر بی‌تاثیر باشند. در این فرآیند عمدتاً روی فعالیت ضدسرطانی داروهای تمرکز می‌گردد که در ابتدا به‌عنوان داروهای ضدسرطان شناخته نمی‌شوند ولی با شناخت مسیرهای سیگنالینگ مربوط، کارکردهای سودمند و فزاینده‌ای برای این داروها کشف شده است. در این میان، داروهایی که سیگنال‌های تکثیری، مقاومت در برابر مرگ سلولی، تنظیم انرژی سلولی و جلوگیری از تخریب سیستم ایمنی را هدف قرار می‌دهند، احتمالاً در منوتراپی مؤثرتر باشند، از طرف دیگر، داروهایی که با ویژگی‌های مهارتی در فرآیندهای رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز و ناپایداری ژنوم و جهش،

مورد تایید FDA<sup>۱</sup> قرار گیرد و تنها ۵ درصد از داروهای درمانی در زمینه سرطان که وارد فاز ۱ مطالعات بالینی شده‌اند، می‌توانند تصویب FDA را بگیرند (۲). زمان طولانی و هزینه‌های بالا برای معرفی داروهای جدید، باعث کاهش نتیجه درمانی با استفاده از داروهای در دسترس شده و همین امر موجب افزایش مرگ‌ومیر در بیماران بدحال گردیده است (۴،۵). در این شرایط، استفاده از رویکردهایی که مدت زمان دستیابی به روش‌های درمانی جدید را کوتاه‌تر کنند، به جلوگیری از شیوع سرطان و مرگ‌ومیر ناشی از آن کمک به‌سزایی خواهند نمود. امروزه باز کاربرد داروها (Drug Repurposing) که استفاده جدید داروهای مصوب و یا داروهای تحقیقاتی در یک زمینه درمانی، خارج از کاربرد اصلی این داروها می‌باشد، به‌عنوان یک راهبرد، به ویژه در زمینه داروهای ضدسرطان، بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۶-۸). مزیت اصلی این رویکرد این است که پروفایل سمیت، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو، پیش از این در مطالعات بالینی بررسی شده است. بنابراین، داروهای مذکور می‌توانند به سرعت وارد فاز دوم و سوم مطالعات بالینی شوند و به این ترتیب هزینه‌های شناسایی و معرفی داروی کاندید برای بازکاربرد آن به شدت کاهش می‌یابد (۱). با این حال، ناهمگونی فراوان در بیماری‌های نئوپلاستیک مانعی بر سر راه این راهبرد ایجاد کرده است (۲،۹،۱۰).

می‌دهند، دارای مزایای بیشتری هستند، زیرا می‌توانند چند مسیر را از نظر دارویی مورد هدف قرار دهند، در نتیجه، تا حدی از ایجاد مقاومت دارویی نیز جلوگیری می‌کنند (۲،۱۷). در این نوشتار به بررسی چند داروی غیرسرطانی که شاخص‌های سرطان را مورد هدف قرار می‌دهند و در تک درمانی و درمان ترکیبی کاندید درمان سرطان هستند، پرداخته شده است.

### ۳- داروهای مناسب برای تک درمانی

در این زمینه بسیاری از داروهای غیرسرطانی به روش مهار تکثیر و نیز القای مرگ سلولی عمل کرده و می‌توانند از این طریق در درمان سرطان بازکاربرد داشته باشند. آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی فراوان و نیز کارآزمایی‌های بالینی این اثر را نشان داده است. به برخی از این داروها در زیر اشاره می‌شود:

#### ۳-۱- داروهایی که با مهار سیگنال تکثیری، اثر خود را اعمال می‌کنند:

یک ویژگی اساسی سلول‌های سرطانی توانایی آن‌ها در تکثیر مداوم است. داروهایی که با هدف‌گیری مولکولی (مانند مهارکننده‌های گیرنده تیروزینی) اثر خود را می‌گذارند، در درمان سرطان نتایج مطلوبی داشته‌اند اما هم‌چنان داروهایی که بتوانند این مسیرها را هدف قرار دهند و با رویکرد بازکاربرد مورد شناسایی قرار بگیرند، اندک

اثرات خود را اعمال می‌کنند، احتمالاً برای درمان ترکیبی داروها مناسب‌تر هستند (۲،۱۱). امید است این نوشتار کمک نماید تا درک بهتری از بازکاربرد داروها بر اساس شاخص‌های مربوط به سرطان‌ها به بار آورد و دیدگاه مناسب‌تری را در درمان این بیماری فراهم نماید.

### ۲- داروهای غیرسرطانی و بازکاربرد آن‌ها

امروزه درمان بیماری‌ها به صورت شخصی‌سازی شده (Personalized Medicine) بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این دیدگاه، به جای استفاده از داروهایی که به صورت عمومی و غیراختصاصی عمل می‌کنند، از داروهایی استفاده می‌شود که مارکرهای زیستی خاصی را مورد هدف قرار می‌دهند و درمان سرطان نیز با این رویکرد نوین مورد توجه و اقبال قرار گرفته است (۲،۱۲،۱۳). از آنجایی که ارزیابی‌های برون‌تنی اغلب به‌طور دقیق وضعیت درون‌تنی واقعی را نشان نمی‌دهند. بنابراین، داروهایی که علاوه بر مطالعات برون‌تنی، اثرات مفیدی را بر اساس هدف قرار دادن شاخص‌های خاص سرطان از خود نشان داده‌اند، پتانسیل بیشتری برای بازکاربرد خواهند داشت (۲،۱۴،۱۵). سرطان‌ها عمدتاً توسط تنها یک مسیر پیام‌دهی تنظیم نمی‌شوند و هم‌زمان چند مسیر پیام‌دهی در ایجاد و توسعه و تهاجم آن نقش ایفا می‌کنند (۲،۱۶). از این رو، داروهایی که چند مارکر زیستی را مورد هدف قرار

