بررسی رابطه ساختمان و اثر مهارکننده‌های تیروزین‌کیناز در درمان هدفمند انواع سرطان‌ها

دکتر لقمان فیروزپور[1]، دکتر زهرا رضایی[2]

۱. مرکز تحقیقات و توسعه دارو دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. دستیار گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ خلاصه

سرطان دومین علت مرگ و میر در جهان به شمار می‌رود. علی‌رغم پیشرفت‌های صورت گرفته در زمینه تشخیص و درمان، هنوز شمار افرادی که از این بیماری بهبود می‌یابند، کم می‌باشند. از عوامل بروز سرطان می‌توان به فعالیت بیش از حد گیرنده‌های پروتئین تیروزین‌کیناز، که منجر به فسفریلاسیون بیش از حد پروتئین‌ها می‌شود و می‌تواند عملکرد و فعالیت سلولی را تغییر دهد، اشاره کرد. بنابراین، داروهای جدید ضدسرطان بر پایه مسیر پیام‌رسانی آبشار کینازی، جزء مهم‌ترین موضوع‌های تحقیقاتی برای درمان سرطان می‌باشد که علاقه بسیاری از دانشمندان و تیم‌های تحقیقاتی را به خود اختصاص داده است. در این مقاله سعی شده است که مروری جامع در مورد مکانیزم عملکرد، ویژگی‌های ساختاری مولکول‌های کوچک مهارکننده کیناز تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و اطلاعاتی در مورد رابطه ساختمان و اثر (SAR) آن‌ها ارایه گردد.

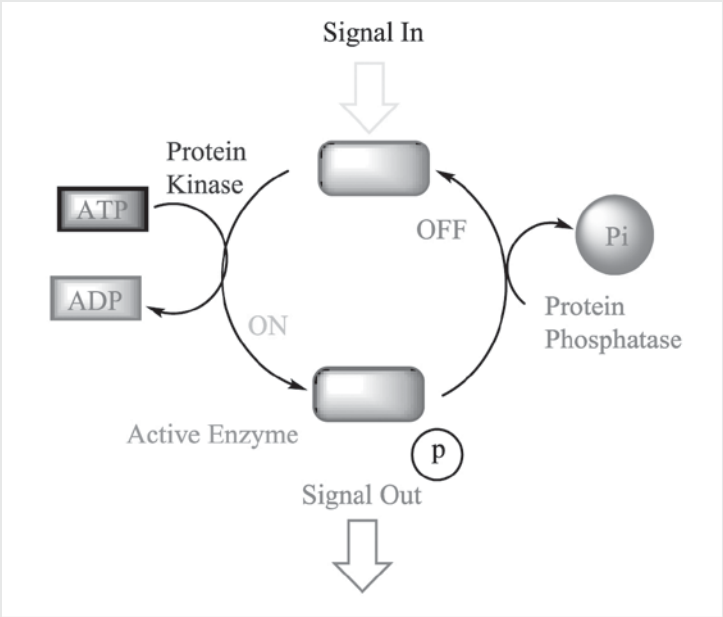
■ واژگان کلیدی

سرطان، مهارکننده، تیروزین‌کیناز

■ مقدمه

سرطان نوعی بیماری است که در آن سلول‌ها توانایی تقسیم و رشد عادی خود را از دست می‌دهند. سلول‌های سرطانی بدون توجه به اثرهای

تنظیمی که رشـــد طبیعی سلول را کنترل می‌کنند هم‌چنان به رشـــد خود ادامه می‌دهند و می‌توانند ازطریق خون و سیستم لنفاوی به سایر بافت‌های بدن حمله کنند. بیشـــتر سرطان‌ها یک روند چند مرحله‌ای دارند که در هر مرحله، سلولی که تغییر می‌یابد، قابلیتی پیدا کرده که باعث برتری سلول در زمینه رشد یا بقا نسبت به سایر سلول‌های طبیعی بدن می‌شود. پیشـــرفت‌های علمی در سال‌های اخیر فهم بشـــریت را از بیولوژی سرطان افزایش داده است. پروتئین‌های کیناز (PKs) نقش اساسی در ایجاد سرطان ایفا می‌کنند (۱). پروتئین کینازها کاتالیز انتقال گروه فســـفات از ATP به سوبسترا و تولید واســـطه برای مسیرهای ســـیگنالینگ و تنظیم فعالیت‌های مختلف سلولی، از جمله تکثیر، بقا، مرگ سلولی، متابولیســـم، رونویسی، تمایز و برخی دیگر از فرآیندهای سلولی را بر عهده دارند. شـــواهد موجود دارویی و پاتولوژیک نشـــان داده اســـت که کیناز هدف دارویی مهمی برای درمان بیماری‌هـــای متعدد مانند ســـرطان، بیماری‌های التهابـــی، اختلال‌های سیســـتم اعصاب مرکزی (**CNS**)، بیماری‌های قلبی ـ عروقی و دیابت است. عملکرد این دسته آنزیمی عکس پروتئین فسفاتازها می‌باشد که سبب دفسفریله شدن قطعات کینازی و غیرفعال شدن آن‌ها می‌شوند که شمای کلی این عملکرد معکوس بین کینازها و فسفاتازها در شکل (۱) ارایه شده است (۲).

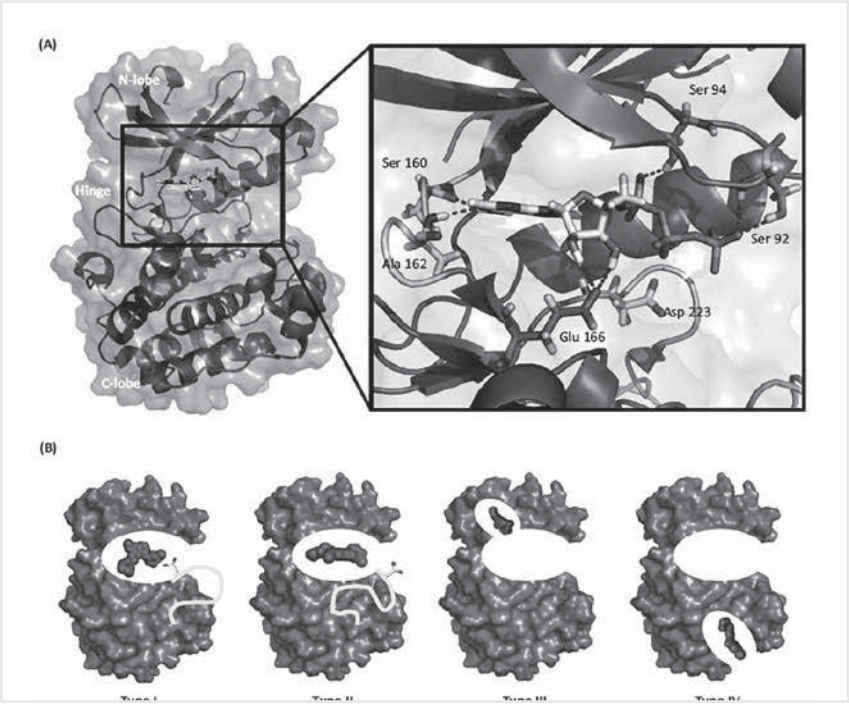


شکل ۱ ـ پروتئین کینازها و پروتئین فسفاتازها

همان‌طور که در بالا اشاره شد، فعالیت بیش از حد گیرنده‌های PK منجر به تعدادی از بیماری‌ها، به‌ویژه سرطان شده است، چندین گیرنده PK ابتدا به‌عنوان عوامل انکوژن شناخته شده اند. بنابراین، طراحی ترکیب‌هایی برای مهار PKs، یا فعال کردن فسفاتازها به‌عنوان اهداف درمانی مطرح گردیدند که در بین آن‌ها طراحی مهارکننده‌های کینازی نسبت به طراحی فعال‌کننده‌های فسفاتازی مورد استقبال بیشتری قرار گرفته است، به‌طوری که در یک و نیم دهه گذشته شاهد موفقیت بی‌نظیر در توسعه مهارکننده‌های کیناز به‌عنوان درمانی مفید، در هر دو سطح دانشگاهی و صنعتی بوده‌ایم. تأیید ایماتینیب، در سال ۲۰۰۱ توسط FDA به‌عنوان اولین مهارکننده کیناز، سبب تمرکز روی این دسته دارویی گردید، به‌طوری که به‌طور متوسط در هر سال از قرن حاضر تقریباً یک تأییدیه جدید را به‌دنبال داشته است (۳). در این بررسی سعی شده است که مروری جامع و بحث در مورد مکانیسم عملکرد و ویژگی‌های ساختاری مولکول‌های کوچک مهارکننده کیناز تأیید شده توسط FDA ارایه گردد و بر اساس ساختار cocrystal، اطلاعاتی در مورد SAR آن‌ها ارایه شود (۴). هدف از این بررسی، تدوین اطلاعات ساختاری و راه‌هایی برای کشف و طراحی مهارکننده‌های جدید کیناز و کم کردن محدودیت‌های فعلی، چالش‌ها و پیشنهادهایی جهت آینده در این زمینه می‌باشد.

■ پروتئین کینازها

کینازهای انسانی از نظر ساختار سه بعدی بسیار شبیه به هم هستند مخصوصاً در ناحیه کاتالیتیکی کیناز که در آن پاکت اتصال ATP قرار دارد، که شامل صفحه β در لوب N ترمینال (N-lobe) و آلفا هلیکس در لوب C ترمینال و شکاف اتصال‌دهنده (Hing region) که نقش ارتباط این دو ناحیه به‌هم را برعهده دارد اما در حالت کلی توالی اسیدآمینه‌های اولیه در قطعه‌های کینازی مختلف، متنوع می‌باشد. ATP در شکاف تشکیل شده بین دو لوب N ترمینال و C ترمینال متصل می‌شود (پاکت اتصال ATP) و اکثر مهارکننده‌های کیناز هم از طریق اتصال به این منطقه اثر خود را اعمال می‌کنند (۵). دسترسی به سایت فعال از طریق یک لوپ انعطاف‌پذیر که شامل سه اسیدآمینه Asp-Phe-Gly (DFG) می‌باشد کنترل می‌شود (شکل ۲ ـ قسمت A). بر اساس نحوه اتصال به این منطقه مهارکننده‌های کیناز به دو دسته تقسیم می‌شوند: مهارکننده‌های غیرقابل برگشت و برگشت‌پذیر (۶). مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر از طریق اتصال کوالانسی به سیستئین در پاکت اتصال ATP اثر خود را اعمال می‌کنند در حالی که نوع اتصال برای مهارکننده‌های برگشت‌پذیر متفاوت است و این دسته از مهارکننده‌ها بر اساس کانفورماسیون پاکت اتصال ATP و موتیف DFG به چهار دسته تقسیم می‌شوند (شکل ۲ ـ قسمت B). مهارکننده‌های نوع I: از جمله بازدارنده‌های رقابتی ATP هستند که از طریق اتصال به آسپارتات موتیف DFG به فرم فعال کیناز متصل می‌شوند. مهارکننده‌های نوع II: از طریق اتصال به آسپارتات موتیف DFG به فرم غیرفعال کیناز، اثر خود را اعمال می‌کنند. مهارکننده‌های نوع III:



شکل ۲ ـ ساختار رسپتور کیناز (A)- محل قرارگیری انواع مهارکننده‌های کیناز (B)

به پاکت آلوســتریک موجود در کنار پاکت اتصال ATP متصل می‌شوند. مهارکننده‌های نوع IV: به یک پاکت آلوستریک دیگر که از پاکت اتصال ATP دور است، متصل می‌شوند (۷،۸).