### ۳-۱-۱-۱-۳-۱-۱-۳-۱-۱-۳-۱-۱-۳-۱-۱-۳-۱-۱-۳-۱-۱-۳-۱-۱-۳

راپامایسین با اتصال به mTOR به‌طور آلوسترینیک mTORC1 را مهار می‌کند (۲). این دارو در سال ۱۹۹۹ به‌عنوان یک سرکوب کننده ایمنی برای جلوگیری از رد پیوند کلیه به دلیل سرکوب موثر تکثیر سلول‌های T با واسطه IL-2 تایید شد. با این حال، در سال‌های بعد به دلیل درک بهتر از نقش mTOR و شبکه‌های سیگنالیینگ مرتبط در سرطان، این دارو با خاصیت ضدسرطانی مورد استفاده قرار گرفت (۲).

mTOR یک سرین/ترونتین کینازی است که هم رشد سلولی و هم پیشرفت چرخه سلولی را از طریق مسیر فسفاتیدیل ۳ کیناز/پروتئین کیناز B یا (PI3K/Akt) تنظیم می‌نماید. راپامایسین به‌عنوان یک عامل تضعیف کننده سیستم ایمنی و ضدتکثیر، از طریق هدف قرار دادن mTOR، سیگنال‌های لازم برای پیشرفت چرخه سلولی، رشد سلولی، تکثیر سلولی و رگ‌سازی را مهار می‌نماید. راپامایسین به‌صورت تک درمانی در درمان لوسمی‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفت ولی به واسطه فعال کردن مسیرهای PI3K-AKT و از طرفی، پروتئین‌های پایین دستی mTOR مانند 4EBP1 باعث تکثیر سلول‌های سرطانی در مصرف طولانی‌مدت می‌شد. از این رو، به جای تک درمانی در درمان‌های ترکیبی اثرات مفیدتری از آن در سرطان‌های سینه و پروستات دیده شد (۲). از سوی دیگر، پروتئین‌های پایین دست mTOR مانند EBP1،

هستند (۱۸،۱۹). سلول‌های سرطانی هم‌چنین ممکن است مسیرهایی را که برای حفظ سیگنال تکثیری، نیاز به القای گیرنده-لیگاند دارند، دور بزنند ولی با این حال، به سه مسیر سیگنال‌دهی مهم که شامل PI3K/AKT، mTOR و MAPK/ERK هستند، به شدت وابسته می‌باشند (۲۰،۲۱). مسیر سیگنال‌دهی phosphatidylinositol 3kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) شامل چند پروتئین تنظیمی هستند که با فعال کردن پروتئین‌های پایین دستی نقش مهمی در چرخه سلولی و تکثیر سلولی دارند و در سرطان افزایش بیان ژن‌های این مسیر مشاهده می‌شود. Mammalian target of rapamycin (mTOR) نیز مسیر دیگر سیگنال‌دهی می‌باشد که در ارتباط با تکثیر سلولی و انواع مرگ برنامه‌ریزی شده سلول هستند و در ادامه، به این موضوع پرداخته خواهد شد. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK)/ the mitogen-activated protein kinase (MAPK) در واقع، آشناری سیگنال‌دهی هستند که در تنظیم فرآیندهای اصلی سلول مانند تکثیر و تمایز سلولی نقش دارند. ERK جزئی از خانواده MAPK است که سیگنال‌های خارجی را به هدف‌های داخل سلولی منتقل می‌کند (۲۱). تعداد روزافزونی از داروهای غیرسرطانی برای درمان سرطان با مهار موثر این مسیرها با رویکرد "بازکاربرد" مورد بررسی قرار گرفته است که در ادامه به آن پرداخته می‌شود.

### ۳-۱-۳- ایندومتاسین

ایندومتاسین یک داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی ( $NSAID^2$ ) است و به علت اثرات ضددردی که دارد در بیماری‌های روماتیسمی استفاده می‌شود (۲،۲۳). مطالعات زیادی نشان داده‌اند که استفاده طولانی‌مدت از داروهای NSAID باعث کاهش خطر ایجاد سرطان می‌شود (۲). گزارش‌های زیادی نشان داده‌اند که اثرات ضدسرطانی ایندومتاسین در طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها با واسطه مهار رگ‌زایی وابسته به سیکلواکسیژنازها از جمله COX 1 با اختصاصیت بیشتر و COX 2 با اختصاصیت کمتر دیده شده و از این طریق، اثر ضدسرطانی خود را اعمال می‌کند. به علاوه، ایندومتاسین باعث کاهش مهاجرت و حمله سلول‌های سرطانی در اثر تداخل با پیام‌دهی مرتبط با کلسیم می‌شود و در این راستا، در درمان سرطان‌ها از جمله سرطان کولورکتال موثر است (۲). تحقیقات نشان داده‌اند که ایندومتاسین اثرات ضدتکثیر خود را از طریق مهار مسیر مرتبط با MAPK اعمال می‌کند و باعث کاهش تنظیمی سیگنال‌دهی سیگنال‌دهی Wnt/ $\beta$ -catenin می‌شود. از آنجایی که مسیر سیگنال‌دهی Wnt/ $\beta$ -catenin در خودسازی سلول‌های بنیادی و تمایز آن‌ها موثر است. بنابراین، هرگونه فعال شدن غیرطبیعی این مسیر باعث پیشرفت سرطان و متاستاز سلول‌های سرطانی می‌گردد و به همین علت، هر ترکیبی که قابلیت تنظیم کاهشی این مسیر را داشته باشد، می‌تواند کاندید مناسبی