پروتئین کینازها (PKs) بر اســاس گروه جانبی آمینواســیدهایی که به‌عنوان سوبســترا فسفریله می‌کنند نیز طبقه‌بندی می‌شوند که عبارتند از:

الف ـ تیروزین کینازها (TKs): در این دســته از پروتئین کینازها، OH گروه فنلی‌تیروزین فسفریله می‌شود.

ب ـ ســرین ـ ترئونین کینازها: این گروه از کینازها در درجه اول آمینواســیدهای ســرین و ترئونین را فسفریله می‌کنند.

ج ـ کینازهای دو خاصیتی: هر ســه اسیدآمینه تیروزین، سرین و ترئونین را فسفریله می‌کند.

د ـ هیســتیدین کینازها: اخیراً کشف شده‌اند و نیتروژن هیستیدین را فسفریله می‌کنند (۹، ۸).

۱ ـ تیروزین کینازها

تیروزین کینازها به‌طور گسترده به‌عنوان عوامل هدایت پیام درون سلولی به‌کار می‌روند و یکی از عواملی هســتند که بسیاری از وقایع داخل سلولی شامل تمایز، رشــد، متابولیسم و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند و اصلی‌ترین نقش، در فرآیند تقسیم سلولی

را ایفا می‌کنند.

تیروزین کینازها، آنزیم‌هایی هستند که فسفات را از ATP به گروه هیدروکسیل در اسیدآمینه تیروزین در یک پروتئین خاص در مسیر سیگنالینگ سلولی انتقال می‌دهند (۱۰).

موتاسیون‌ها در این گروه بسیار کوچک ژنی مسؤول بروز قسمت عمده‌ای از تومورهای انسانی است. تیروزین کینازها می‌توانند با مکانیسم‌های متعددی مثل بیان بیش از حد یک گیرنده تیروزین کیناز یا لیگاند آن و یا فعالیت اجباری گیرنده تیروزین کیناز در غیاب لیگاند در انواع مختلف سرطان دچار مشکل شوند (۱۱). مهار فعالیت تیروزین کیناز، راهی برای تولید داروهای جدید ضدسرطان پیش روی دانشمندان قرار داده است.

تا کنون ۹۰ ژن تیروزین کیناز شناسایی شده‌اند که در بین آن‌ها، ۵۸ ژن مربوط به تیروزین کیناز گیرنده‌ای (RTK) و ۳۲ ژن مربوط به تیروزین کیناز غیرگیرنده‌ای (NRTK) می‌باشد. بر اساس دامنه توالی خارج سلولی و غیرکاتالیتیکی تیروزین کینازها، RTKs و NRTKs به ترتیب به دو زیرگروه ۲۰ و ۱۰ تایی طبقه‌بندی شده‌اند (۱۳، ۱۲).

RTKها به غشای سلولی متصل می‌باشند و معمولاً دو نقش متفاوت، یکی به‌عنوان آنزیم و دیگری به‌عنوان گیرنده را دارا هستند. این پروتئین‌ها یک بخش خارج سلولی دارند که پیام‌آورهای خارجی را تشخیص می‌دهند (پیام‌آور خارجی مثل هورمون رشد و فاکتور رشد) و یک بخش فعال داخل سلولی برای کیناز که وقتی به پیام‌آورخارجی متصل می‌گردند، فعال شده و آبشاری از سیگنال را راه می‌اندازد که سرانجام رونویسی ژن‌های خاص که در ارتباط با تکثیر و تمایز سلولی است را کنترل می‌کنند (۱۴). RTKs برای انتقال سیگنال‌های خارج سلولی به داخل سلول ضروری هستند.

۱ ـ ۱ ـ انواع تیروزین کینازهای گیرنده‌ای (RTK)

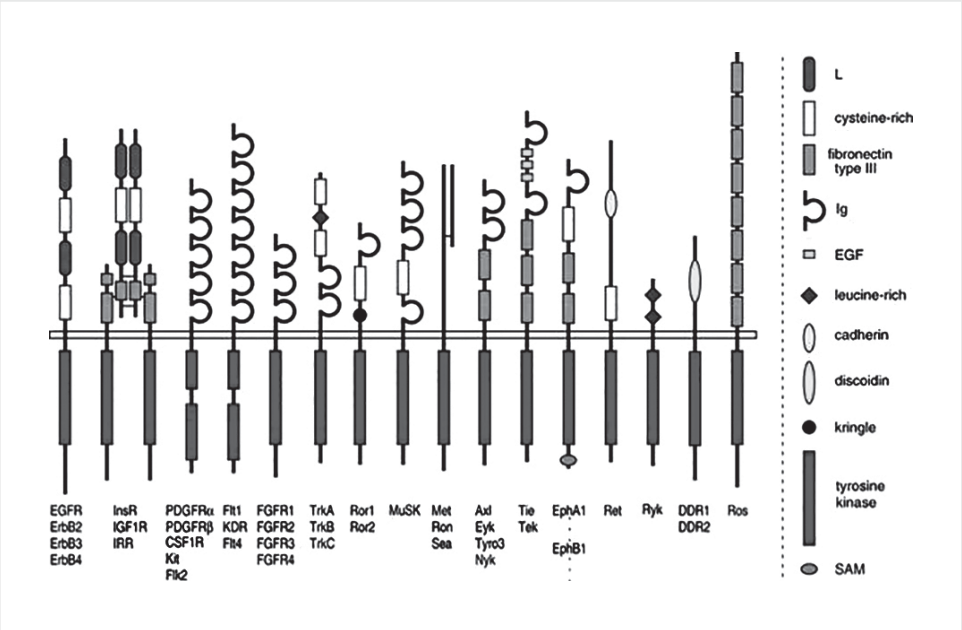
تیروزین کینازهای گیرنده‌ای بر اساس توالی دامنه (Domain) کینازی به چند خانواده تقسیم می‌شود، شامل:

* گیرنده انسولین (INSR)،
* گیرنده هایی برای بسیاری از فاکتورهای رشد مانند گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (**EGFR /ErbR**)،
* فاکتور رشد مشتق پلاکتی (PDGFR)،
* فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFR)،
* فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFR)
* فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGFR/ MET) (۱۵).

۱ ـ ۱ ـ ۱ ـ ساختار و عملکرد تیروزین کینازهای گیرنده‌ای

گیرنده تیروزین کیناز یک پروتئین داخل غشایی است که شامل یک زنجیره خارج سلولی برای اتصال به لیگاند و یک زنجیره داخل سلولی با نقش کاتالیتیکی می‌باشد که پاسخ بسیاری از سلول‌ها به فاکتورهای رشد سلولی با فعال‌سازی این گیرنده‌ها انجام می‌گیرد (شکل ۳) (۱۶).

قسمت خارج سلولی گیرنده تیروزین کینازها عمدتاً شامل آرایش متفاوتی از دومین‌های گلوبولار ناپیوسته مثل دومین ایمونوگلوبولین می‌باشد. دومینی که در بخش سیتوپلاسمی گیرنده تیروزین کیناز آرایش یافته است، شامل یک ناحیه نزدیک غشایی (بعد از مارپیچ غشایی) است که در ادامه آن دومین کاتالیتیکی تیروزین



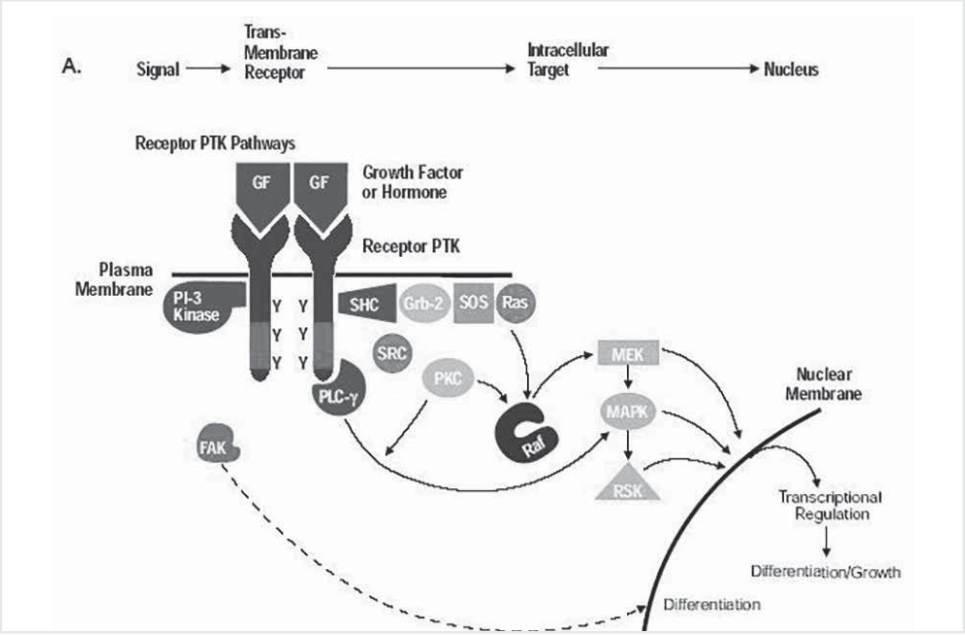
شکل ۳ ـ انواع گیرنده تیروزین کیناز

کیناز و در انتها شامل یک ناحیه کربوکسی است. ناحیه نزدیک غشـــایی و ناحیه انتهایی کربوکسی از نظـــر طولی در میان گیرنـــده تیروزین کینازها متفاوت اســـت. این نواحی شامل دنباله تیروزین می‌باشـــند که هنگامی که لیگاند به گیرنده وصل می‌شـــود توســـط بخش تیروزین کیناز فسفریله می‌شـــوند. در غیـــاب لیگاند، گیرنـــده به‌صورت غیرفســـفریله و منومریک است و با اتصال لیگاند به جایگاه فعال خود، گیرنده دیمر شـــده و باعث فسفریلاسیون زنجیره کینازی داخل سلولی و در نتیجه فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی می‌شوند و مولکول‌های افکتور درون سلولی را درگیر می‌سازد (شکل ۴) (۱۷).