به‌عنوان یک پروتئین سرکوب‌کننده ترجمه، می‌تواند دوباره فعال شوند تا تکثیر سلول‌های سرطانی تحت درمان طولانی‌مدت با اپامایسین را تحریک کند (۲). با وجود محدودیت‌های یاد شده برای مصرف طولانی‌مدت این دارو، تمسیرولیموس که آنالوگ اپامایسین با حلالیت و ویژگی بهتر می‌باشد، توسط FDA و آژانس دارویی اروپا برای درمان کارسینوم سلول کلیه در سال ۲۰۰۷ تایید شد (۲).

### ۳-۱-۲- پرازوسین

پرازوسین از حدود ۴۰ سال پیش برای درمان بالینی هیپرتانسیون مورد تایید قرار گرفت (۲،۲۱). استفاده کنونی از پرازوسین برای درمان چند بیماری هم‌چون هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات، بیماری رینود و نارسایی احتقانی قلب می‌باشد (۲). پرازوسین دارای اثرات ضدسرطانی بالقوه می‌باشد و برای درمان فنوکروموسیتوما توصیه گردیده است (۲). این دارو اثرات ضدسرطانی خود را از طریق مسیر سیگنال‌دهی mitogen-activated protein kinases (MAPKs) اعمال می‌نماید. بررسی‌ها نشان داده‌اند که پرازوسین هم‌چنین باعث مهار رشد، به‌صورت وابسته به غلظت در سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما در مراحل ابتدایی می‌شود (۲۲). روی هم رفته، این مطالعات با توجه به مورد هدف قراردادن مسیرهای سیگنال‌دهی توسط پرازوسین نشان می‌دهد که باز کاربرد این دارو می‌تواند در درمان سرطان نویدبخش باشد.

سلولی آپوپتوزی، سایر مرگ‌های سلولی برنامه‌ریزی شده مانند اتوفازی (خودخواری) و فروپتوز (مرگ سلولی وابسته به آهن) را مورد هدف قرار دهند، می‌توانند گزینه مناسبی برای درمان‌های ضدسرطانی باشند. لازم به ذکر است اتوفازی فرآیندی است که در آن وزیکول‌های با غشاء دو لایه می‌توانند پروتئین‌ها و اندامک‌های آسیب دیده را برای تخریب، به لیزوزوم انتقال دهند و از طرفی، فروپتوز نوعی از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که به‌طور عمده ناشی از تجمع محصولات پراکسیداسیون لیپیدها و گونه‌های فعال اکسیژن در اثر متابولیسم آهن می‌باشد که هر دوی این انواع مرگ سلولی به حفظ هموستاز سلولی کمک می‌نمایند (۲۷).

### ۳-۲-۱- آرتمیزین

آرتمیزین ماده فعال *Artemisia Annu L* می‌باشد و برای درمان مالاریا، یکی از بیماری‌های رایج جهان با بیش از ۶۰۰ میلیون نفر مبتلا، مورد استفاده قرار گرفته است (۲). نتایج تحقیقات نشان داده که آرتمیزین و مشتقات آن هم‌چنین اثرات ضدسرطانی به واسطه القای مرگ برنامه‌ریزی شده غیرآپوپتوزی را دارد (۲۸-۳۰). برای مثال، مواد بر پایه آرتسونات تولید گونه‌های فعال اکسیژن را تحریک می‌کنند و تجزیه لیزوزومی فریتین را به جای تجزیه اتوفازی القا می‌کنند که باعث فروپتوزیس در سلول‌های سرطانی می‌شود (۲).

برای درمان ضدسرطان باشند که همین امر ایندومتاسین را به‌عنوان گزینه مناسب در درمان سرطان پیشنهاد کرده است (۲۴).

### ۳-۲- داروهای که القا کننده مرگ سلول هستند:

مرگ سلولی فرآیندی است که موجب حفظ تعادل و هموستاز بدن می‌شود. مرگ سلولی انواعی دارد که می‌توان به نکروز و مرگ برنامه‌ریزی شده اشاره کرد.  $n$  مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده به‌عنوان یک فرآیند مستقل و فعال و با برنامه و تحت کنترل برای از بین بردن سلول شناخته می‌شود و نکروز به‌عنوان مرگ سلولی غیرفعال و تصادفی ناشی از اختلالات محیطی با انتشار کنترل نشده محتویات سلولی از سلول آسیب دیده شناخته می‌شود. یکی از انواع مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده آپوپتوز می‌باشد و در زمانی که سلول‌ها آسیب می‌بینند، به‌عنوان یک سد طبیعی در برابر تومورزایی عمل می‌کنند (۲۵). در سرطان، به هم خوردن تنظیم مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده آپوپتوز، به‌ویژه فعال شدن سیستم‌های ضدآپوپتوزی به سلول‌های سرطانی این اجازه را می‌دهند که از مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی فرار کنند و در نتیجه، دچار تکثیر خارج از کنترل، بقای تومور و مقاومت درمانی و عود سرطان گردند (۲۶). با توجه به نقش مهم مرگ سلولی در فرآیند سرطان، ترکیباتی که علاوه بر مرگ

در مطالعات مختلف این داروها برای درمان سرطان پانکراس و سایر سرطان‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۲،۳۶). همچنین نشان داده شده که یکی از مشتقات کلروکین با کد DC661 در مقایسه با هیدروکسی کلروکین، اثرات بهتری در مهار اتوفآژی داشته است. این ترکیبات در درمان تومورهایی که PPT1<sup>4</sup> در آن‌ها بیانش افزایش نشان می‌دهد، بسیار موفق‌تر از درمان با خود کلروکین و سایر ترکیبات مشابه بوده‌اند. شایان ذکر است تومورهایی که در آن‌ها میزان بیان PPT1 بالا است، بقای بیماران بسیار پایین می‌باشد. بنابراین، این داروها می‌توانند میزان مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان‌ها را به خوبی کاهش دهند. به علاوه، کلروکین و هیدروکسی کلروکین به تنهایی یا به صورت ترکیبی در درمان سرطان ریه، پانکراس و سارکوما در کنار سایر درمان‌های استاندارد سرطان استفاده شده‌اند که باز کاربرد کلروکین اثرات ضدسرطانی قابل توجهی را در تومورهای مقاوم به درمان به خصوص تومورهای وابسته به اتوفآژی از خود نشان دادند (۳۷).

دی هیدروآرتمیزین باعث القای مرگ سلولی اتوفآژی از طریق رهایش Beclin1 از Bcl2<sup>3</sup> می‌شود که هر دوی این‌ها در مرگ سلولی اتوفآژی نقش کلیدی دارند (۳۱). سایر انواع مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده غیر آپوپتوزی شامل انکوزیسی (مرگ سلولی ناشی از ایسکمی) و آنوبیکس (مرگ سولی وابسته به اتصال به سطح) نیز در سلول‌های سرطانی که با آرتمیزین تیمار شده‌اند مشاهده شده است (۲،۳۲). در مطالعات بالینی انجام شده نشان داده‌اند که ترکیبات حاوی آرتمیزین و آرتسونات دارای اثرات مفید ضدسرطانی در سرطان‌های گردن رحم، سرطان کولورکتال و سرطان سینه بوده است (۲،۳۳،۳۴). از آنجایی که آرتمیزین در مرگ سلولی غیر آپوپتوزی سلول‌های سرطانی موثر بوده، از این رو، به واسطه تحت تاثیر قرار دادن انواع مختلف مرگ برنامه‌ریزی شده سلول که می‌تواند منجر به مرگ سلول‌های سرطانی شود، آن‌ها را تبدیل به کاندیدهای مناسب با عملکرد ضدسرطانی نموده است.

### ۳-۳- داروهای موثر بر متابولیسم سلولی:

برنامه‌ریزی مجدد متابولیسم انرژی در سلول‌های سرطانی منجر به حفظ خصوصیات سلول‌های سرطانی، از جمله تکثیر کنترل نشده سلولی، فرار از سرکوبگرهای تکثیر و مقاومت در برابر مرگ سلولی می‌شود (۲،۳۸). تغییرات در الگوهای متابولیک ممکن است منجر به فعال

### ۳-۲-۲- کلروکین

کلروکین و مشتقات آن یعنی هیدروکسی کلروکین که ترکیبات ضدمالاریا هستند، دارای اثرات مفیدی روی آرتريت روماتوئید و لوپوس اریتماتوز نیز می‌باشند (۳۵). این ترکیبات به‌عنوان تنها مهارکننده اتوفآژی با رویکرد بازکردی از FDA مجوز گرفتند.

و چند کارآزمایی بالینی که تا فاز ۳ و ۴ پیش رفته‌اند، پتانسیل درمانی متفورمین را در سرطان‌های مختلف از جمله پانکراس، دهان، پروستات، پستان و آندومتر را بررسی کرده و نشان داده‌اند (۴۵-۴۲). برای فهم بهتر اثرات بالینی متفورمین در پیشگیری و درمان سرطان‌ها دانشمندان پیشنهاد می‌کنند که باید تحقیقاتی بیشتری با دو رویکرد در زمینه بازکاربرد متفورمین در زمینه سرطان صورت گیرد. اولین رویکرد، بهبود ساختار مولکولی و دارویی متفورمین است که می‌تواند استفاده از این دارو در شکل‌های دیگری باشد که کارایی بیشتر و عوارض جانبی کمتری داشته باشند یا می‌تواند اضافه کردن یک گروه اختصاصی شیمیایی فعال به متفورمین باشد که باعث افزایش اختصاصیت و کارایی دارو گردد و رویکرد دوم، استفاده ترکیبی از متفورمین با سایر داروهای می‌باشد که کاندید مناسب در درمان سرطان هستند و این امر نیز کارایی متفورمین را در درمان سرطان بیش‌تر از انتظار خواهد نمود (۴۶).

### ۳-۳-۲- دی سولفیرام

دی سولفیرام برای بیش از ۶۰ سال در درمان سوّمصرف الکل مورد استفاده قرار گرفته است (۲). دی سولفیرام باعث مهار آلدئید دهیدروژناز (ALDH) می‌شود و منجر به ایجاد تهوع و استفراغ شدید در پی مصرف الکل می‌گردد و همین حالت ناخوشایند است که در پی مصرف الکل ایجاد می‌شود و به پرهیز کمک

شدن بیش از حد آنزیم‌های متابولیکی خاص شده و به ویژگی‌های بدخیم از جمله مقاومت در برابر مرگ سلولی و مقاومت دارویی بیانجامد. بنابراین، استفاده مجدد از داروهای موجود برای هدف قرار دادن متابولیسم سلولی برای درمان سرطان یک رویکرد مفید است.