گیرنده تیروزین کینازها از طریق چند مکانیسم غیرطبیعی شده و سبب بروز سرطان شوند که این مکانیسم‌ها عبارتند از:

۱ ـ غیرطبیعی شـــدن ترشـــح فاکتورهای رشد به‌عنـــوان لیگانـــد اولیه که در نتیجـــه آن گیرنده بیشـــتر از ســـطح طبیعی آن فعال است. در اغلب تومورها ترشح غیرطبیعی فاکتورهای رشد مشاهده می‌گردد. این فاکتورها به گیرنده‌هایشان وصل شده و شروع‌کننده سیگنال‌های رشد و تکثیر می‌باشند.

۲ ـ گیرنده‌هـــای تیروزین کیناز به‌دنبال اتصال لیگانـــد اغلب دیمریزه یا اولیگومریزه می‌شـــوند. دیمریزه شدن و تغییرات کانفورماسیون که بعد از اتصال لیگاند اتفاق می‌افتد، باعث فسفریلاسیون



شکل ٤ ـ مسیر سیگنالینگ تیروزین کینازها و فعال سازی مسیرهای پیام دهی درون سلولی

قسمت سیتوپلاسمی گیرنده تیروزین کیناز می‌شود. این فرآیند در اکثر موارد آبشاری از فسفریلاسیون را فعال می‌کند که شامل فسفریلاسیون مولکول‌های پیام‌رسان داخل سلولی می‌شود. در برخی از تومورها گیرنده‌های تیروزین کیناز در اثر موتاسیون بدون اتصال لیگاند به‌طور دایم فسفریله هستند (۱۸).

۲ ـ ۱ ـ ۱ ـ مهارکننده‌های RTK به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند:

*** دسته اول ـ مهارکننده‌های Erb-B**

ErbB، خانواده‌ای از گیرنده‌های تیروزین کیناز انسانی است که از نظر ساختاری با گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) ارتباط دارد. کمبود فعالیت EGFR، در انسان با بیماری‌های تحلیل سیستم عصبی مثل آلزایمر یا MS و افزایش بیش از حد آن، سبب انواع سرطان‌ها می‌شود. تمام اعضای این خانواده از نظر ساختار مولکولی مشابه هستند و از یک بخش خارج سلولی که لیگاند به آن متصل می‌شود (طول این بخش تقریباً ۶۲۰ اسید آمینه است)، بخش غشایی ترانس ممبران که از عرض غشا عبور می‌کند، و بخش سیتوپلاسمی که نقش کینازی داشته و غنی از تیروزین است، تشکیل شده‌اند.

اعضای این خانواده شامل ۴ ایزوفرم می‌باشند:

- ErbB1/epidermal growth factor receptor (Her1, EGFR),
- ErbB2/human epidermal growth

factorreceptor 2 (Her2, Neu),

- ErbB3/Her3,
- ErbB4/Her4.

فعال‌سازی منطقه کینازی در دایمر ErbB، سبب فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی، از جمله Ras-Raf-MAPK و PI3-K/AKT pathway می‌شود. که با کمک داروهای مهارکننده می‌توان مانع فعالیت بیش از حد آن‌ها شد.

داروهایـــی که از این خانواده در بازار وجود دارد شامل ترکیب‌های زیر می‌باشند (شکل ۵):

- Gefitinib (Iressa®, AstraZeneca),
- Erlotinib (Tarceva®, OSI Pharmaceuticals),
- Lapatinib (Tykerb®, GlaxoSmithKline),
- Vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca),
- Afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim)

در این قســـمت رابطه ســـاختمان ـ اثر (SAR) و تغییـــرات صورت گرفته روی مولکول‌های رهبر مهارکننده‌های EGFR بـــرای تولید داروهای این دسته با ذکر دلیل به اختصار بررسی شده است:

۱ ـ ترکیب رهبر ساختار ۴ ـ آمینوکینازولین دارد.

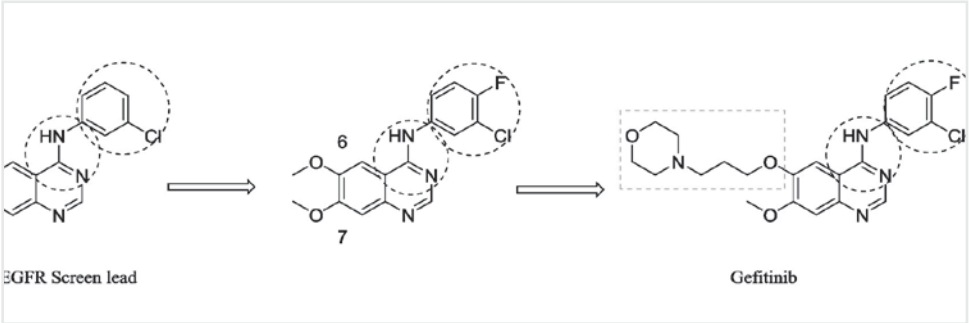
۲ ـ اســـتخلاف لیپوفیل کلر در ناحیه متا حلقه فنیل قرار دارد و سبب ایجاد برهم‌کنش هیدروفوب با گیرنده EGFR می‌شود.

۳ ـ قرار گرفتن استخلاف قطبی روی موقعیت ۶ حلقه کینازولین باعث افزایش اثربخشی و بهبود فارماکوکینتیک ترکیب می‌شود (تولید Gefitinib).

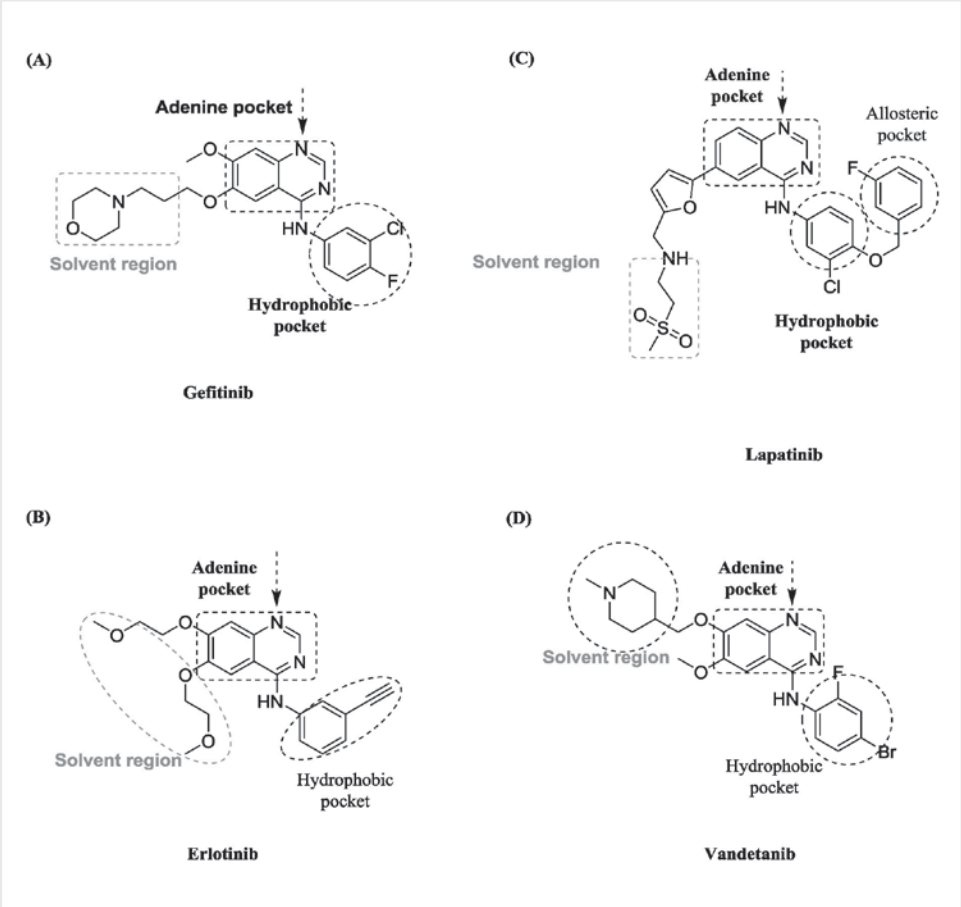
۴ ـ قـــرار گرفتـــن اســـتخلاف در موقعیت پارا حلقه آنیلین باعث ایجاد اثرها مهارکنندگی دوگانه EGFR-erbB2 می‌شود (تولید Lapatinib).

۵ ـ قرار گرفتن استخلاف قطبی در موقعیت پارا و استخلاف لیپوفیل در موقعیت متا حلقه کینازولین منجر به تولید Erlotinib شد.

۶ ـ قرار گرفتن گروه آکریل آمید که یک پذیرنده مناسب برای واکنش Michael addition است در موقعیت ۶ حلقه کینازولین باعث مهار غیرقابل برگشت و ایجاد پیوند کوالانسی با گیرنده می‌شود.



شکل ۵ ـ طراحی مهارکننده EGFR



شکل ۶ـ ساختار و برهم‌کنش مهارکننده‌های Gefitinib, Lapatinib, Erlotinib,Vandetanib با گیرنده مهارکننده‌های Erb-B

(تولید Afatinib).

برهم‌کنش‌هـــای اصلی داروهای این دســـته با ایزوفرم‌هـــای گیرنده Erb-B در شـــکل (۶) ارایه شده است که شامل:

۱ـ برهم‌کنش هیدروژنی ســـاختار کینازولین با ATP bonding site در پاکت آدنین

۲ـ برهم‌کنش آب‌گریز با اســـتخلاف متا روی حلقه آنیلین در پاکت هیدروفوب می‌باشد.