### ۳-۳-۱- متفورمین

متفورمین در سال ۱۹۹۴ توسط FDA برای درمان دیابت نوع ۲ تایید شد (۳۹، ۲). به‌طور کلی، بیماران مبتلا به دیابت بیشتر مستعد ابتلا به سرطان‌هایی هستند که می‌توانند به دلیل افزایش مزمن قند خون باشند (۲). تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که دیابت، به ویژه دیابت نوع II، ارتباط نزدیکی با ایجاد سرطان پانکراس، مثانه، کولورکتال و لنفوم غیر هوچکین دارد (۲). پژوهش‌ها نشان داده‌اند درمان طولانی‌مدت با متفورمین به میزان قابل توجهی خطر ابتلا به سرطان سینه را در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد (۴۰). تاکنون کارآزمایی‌های بالینی زیادی فعالیت ضدسرطانی متفورمین را در دوزهایی که معمولاً برای دیابت استفاده می‌شوند، بررسی کرده‌اند (۲). متفورمین می‌تواند سطوح بالای انسولین را کاهش داده و مسیر سیگنال‌دهی PI3K-mTOR را فعال نماید که منجر به مهار تکثیر سرطان‌هایی با بیان گیرنده انسولین می‌شود (۴۱). در مجموع، متفورمین در درمان سرطان یکی از موفق‌ترین موارد از بازکاربرد دارو است



از جمله این ترکیبات می‌توان به واکسن بیماری‌های عفونی اشاره نمود. واکسن‌ها با تحریک مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر عفونت برای تولید آنتی‌بادی‌های مربوط عمل می‌کنند (۵۲). شواهد فزاینده‌ای نشان داده که تجویز داخل توموری واکسن‌های برخی بیماری‌های عفونی با برانگیختن یا تقویت پاسخ‌های ایمنی توموری که معمولاً به‌صورت فعال‌سازی سلول‌های ایمنی ظاهر می‌شوند، اثر ضدسرطانی خود را بروز می‌دهند (۵۳).

به‌طور کلی، می‌توان گفت تعدیل کننده‌های سیستم ایمنی نیز نوعی از ایمنی درمانی هستند که برای افزایش قدرت سیستم ایمنی بدن در برابر سرطان عمل می‌کنند. انواع تعدیل کننده‌های سیستم ایمنی شامل سیتوکین‌ها، BCG و داروهای تعدیل کننده ایمنی هستند. سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که توسط گلبول‌های سفید ساخته می‌شوند. این پروتئین‌ها به سیستم ایمنی توانایی پاسخ به سرطان را می‌دهند. انترفرون‌ها از جمله انترفرون آلفا و انترلوکین‌ها از جمله انترلوکین ۲ از سیتوکین‌هایی هستند که در برخی موارد برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. BCG شکلی از باکتری ضعیف شده عامل بیماری سل است. BCG ایجاد بیماری در انسان‌ها نمی‌کند و برای درمان سرطان مثانه استفاده شده است. وقتی این واکسن به داخل مثانه به‌طور مستقیم

می‌نماید (۲). در سال‌های گذشته، دی‌سولفیرام به دلیل فعالیت ضدسرطانی خود به‌صورت تک درمانی و ترکیبی توجه فزاینده‌ای را به خود جلب کرده است (۴۷). دی‌سولفیرام با تغییر در نسبت نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید باعث تغییر در بیان برخی پروتئین‌های وابسته به نیکوتین آمید آدنین می‌شود و فرآیندهای مختلفی را در سلول‌های سرطانی تحت تاثیر قرار می‌دهند که از آن جمله می‌توان به آپوپتوز، تمایز سلولی و متابولیسم اشاره کرد. شواهد نشان می‌دهند که متابولیسم اکسیداتیو ناشی از دی‌سولفیرام به فعالیت ضدسرطانی آن کمک می‌کند (۴۸، ۴۹).

### ۳-۴- داروهای غیرسرطانی که توسط

#### فعال‌سازی ایمنی ضد تومور عمل می‌کنند:

برخی از سرطان‌ها، به‌ویژه سرطان‌های ناشی از ویروس، می‌توانند با تنظیم هر دو سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، که به‌عنوان یک مانع مؤثر برای مهار تومورزایی و توسعه سلول‌های سرطانی هستند، اثر ضدسرطانی خود را اعمال کنند (۲، ۵۰). مشخص شده که شیوع بسیاری از تومورها و ایجاد سرطان‌ها تا حدودی به واسطه کمبود سلول‌های سیستم ایمنی مانند سلول‌های کشنده طبیعی یا  $NK^5$  سل‌ها است. شواهد زیادی نشان می‌دهند که ایمنی ضد توموری، پتانسیل مطلوبی برای ریشه‌کن کردن سلول‌های سرطانی دارد و در حال حاضر، در زمینه درمان‌های سرطان نیز تحول ایجاد کرده‌اند (۵۱).

جانبی ناشی از سمیت مقادیر مصرف بالا را کاهش می‌دهد (۵۶). چند فاکتور در پاتولوژی بیماری‌های نئوپلاستی شناسایی شده‌اند که به‌طور قابل توجهی می‌توانند شبکه‌های سیگنالی مرتبط با سرطان را با استفاده از درمان چنددارویی هدف قرار دهند (۲). در واقع، ترکیب چند دارو به دلیل تحت تاثیر قرار دادن مکانیسم‌های مختلف تکثیر سلول می‌تواند اثرات بسیار مفیدی را به دنبال داشته باشند (۵۷، ۵۸). نمونه‌هایی از این داروها در زیر آورده شده است:

#### ۴-۱- داروهای موثر بر فعال کردن دوباره ژن‌های سرکوبگر تومور:

سلول‌های سرطانی می‌توانند از فعالیت‌های حاصل از ژن‌های سرکوب‌کننده تومور فرار کنند. پروتئین‌های RB و p53 دو سرکوب‌کننده اصلی تومور هستند که به روش‌های مختلف به حفظ هموستاز سلول‌ها کمک می‌کنند (۲). داروهای مختلف غیر سرطانی وجود دارند که سلول‌های سرطانی را که از سرکوب‌کننده‌های تکثیر فرار می‌کنند، مورد هدف قرار می‌دهند که در زیر به بخشی از آن‌ها اشاره خواهد شد.

#### ۴-۱-۱- کینازکین

یک داروی ضد مالاریا است که در دهه ۱۹۲۰ کشف شد (۲). برای درمان ژن‌دایزیس به‌عنوان یک داروی ضد آمیبی و در آرتربت روماتوئید یا لوپوس اریتماتوز سیستمیک به‌عنوان یک ضدالتهاب استفاده می‌شود (۵۹).

تزریق می‌شود، باعث ایمنی در برابر سرطان می‌شود. مطالعات دیگری برای درمان سایر سرطان‌ها با کمک BCG در حال انجام هستند. داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی که سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند، شامل تالیدوماید، لنالیدوماید، پومالیدوماید و ایمیکویبیمود می‌باشد. تالیدوماید، لنالیدوماید، پومالیدوماید باعث رهایش انترلوکین ۲ می‌شوند. آن‌ها از تشکیل تومورها در عروق خونی جدید جلوگیری می‌کنند و به همین علت به این داروها مهارکننده‌های رگ‌زایی نیز گفته می‌شود. ایمیکویبیمود نیز یک کرم است که روی پوست مالیده می‌شود و باعث آزادسازی سیتوکین‌های ضد توموری می‌شود. بنابراین، با توجه به نقش مهم سیستم ایمنی در ایجاد سرطان و تکثیر و متاستاز آن ترکیباتی که این سیستم را تنظیم می‌نمایند، کاندیدهای مناسبی برای درمان سرطان می‌توانند باشند (۵۴).

#### ۴- داروهای مناسب برای درمان ترکیبی چنددارویی:

در واقع، درمان ترکیبی دارو با هدف قرار دادن مسیرهای سیگنال‌دهی جایگزین مرتبط با شاخص‌های سرطان، یک اثر هم‌افزایی ایجاد می‌کنند و می‌توانند سلول‌های سرطانی را به سایر عوامل سیتوتوکسیک حساس کنند. علاوه بر این، درمان ترکیبی دارو می‌تواند در شرایط بهینه منجر به کاهش مقادیر مصرف هر یک از داروها شود و همین امر عوارض

به‌عنوان یک جزء مهمی از HAART با القای آپوپتوز در چند سرطان اثرات مفیدی را از خود نشان داده است (۲). دانشمندان مشاهده کردند که فعالیت ضدسرطانی ریتوناویر همراه با تجمع پروتئین p53 در سلول‌های تحت تیمار با ریتوناویر بوده است. ریتوناویر باعث القای مرگ سلولی آپوپتوز و وقفه در چرخه سلولی در سرطان تخمدان و سرطان ریه و پانکراس شده است. ریتوناویر به علت اثرات محافظتی در برابر روند ایجاد و توسعه سرطان می‌تواند به‌صورت یک درمان کمکی مورد استفاده قرار گیرند (۲).

#### ۴-۲- داروهای غیرسرطانی موثر بر تکتیر:

سلول‌ها و چرخه رشد و تقسیم آن‌ها توسط مرگ برنامه‌ریزی شده سلول مانند آپوپتوز کنترل می‌شود (۲). در سلول‌های سرطانی، DNA پلیمراز تخصصی به نام تلومراز، که به نگهداری تلومر مربوط می‌شود، در سطوح بالایی بیان می‌شود (۶۲ - ۶۰). بنابراین، هر ترکیبی که باعث کاهش سطح بیان ژن تلومراز و نهایتاً کاهش این پروتئین شوند، می‌توانند کارکرد مناسبی در درمان سرطان داشته باشند. بر این اساس، بازکاربرد داروهایی که تلومراز را هدف قرار می‌دهند و این کار را با تأثیر بر مسیرهای سیگنال‌دهی Wnt انجام می‌دهند، یک استراتژی عملی و در دسترس برای بهبود اثربخشی درمان‌های سرطان هستند. از بین این ترکیبات می‌توان به کورکومین و جنیستئین اشاره کرد.