۳ـ اســـتخلاف زنجیـــری در موقعیت ۶ یا ۷، باعـــث افزایش کلـــی حلالیت مولکـــول و بهبود فارماکوکینتیک آن می‌شود.

۴ـ برهم‌کنـــش آب‌دوســـت N3 بـــا گـــروه هیدروکسیل Thr-766

۵ـ در ترکیب Afatinib، برهم‌کنش کووالانسی

گــروه آکریل آمیــد به‌عنوان پذیرنــده مایکل با آمینواســید سیســتئن در پاکت ATP که منجر به مهار غیرقابل برگشت می‌شود.

۶ ـ قرار گرفتن استخلاف روی موقعیت ۲ و ۴ حلقه آنیلین منجر ایجاد اثر مهارکنندگی می‌شــود (تولید Vandetanib)

۷ ـ قرار گرفتن استخلاف N ـ متیل پی‌پریدین روی موقعیــت ۷ حلقــه کینازولیــن باعث بهبود پوتنسی، حلالیت و فارماکوکنتیک می‌شود (تولید Vandetanib) (۸).

*** دسته دوم: مهارکننده‌های VEGF**

عملکرد بافت‌های مختلف به‌طور مســتقیم به شــبکه عروقی آن بافت وابسته اســت. بنابراین، زمانی که بافت جدیدی تشــکیل می‌شود، عروق خونی نیــز باید توأم با آن به وجود آیند. به همین دلیل، یکی از وقایع اولیه در رشــد جنینی پیدایش سیستم عروق خونی اســت که به آن وازکولوژنز (Vasculogenesis) می‌گوینــد. فرآیند دیگری در خصــوص رگ‌زایــی وجــود دارد آنژیوژنــز (Angiogenesis) اســت کــه در واقع به فرآیند بیولوژیکــی جوانه زدن رگ‌های جدید از رگ‌های موجود در بافت اطلاق می‌شود.

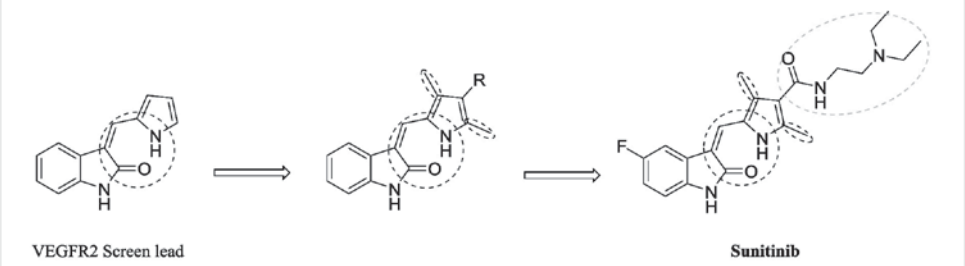
فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor –VEGF) به‌عنــوان فاکتورهــای میتوژن اصلــی درگیر در رگ‌زایــی مورد توجه خاصی قرار دارند و در واقع، باعث ایجاد رگ‌زایی و افزایش نفوذپذیری VEGF رگ‌ها می‌گردد که برای رشد تومورها حیاتی هستند (شکل ۷).

اعضای این خانواده بــه ۳ نوع گیرنده متفاوت متصل می‌شوند:

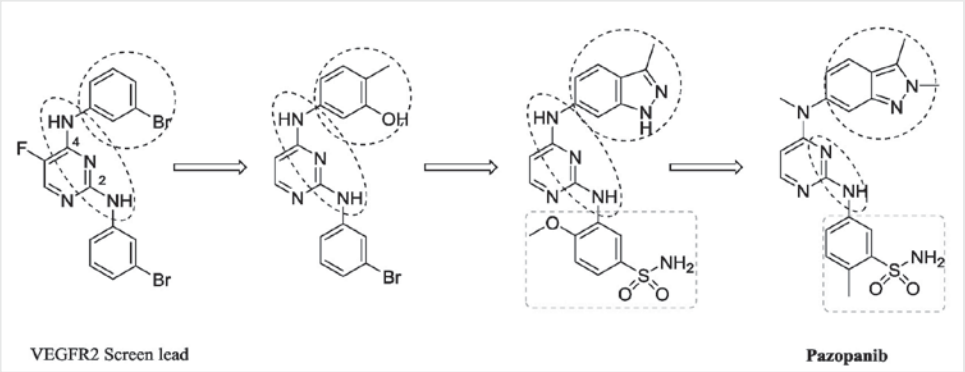
- VEGFR1 (Flt 1)
- VEGFR2 (Flk1)
- VEGFR3 (Flt4)

داروهای این دسته شامل:

- Sorafenib (Nexavar®, Bayer),
- Sunitinib (Sutent®, Pfizer),
- Pazopanib (Votrient®, GlaxoSmithKline),
- Axitinib (Inlyta®, Pfizer),
- Regorafenib (Stivarga®, Bayer),
- Nintedanib (Ofev®, Boehringer Ingelheim),
- Lenvatinib (Lenvima®, Eisai Inc.).



شکل ۷ ـ طراحی مهارکننده VEGFR2، سانیتینیب



شکل ۸ ـ تکامل ساختار پازوپانیب به‌عنوان مهارکننده VEGFR2

رابطه ساختمان و اثر ترکیب‌های این دسته از مهارکننده‌های کیناز عبارتند از:

۱ ـ یکی از ترکیب‌های رهبر در این خانواده ترکیب رهبر ۳ ـ پیرولیدنیل ایندولین ـ ۲ ـ اون می‌باشد.

۲ ـ استخلاف پیرول به همراه گروه‌های متیل روی آن باعث بهبود پوتنسی ترکیب می‌شود.

۳ ـ قرار گرفتن استخلاف کربوکسامید روی حلقه پیرول منجر افزایش فراهم زیستی خوراکی و افزایش حلالیت در آب می‌شود (تولید Sunitinib).

۴ ـ ترکیب رهبر دیگر در این خانواده ساختار ۲ و ۴ ـ بیس آنیلینو پیریمیدین دارد.

۵ ـ متیلاسیون یکی از نیتروژن‌های ساختار ۲ و ۴ ـ بیس آنیلینو پیریمیدین، منجر به بهبود نفوذپذیری و کاهش متابولیسم ترکیب می‌شود.

۶ ـ متیلاسیون نیتروژن حلقه ایندازول نیز باعث کاهش متابولیسم ترکیب می‌شود (تولید Pazopanib) (شکل ۸).

برهم‌کنش‌های اصلی داروهای این دسته با گیرنده VEGFR2 در شکل (۱ ـ ۹ و ۲ ـ ۹) ارایه شده است:

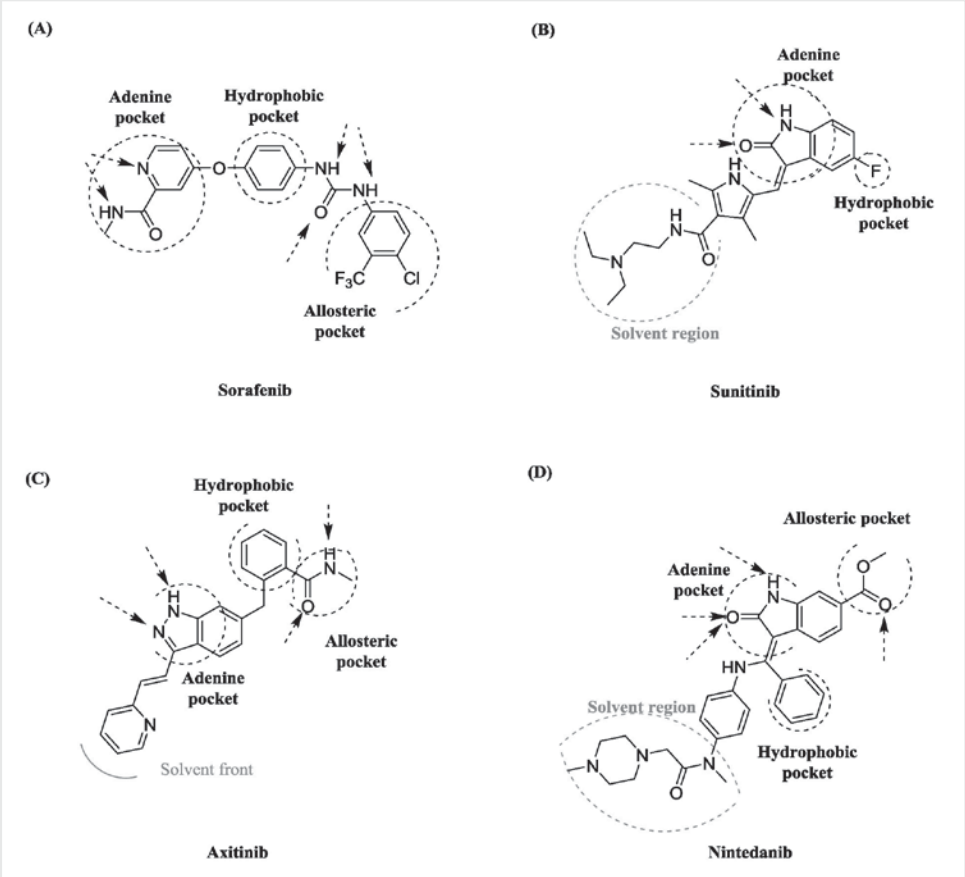
۱ ـ از برهم‌کنش‌های مهم این دسته از مهارکننده‌های VEGFR می‌توان به برهم‌کنش در پاکت آدنین بین گروه پیکولین آمید Sorafenib با Cys919، هسته ایندولینون Sunitinib با Cys919 و Cys917، و برهم‌کنش حلقه ایندازول Axitinib با Cys919 و Cys917، هسته ایندولینون Nint-edanib با Cys919 و Glu917 اشاره کرد.

۲ ـ برهم‌کنش دوم Sorafenib اتصال هیدروفوب بین گروه ۴ ـ کلرو ـ ۳ ـ (تری‌فلوئورومتیل) فنیل‌سورافنیب در پاکت آلوستریک و ایجاد پیوند هیدروژنی بین گروه اوره با Glu885 می‌باشد.

۳ ـ برهم‌کنش دوم Axitinib اتصال به پاکت آلوستریک از طریق گروه بنزآمید انتهایی می‌باشد.

۴ ـ برهم‌کنش دوم شامل اتصال به پاکت آلوستریک از طریق گروه کربوکسی متیل انتهایی است.

۵ ـ اتصال به ناحیه انحلال‌پذیری و بهبود



شکل (۱ ـ ۹) ـ ساختار و برهم‌کنش‌های مهارکننده‌های VEGFR

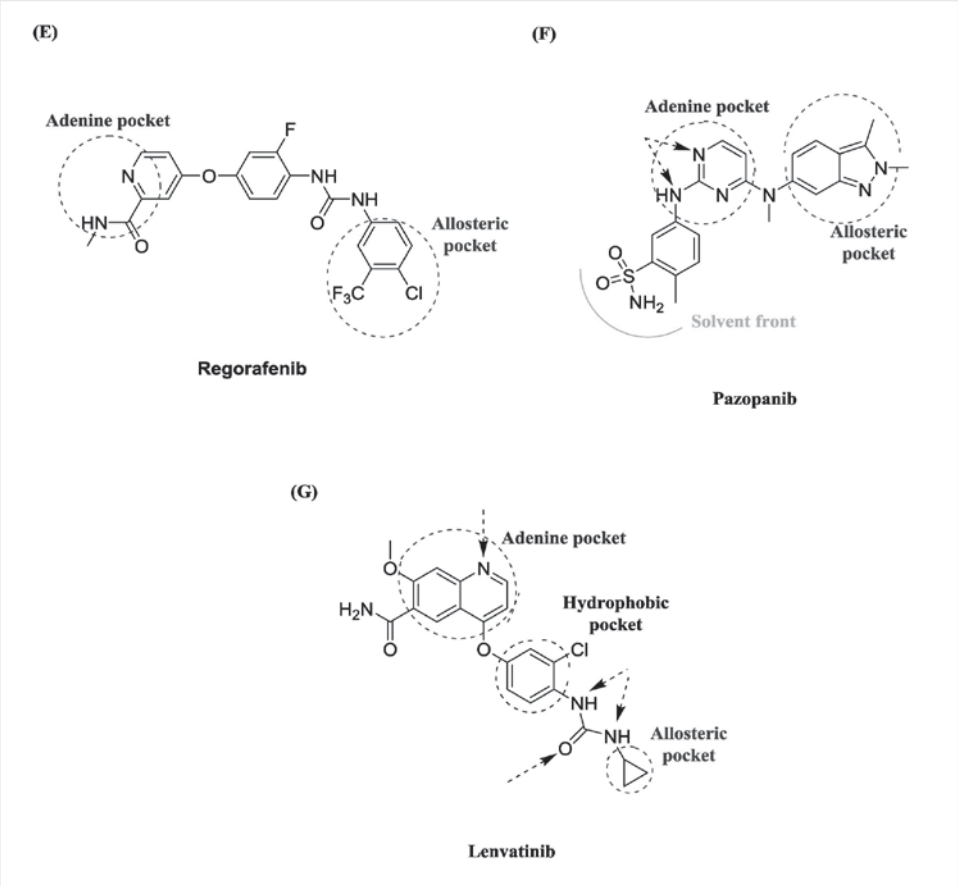
فارماکوکینتیک برای Nintedanib و Sunitinib به‌وسیله یک زنجیره طویل که در منطقه حلال قرار می‌گیرد و برای Axitinib به‌وسیله زنجیره با طول متوسط پیریدیل وینیل ممکن می‌گردد در حالی که این ناحیه در Sorafenib وجود ندارد و مشکل حلالیت پایین این دارو مربوط به فقدان همین گروه می‌باشد.

۶ ـ Regorafenib از لحاظ ساختاری کاملاً مشابه Sorafenib می‌باشد با این تفاوت که در ساختار آن یک اتم فلوئور اضافه‌تر می‌باشد.

۷ ـ Pazopanib و Lenvatinib نیز از دیگر مهارکننده‌های VEGFR می‌باشند (۸).

*** دسته سوم: مهارکننده‌های ALK**

آناپلاستیک لنفوم کیناز ALK به‌عنوان یکی



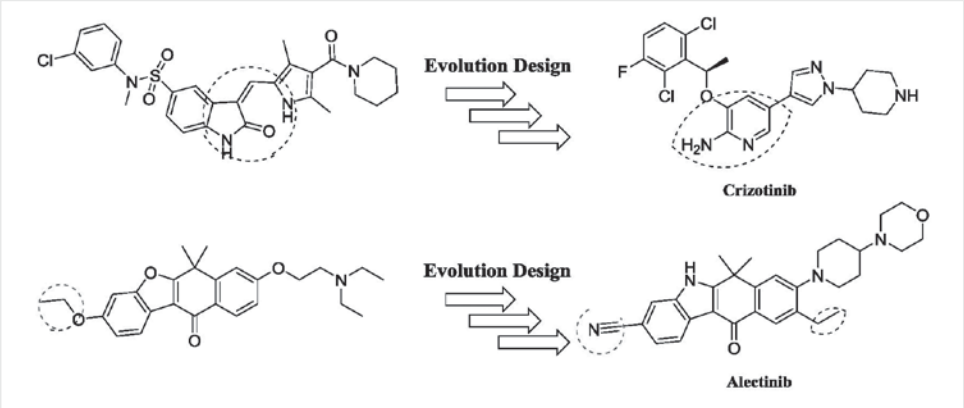
شکل (۲ ـ ۹) ـ ساختار و برهم‌کنش‌های مهارکننده‌های VEGFR

از گیرنده‌های تیروزین کیناز شـــناخته می‌شود که دارای نقش آنزیمی است و باعث بیان ژن ALK نیز می‌شود. داروهای این خانواده عبارتند از:

- Crizotinib (Xalkori, Pfizer)
- Ceritinib (Zykadia, Novartis)
- Alectinib (Alecensa, Roche)

رابطه ساختمان و اثر مهارکننده‌های ALK و نحوه تکامل داروهای این دسته از ترکیب‌های رهبر اولیه (شکل ۱۰) در ادامه ارایه شده است:

۱ ـ شـــکل (۱۰) نمایشگر نحوه سنتز داروهای Ceritinib، Crizotinib و Alectinib از Hitهای مربوط اســـت. در مورد Crizotinib ســـاختار پایه ایندولیـــن ـ ۲ ـ اون بود که طی فرآیند حلقه‌زایی ابتدا حلقه کاربازول تولید شد و سپس طی شکافت



شکل ۱۰ ـ تکامل داروها از Hits مربوط

حلقه و ساده کردن ساختار ۵ ـ آریل ـ ۳ ـ بنزیل ـ ۲ ـ آمینوپیریدین حاصل شد که در آن انانتیومر R پوتنسی بالاتری نسبت به S دارد.

۲ ـ قرار دادن استخلاف کلر در موقعیت ۲ و ۶ (موقعیت‌های اورتو حلقه فنیل) و استخلاف فلوئور در موقعیت ۳ (موقعیت متا حلقه فنیل) باعث افزایش اثرهای آنزیماتیک و سمیت سلولی ترکیب می‌شود.

۳ ـ ثابت کردن ساختار حلقه با گروه α ـ متیل نیز باعث افزایش اثرهای آنزیماتیک و سمیت سلولی می‌شود.

۴ ـ داروی دیگر این خانواده Ceritinib است که دارای حلقه دی‌آمینوپیریمیدین می‌باشد.

۵ ـ تکامل ساختاری Ceritinib، جهت افزایش اثربخشی و کاهش متابولیسم شامل سه تغییر زیر می‌باشد: جایگزینی گروه متوکسی با ایزوپروپوکسی، افزودن گروه متیل در موقعیت پاراحلقه و واژگونی حلقه پی‌پیریدین که مانع از تشکیل ۱ و ۴ ـ دی‌آمینوکینون به‌عنوان یک متابولیت دارای سمیت بالای کبدی، می‌شود. در شکل (۱۱) تکامل داروی Ceritinib ارایه شده است.

۶ ـ ساختار دیگر این خانواده ۳ ـ سیانوبنزو [b] کاربازول می‌باشد.

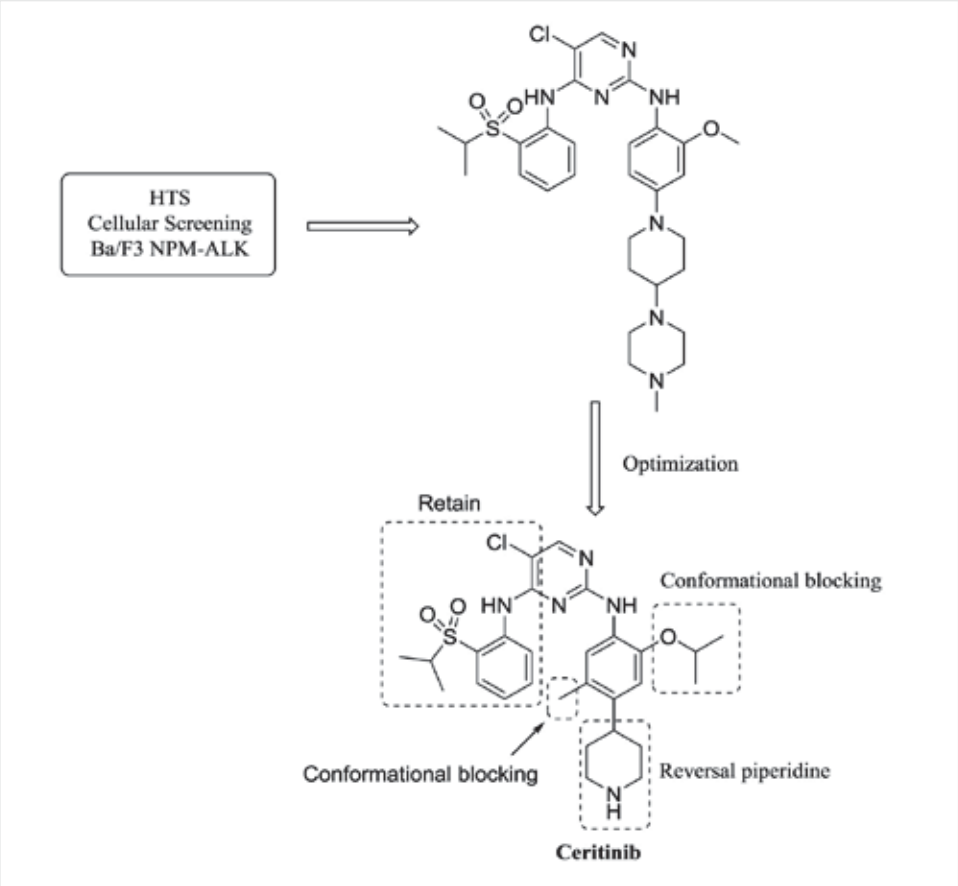
۷ ـ قرار گرفتن حلقه ایندول در ساختار این ترکیب‌ها باعث بهبود اثربخشی از طریق ایجاد پیوند هیدروژنی در پاکت آدنین می‌شود.