در واقع، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که کیناکرین در درمان سرطان‌های متعدد دارای اثرات مفیدی است و اثرات ضدسرطانی آن با فعال‌سازی p53 انجام می‌شود. با استفاده از غربالگری مولکول‌های کوچک روی سلول‌های کارسینومای سلول کلیوی، نشان داده شد که کیناکرین بیان p53 را القا می‌کند و از این طریق اثر خود را اعمال می‌نماید (۲). گزارشات نشان داده‌اند که کیناکرین به‌عنوان یک عامل ضدسرطان در کار آزمایشی‌های بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند، برای مثال، مشاهده شده که ترکیب کیناکرین و کپسیتابین برای درمان آدنوکارسینومای کولورکتال اثرات مفید قابل توجهی داشته است. همچنین کیناکرین به‌صورت ترکیبی با ارلوتینیب روی سرطان ریه اثرات مفیدی داشته است. به‌طور کلی، مکانیسم اثر ضدسرطانی کیناکرین به واسطه القای پروتئین p53 می‌باشد که یک سرکوب‌کننده رشد تومور است که در سرطان‌های مختلفی از تنظیم خارج شده و با افزایش بیان آن و تنظیم افزایشی آن اثرات ضدتوموری کیناکرین مشاهده می‌شود (۲).

#### ۴-۱-۲- ریتوناویر

ریتوناویر یک مهارکننده پروتئاز است که به‌طور گسترده در پروتکل درمان ضدترروویروسی بسیار فعال (HAART7) برای درمان عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV8) استفاده می‌شود (۲). در واقع، ریتوناویر

#### ۴-۲-۱- کورکومین

زردچوبه به‌طور گسترده به‌عنوان ادویه پخت و پز استفاده می‌شود و در برخی نقاط دنیا برای درمان بیماری‌های پوستی استفاده می‌گردد (۲۶۳). کورکومین، ماده فعال اصلی زردچوبه، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و حتی ضدسرطانی است (۶۴). کورکومین به همراه متوترکسات در درمان سرطان ریه اثرات بسیار مفیدی را از خود نشان داده است. فلورواوراسیل و کورکومین در مطالعه‌ای که دانشمندان در درمان سرطان انجام دادند اثرات بسیار مفیدی را نشان دادند (۶۵).

کورکومین به علت مهار تلومرز می‌تواند کاندید مناسبی برای درمان سرطان باشند و به واسطه همین مهار، اثرات مفید درمانی در درمان سرطان سینه از خود نشان داده است. دانشمندان نشان دادند که کورکومین از طریق مهار باند شدن ( $\text{NF-}\kappa\text{B}^{\text{p}}$ ) به همراه پرتودرمانی در درمان سلول‌های نوروبلاستومایی موثر باشند.  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  از پروتئین‌های فاکتور رونویسی هستند که در رشد و تکثیر سلولی موثر هستند و در برخی سرطان‌ها میزان آن افزایش می‌یابد. بنابراین، ترکیباتی که اثر کاهشی بر آن دارند می‌توانند گزینه‌های خوبی برای درمان سرطان باشند. یکی از چالش‌های پیش روی کورکومین کم بودن فراهمی زیستی آن می‌باشد. بنابراین، باز کاربرد این ترکیب با فرمولاسیون‌های مختلف کورکومین (به‌عنوان مثال، فرمولاسیون‌های میکرو و نانوی کورکومین با جذب بسیار بالا)

با توجه به این که تلومرز را مورد هدف قرار می‌دهند، می‌تواند روش مفیدی در درمان سرطان باشند (۶۷).

#### ۴-۲-۲- جنیستین

جنیستین یک ایزوفلاون موجود در حبوبات است که برای مواردی از جمله یائسگی، پوکی استخوان و چاقی اثرات مفیدی را نشان داده است (۶۸). تحقیقات نشان داده‌اند که جنیستین با تنظیم ژن‌های مرتبط،  $\text{microRNA}$ ، متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون، سیگنال‌دهی  $\text{Wnt}/\beta\text{-actin}$  را مهار می‌کند و باعث مهار تکثیر در سرطان‌های مختلف می‌شود (۲). مطالعات برون‌تنی روی سلول‌های سرطانی سینه نشان دادند که این ترکیب می‌تواند در غلظت‌های میکرومولار باعث مرگ سلول‌های سرطانی به‌طور قابل توجهی شود. به علاوه، این ترکیب زمانی که به‌صورت ترکیبی با تاموکسیفن برای بیماران مبتلا به سرطان سینه استفاده شد، اثرات هم‌افزایی در درمان سرطان سینه از خود نشان داد و این ترکیب اثرات ضدسرطانی خود را با مهار پروتئین‌های موثر در تومورزایی مانند  $\text{bc12}$  و القای پروتئین‌های مهار تومورزایی مانند  $\text{Bax}$  اعمال می‌نماید. به علاوه، جنیستین باعث القای آپوپتوز از طریق مسیر  $\text{PPAR}\gamma$  می‌شوند که شامل  $\text{PPAR}\gamma$ ،  $\text{Bcl2}$ ، همولوگ فسفات تنسین ( $\text{PTEN}$ )،  $\text{p21}$ ،  $\text{surviving}$  و سیکلین  $\text{b1}$  می‌شود.  $\text{PPAR}\gamma$  یکی از اجزای گروه پروتئینی  $\text{PPAR}^{\text{10}}$  است که پروتئین‌های گیرنده هسته‌ای هستند و