۸ ـ قرار گرفتن استخلاف سیانو روی ساختار اصلی باعث افزایش برهم‌کنش‌ها می‌شود.

۹ ـ استخلاف ۴ ـ مورفولینو پی‌پریدین نیز باعث افزایش برهم‌کنش‌ها در منطقه حلال (solvent region) و بهبود فارماکوکینتیک ترکیب می‌شود.

برهم‌کنش‌های اصلی این خانواده با گیرنده ALK به شرح زیر می‌باشد:

۱ ـ داروی Crizotinib دارای برهم‌کنش

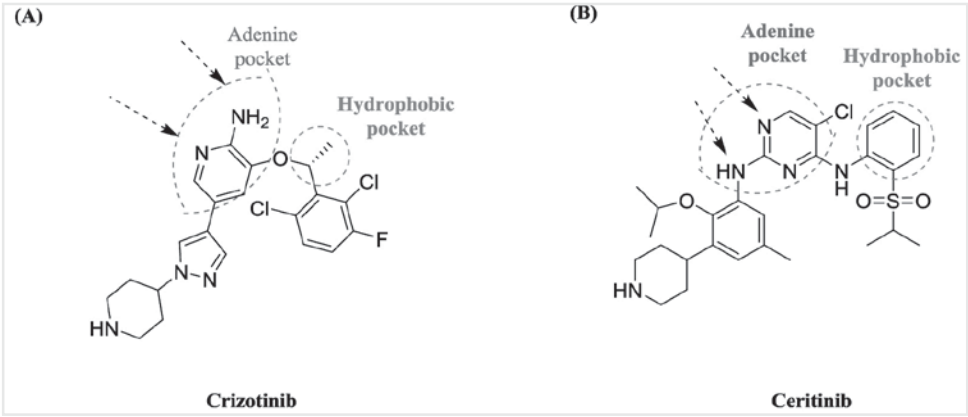


شکل ۱۱ ـ نحوه تهیه سرتینیب

هیدروژنی در پاکت آدنین بین ساختار آمینوپیریدین بـا Glu1197، و برهم‌کنـش آب‌گریز در پاکت هیدروفوب از طریق گروه متیل حلقه بنزیل اکسی در N-lobe می‌باشد.

۲ ـ داروی Ceritinib دارای برهم‌کنـش هیدروژنـی در پاکت آدنین بین سـاختار ۲ و ۴ ـ دی‌آمینـو پیریمیدین با Met1199 و برهم‌کنش آب‌گریز در پاکت هیدروفوب سـاختار ایزوپروپیل سولفونیل فنیل بوده و گروه ۲ ـ ایزوپروپوکسی ـ ۳ ـ (پیپریدیـن ـ ۴ ایل) فنیل در ناحیه بین حلال و پاکت اتصال ATP قرار می‌گیرد (۸).

ساختار و برهم‌کنش‌های Ceritinib و Crizo-tinib با گیرنده ALK در شـکل (۱۲) نمایش داده شده است.



شکل ۱۲ ـ ساختار و برهم‌کنش‌های Ceritinib و Crizotinib با گیرنده ALK

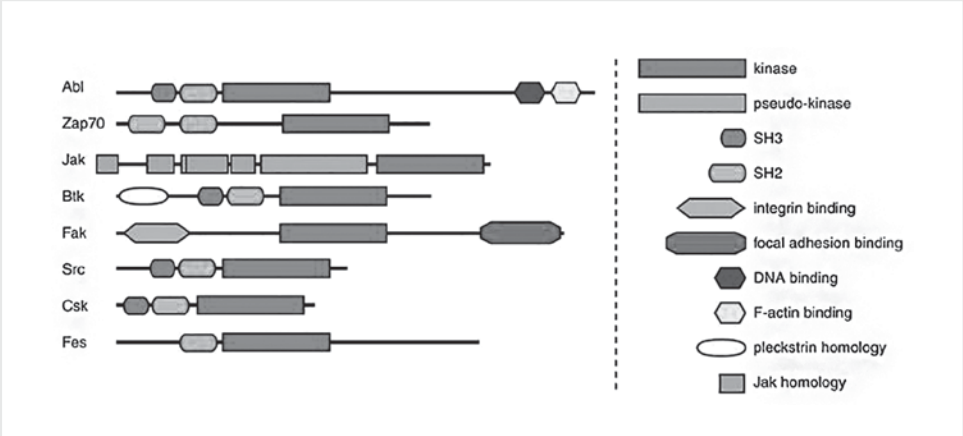
۲ ـ ۱ ـ تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای (NRTK)

این تیروزین کینازها عمدتاً در سیتوپلاسم سلول وجود دارند. تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای بر اساس همانندی توالی به خانواده‌های JAK ، ABL ، SRC و FAK تیروزین کیناز تقسیم می‌شوند. تاکنون هشت پروتئین تیروزین کیناز مختلف در میان خانواده Src شناسایی شده که در هدایت پیام از طریق گیرنده‌های فاکتورهای رشد و اینتگرین‌ها شرکت می‌کنند. Abl کینازها در مسیرهای پیام‌دهی متعددی شرکت دارند. FAK در چسبندگی سلولی شرکت می‌کنند (۱۹).

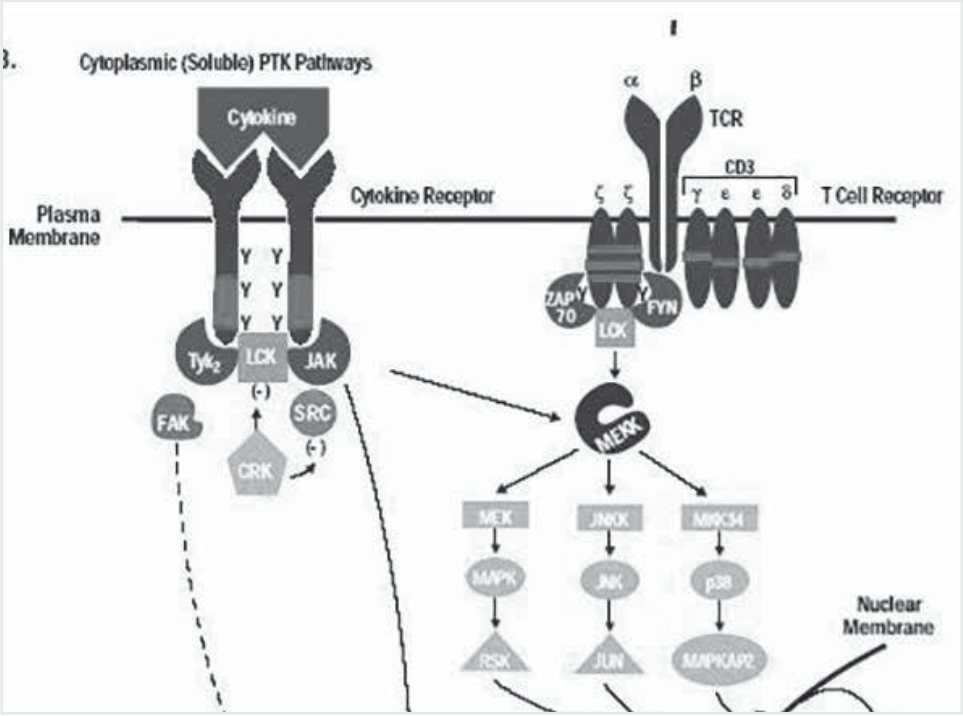
۱ ـ ۲ ـ ۱ ـ ساختار و عملکرد تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK)

تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) فاقد بخش خارج سلولی متصل‌شونده به لیگاند و بخش هلیکس غشا گذر می‌باشند و بیشترشان در سیتوپلاسم تمرکز پیدا کرده‌اند، برخی از تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) از طریق تغییر آمین انتهایی به سیتوپلاسم متصل شده‌اند. تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای علاوه بر دومین کاتالیتیک، دارای دومین‌هایی هستند که باعث تسهیل برهم‌کنش پروتئین ـ پروتئین، پروتئین ـ لیپید و پروتئین ـ نوکلئیک اسید می‌شوند. در این میان دومین‌های SH2 و SH3 به منظور برهم‌کنش‌های پروتئینی اختصاصی می‌باشند که در شکل (۱۳) ساختار کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) به‌صورت شماتیک ارایه شده است (۲۰).

تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) جزء جدایی‌ناپذیر آبشار پیام‌رسانی سلولی هستند که توسط گیرنده تیروزین کینازها یا توسط دیگر گیرنده‌های سطح غشایی مانند گیرنده‌های کوپل شده به پروتئین‌ها و گیرنده‌های سیستم ایمنی مانند گیرنده‌های سیتوکان، گیرنده‌های سلول T و سایر مسیرهای پیام‌دهی درون سلولی فعال می‌شوند و از این طریق اعمال حیاتی خود را انجام می‌دهند که



شکل ۱۳ ـ انواع تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK)



شکل ۱٤ ـ مسیر سیگنالینگ تیروزین کینازها و فعال سازی مسیرهای پیام دهی درون سلولی تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای

شکل (۱۴) مسیر سیگنالینگ فعال شدن این دسته از پروتئین‌های کینازی را به نمایش می‌گذارد (۲۱).

تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) نیز از طریق چند مکانیسم زیر غیرطبیعی شده و در بروز سرطان نقش دارند.

۱ ـ موتاسیون در ژن تنظیم‌کننده عملکرد آن‌ها مانند جهش در تیروزین ۵۲۷، Src کیناز که فعالیت آن‌ها را غیرطبیعی می‌کند..

۲ ـ جابه‌جا شدن غیرمعمول کروموزوم‌ها مانند Bcr- Abl کـــه در آن جابه‌جایـــی معکـــوس بین کروموزوم‌هـــای ۹ و ۲۲ رخ داده اســـت و در آن توالی ناحیـــه Bcr در کروموزوم ۲۲ و توالی Abl در کرومـــوزوم ۹ در کنار هم قـــرار می‌گیرند. این جابه‌جایـــی در ۹۵ درصد از مـــوارد لوکمی مزمن میلوژن دیده می‌شـــود و موســـوم به کروموزوم فیلادلفیا می‌باشد (۲۲).

۲ ـ ۱ ـ ۱ ـ مهارکننده‌هـــای غیرگیرنـــده‌ای تیروزین کیناز به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

*** مهارکننده‌های BCR-Abl**

ژن Bcr-Abl یـــا کرومـــوزوم فیلادلفیا منجر به تولید یک مولکـــول تیروزین کیناز غیرطبیعی با فعالیت بالا می‌شـــود که ســـبب ایجاد لوسمی میلوییدی مزمن می‌گردد. اولین کینازی که برای آن مهارکننده طراحی شـــد و تأییدیه FDA گرفت مهارکننده‌های BCR-Abl بودند که انقلابی عظیم در درمان لوســـمی میلوییدی مزمن (CML) ایجاد کردند.

داروهای مهارکننده این دسته عبارتند از :

- Imatinib (Gleevec®, Novartis),
- Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb),
- Nilotinib (Tasigna®, Novartis),
- Bosutinib (Bosulif®, Wyeth),
- Ponatinib (Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals)

رابطه ساختمان و اثر مهارکننده‌های BCR-Abl عبارتند از:

۱ ـ یکی از ترکیب‌هـــای رهبر در این خانواده دارای ساختار آنیلینو پیریمیدین می‌باشد.

۲ ـ قرار گرفتن یـــک گروه آمید در موقعیت ۳ حلقه آنیلین باعـــث بهبود فعالیت مهارکنندگی در برابر PKC می‌شود.

۳ ـ اســـتخلاف متیـــل در موقعیـــت ۶ باعث انتخاب‌پذیری ترکیب در برابر PKC می‌شود.

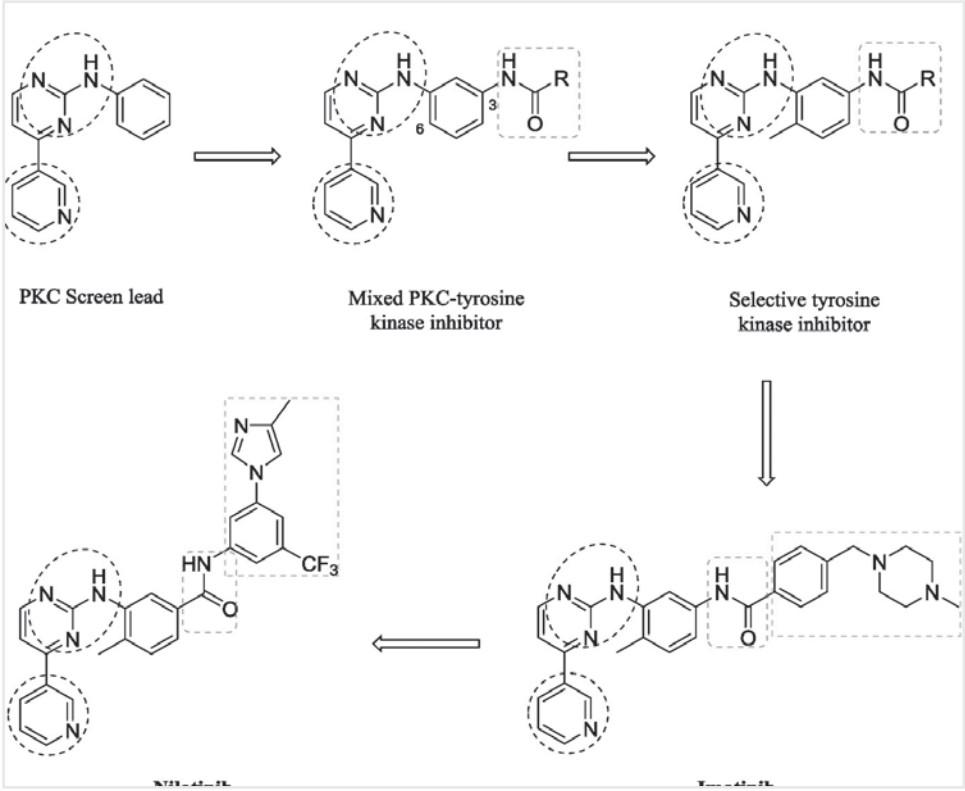
۴ ـ قرار گرفتن گروه قطبی N ـ متیل پیپرازین روی اســـتخلاف آمیدی منجر به بهبود حلالیت در آب و فراهم زیســـتی ترکیب می‌شـــود (تولید Imatinib در شکل (۱۵) نمایش داده شده است).

۵ ـ قرار گرفتن گروه لیپوفیل روی اســـتخلاف آمیـــدی باعـــث افزایـــش اثربخشـــی می‌شـــود (تولید Nilotinib در شکل (۱۵) نمایش داده شده است).

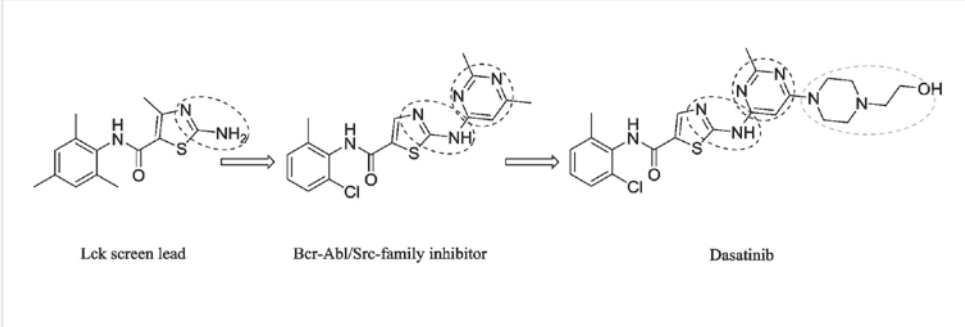
۶ ـ ترکیـــب رهبر دیگـــر در این خانواده دارای ساختار آمینوتیازول کربوکسامید می‌باشد.

۷ ـ استخلاف ۲ و۶ ـ دی‌متیل پیریمیدین روی گروه آمین باعث بهبود پوتنسی ترکیب می‌شود.

۸ ـ اســـتخلاف هیدروکســـی اتیل پی‌پرازین روی حلقه پیریمیدین بهترین میزان از پوتنســـی و فارماکوکنتیک را می‌دهد (تولید Dasatinib در شکل (۱۶) نمایش داده شده است).



شکل ۱۵ ـ تکامل ساختاری مهارکننده‌های BCR-Abl بر اساس ترکیب رهبر PKC



شکل ۱۶ ـ تکامل ساختار مهارکننده‌های BCR-Abl بر اساس ترکیب رهبر Lck

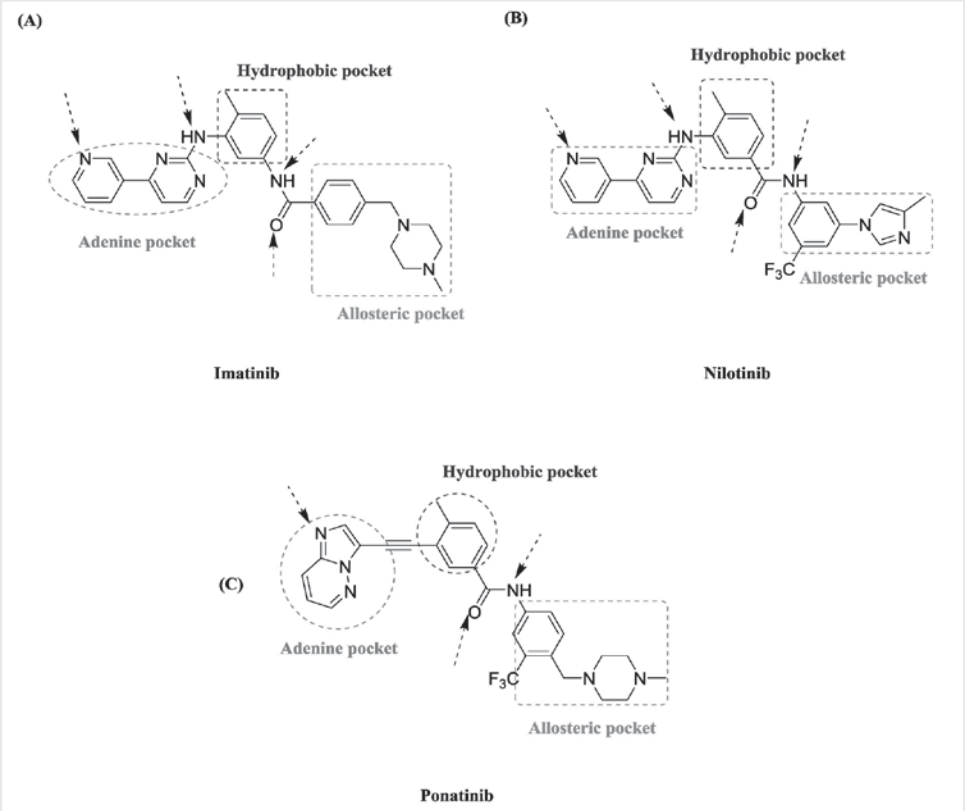
داروهـــای Imatinib، Nilotinib و Ponatinib، به موتیف DFG از شـــکل غیرفعال BCR-Abl و Dasatinib و Bosutinib، بـــه شکل فعال BCR-Abl متصل می‌شود. تفاوت این دو دسته از داروهای مهارکننده BCR-Abl در اسید آمینه‌هایی اســـت موجود در گیرنده‌هایی است که با آن‌ها برهم‌کنش ایجاد می‌کنند که در ادامه این برهم‌کنش‌ها ارایه می‌گردد.