استفاده از داروهای غیر سرطانی که باز کاربرد ضدسرطانی دارند، گزینه مناسبی در این راستا خواهد بود. درمان‌های کنونی سرطان عمدتاً بر کشتن مستقیم سلول‌های سرطانی (هم در معرفی داروی جدید و هم در استفاده از بازکاربرد آن‌ها) متمرکز هستند. بنابراین، استفاده از داروهای غیرسرطانی که توانایی این را دارد که شاخص‌های متعدد سرطان و بیولوژی مرتبط با سرطان را مورد هدف دارند، به جای کشتن مستقیم سلول‌های سرطانی، آن‌ها را به‌عنوان مکملی کلیدی برای الگوی جدید پزشکی دقیق در جهان معرفی می‌کند. در همین راستا، در دسترس بودن روزافزون داده‌های زیست پزشکی از پایگاه‌های داده‌های عمومی همراه با پیشرفت‌های مداوم در تکنیک‌ها و روش‌های تحلیلی، بستری مناسب برای شناسایی دقیق کاندیدهای باز کاربرد را فراهم نموده است. "باز کاربرد" داروها با توجه به مزایای اقتصادی، زمانی و ایمنی، امروزه به‌عنوان رویه‌ای قابل قبول و مبتنی بر شواهد، راهگشای درمان بیماری‌ها و افزایش سن امید به زندگی در بیماران به خصوص بیماران مبتلا به بیماری‌های صعب‌العلاج از جمله سرطان گردیده است.

با رونویسی از ژن‌های وابسته به لیگاند در تنظیم تولید انرژی، متابولیسم لیپید و التهاب نقش دارند. مشخص شده که تجویز ترکیبی جنیستین با اسیدهای چرب غیراشباع باعث افزایش بیان PPAR $\gamma$  در سلول‌های سرطان سینه MDA-MB231 و کاهش بیان مولکول‌های التهابی مانند سیکلواکسیژناز ۲ و پروستاگلاندین E می‌شود (۶۹).

بهبود فرمولاسیون‌های دارویی این ترکیب مانند فرم‌های نانوی آن که باعث افزایش فراهمی‌زیستی آن می‌شود و می‌تواند جنیستین را برای درمان سرطان به‌عنوان گزینه مطلوب‌تری معرفی نماید.

## نتیجه‌گیری

سرطان هنوز به‌عنوان دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان توجه زیادی را درخصوص یافتن رژیم‌های درمانی نوین و داروهای موثرتر به خود جلب نموده است. با این حال، هزینه درمان سرطان رو به افزایش است و موفقیت‌ها در این مسیر نیز اندک می‌باشد. بنابراین، یک نیاز ضروری به توسعه ترکیبات ضدسرطانی که موثر، ایمن، ارزان و در دسترس باشند، حائز اهمیت می‌باشد.

## زیر نویس‌ها

1. Food and Drug Administration
2. Non-steroidal anti-inflammatory drugs
3. B-cell lymphoma 2
4. palmitoyl-protein thioesterase 1
5. natural killer cells
6. Cream
7. Highly Active Antiretroviral Therapy
8. human immunodeficiency viruses
9. Nuclear factor kappa B
10. peroxisome proliferator-activated receptors

## منابع:

1. Bray F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Zhang Z. Zhou L. Xie N. Nice EC. Zhang T. Cui Y. Overcoming cancer therapeutic bottleneck by drug repurposing. *Signal Transduct Target Ther* [Internet];5(1)(2020). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-00213-8>
3. Shaked, Y. The pro-tumorigenic host response to cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 2019;19:667–685.
4. Bedard PL. Hyman DM. Davids MS. Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet* 2020;395: 1078–1088.
5. Shibue T. Weinberg, RA. EMT CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14: 611–629.
6. Pushpakom S. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 41–58.
7. Pantziarka P. Scientific advice—is drug repurposing missing a trick? *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:455–456.
8. Corsello SM. The Drug Repurposing Hub: a next-generation drug library and information resource. *Nat Med* 2017;23:405–408.
9. Dagogo-Jack I. Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:81–94.
10. Lee JK. Pharmacogenomic landscape of patient-derived tumor cells informs precision oncology therapy. *Nat Genet* 2018;50:1399–1411.
11. Kelly-Irving M. Delpierre C. Vineis P. Beyond bad luck: induced mutations and hallmarks of cancer. *Lancet Oncol* 2017;18: 999–1000.
12. Pauli C. Personalized in vitro and in vivo cancer models to guide precision medicine. *Cancer Discov* 2017;7:462–477.
13. Aguirre AJ. Real-time genomic characterization of advanced pancreatic cancer to enable precision medicine. *Cancer Discov* 2018; 8:1096–1111.
14. Klaeger S. The target landscape of clinical kinase drugs. *Science* 2017;358: eaan4368.
15. Roulois D. DNA-demethylating agents target colorectal cancer cells by inducing viral mimicry by endogenous transcripts. *Cell* 2015;162, 961–973.
16. Flavahan WA. Gaskell E. Bernstein BE. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science* 2017;357:eaal2380.
17. Sarmiento-Ribeiro AB. The emergence of drug resistance to targeted cancer therapies: clinical evidence. *Drug Resist Updat* 2019;47:100646.
18. Lin JJ. Riely GJ. Shaw AT. Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov* 2017;7:137–155.
19. Diamond EL. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov* 2016;6:154–165.
20. Ahronian LG. Clinical acquired resistance to RAF Inhibitor combinations in BRAF-mutant colorectal cancer through MAPK pathway alterations. *Cancer Discov* 2015;5:358–360.

در نگارش این مقاله از ۶۹ منبع استفاده شده است. همکارانی که علاقه‌مند به دریافت کلیه منابع می‌باشند، با دفتر نشریه رازی تماس حاصل نمایند.