ساختار و برهم‌کنش داروهای متصل‌شونده به فرم غیرفعال BCR-Abl در شکل (۱۷) ارایه شده است که این برهم‌کنش‌ها شامل:

۱ ـ برهم‌کنـــش هیدروژنـــی در پاکت آدنینی (برهم‌کنش حلقه پیریدینوپیریمیدین با Met318)

۲ ـ برهم‌کنـــش آب‌گریـــز در بخـــش پیوندی آلوســـتریک (اتصال حلقه پیپرازینی به His361 و Ile360)

۳ ـ و برهم‌کنـــش از نـــوع هیدروژنی با بخش آمیدی (اتصال Glu286 و Asp381 با هیدروژن



شکل ۱۷ ـ ساختار Nilotinib ، Imatinib و Ponatinib ، و برهم‌کنش آن‌ها با شکل غیرفعال BCR-Abl

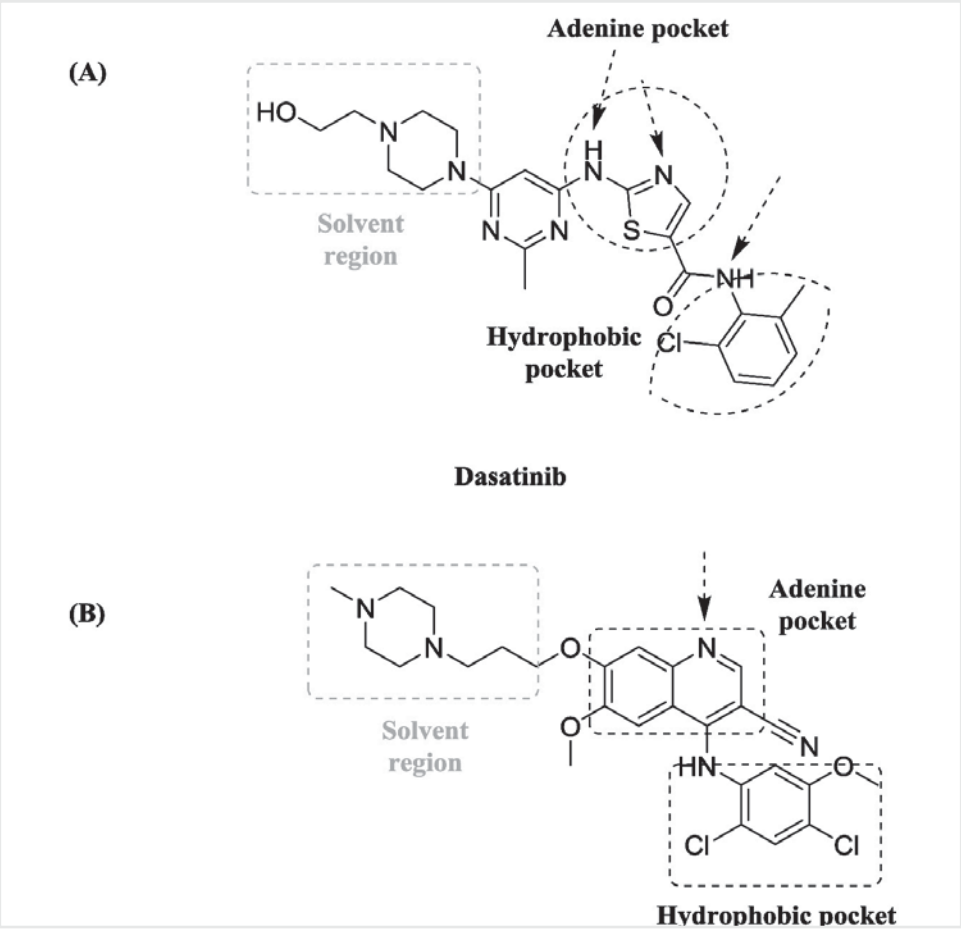
آمید) است.

ســاختار برهم‌کنش داروهای متصل‌شونده به شــکل فعال BCR-Abl در شکل (۱۸) ارایه شده است و شامل:

۱ ـ برهم‌کنــش هیدروژنــی حلقــه کینولین بوســوتینیب و حلقه ۲ ـ آمینو تیازول Datatinib در پاکت آدنینی

۲ ـ برهم‌کنش‌های آب‌گریز در بخش پیوندی هیدروفوب (اتصال حلقه آنیلین به آمینواسیدهای Thr315)

۳ ـ برهم‌کنش‌هــای ناحیــه حــلال (وجــود دم‌پیپرازینی) (۸).



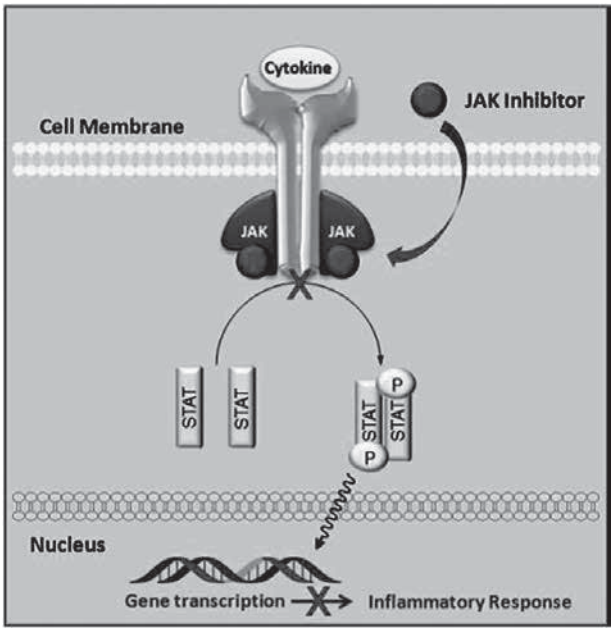
شکل ۱۸ ـ ساختار Bosutinibو Dasatinib ، و برهم‌کنش آن‌ها با شکل فعال BCR-Abl

*** مهارکننده‌های JAK کیناز**

گیرنده‌های مربوط به هورمون رشد، پرولاکتین، اریتروپوئیتین و سیتوکین‌ها فاقد فعالیت ذاتی تیروزین کینازی هستند. با اتصال سیتوکین به گیرنده، تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای نظیر Janus Kinas (JAK) به گیرنده متصل می‌شوند. اتصال JAK به گیرنده فعال موجب فسفریلاسیون و دیمریزاسیون آن می‌شود. دیمرهای JAK غالباً زیر واحدهای دیگر گیرنده سیتوکینی را در ریشه‌های تیروزین فسفریله می‌کنند. سپس این واحدهای فسفریله به‌عنوان جایگاه‌های شناسایی جهت اتصال سایر پروتئین‌های پیام‌رسان با نواحی SH2 (Src-Homology type-2) برهم‌کنش عمل می‌کنند. دیمرهای JAK به نوبه خود موجب فسفریلاسیون و دیمریزاسیون پروتئین‌های منومری مبدل‌های پیام و فعال‌کننده‌های رونویسی (STAT) آن‌ها می‌شوند. دیمرهای STAT فعال وارد هسته شده و سبب تحریک بیان برخی ژن‌ها می‌شوند (شکل ۱۹).

اعضای این خانواده شامل چهار ایزومر می‌باشند.

- JAK1
- JAK2
- JAK3
- TYK2



شکل ۱۹ ـ نحوه فعالیت مهارکننده‌های JAK

JAK3 به میزان بالایی در سلول‌های لنفوییدی بیان می‌شود و نقش بالایی در سیستم ایمنی ایفا می‌کند. بنابراین، مهارکننده‌های این خانواده نقش مهمی در درمان بیماری‌های اتوایمیون و اختلال‌های نئوپلاستیک ایفا می‌کنند.

دو داروی این خانواده عبارتند از:

- Ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corp.)
- Tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer)

Tofacitinib گیرنده‌های JAK2 ، JAK1 و JAK3 را مهار می‌کند و Ruxolitinib گیرنده‌های JAK1 و JAK2 را مهار می‌کند.

رابطه ساختمان و اثر مهار کننده‌های JAK کیناز عبارت است از:

۱ ـ دارای ساختار ۳ حلقه‌ای پیرولوپیریمیدین می‌باشند، که باعث افزایش پوتنسی و تثبیت مولکول در منطقه Hing می‌شود.

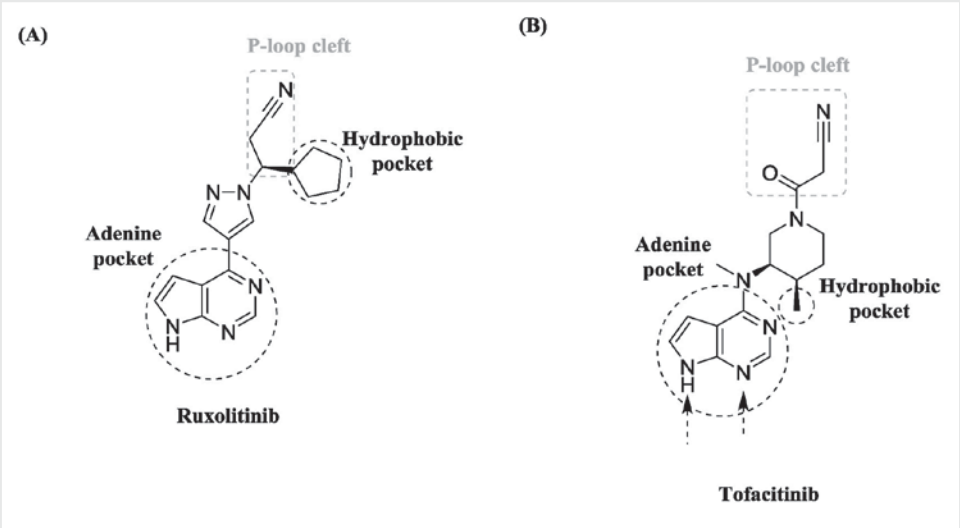
۲ ـ بین پی‌پیریدین و اسکلت اصلی کانفورماسیون‌سین (Syn) برقرار است.

۳ ـ استخلاف سیانواستامید روی حلقه پی‌پیریدین سبب بهبود پوتنسی و سلکتیویتی ترکیب می‌شود (تولید Tofacitinib).

برهم‌کنش‌های اصلی این خانواده از داروها با گیرنده JAK کیناز شامل:

۱ ـ داروی Ruxolitinib دارای برهم‌کنش هیدروژنی در پاکت آدنینی بین ساختار پیرولو [2,3-d] پیریمیدین با آمینواسیدهای Leu905 و Glu903 است.

۲ ـ داروی Tofacitinib دارای برهم‌کنش هیدروژنی در پاکت آدنینی بین ساختار پیرولو [2,3-d] پیریمیدین با آمینواسیدهای Leu932 و



شکل ۲۰ ـ ساختار Ruxolitinib و Tofacitinib و برهم‌کنش آن‌ها با گیرنده JAK

Glu930 و برهم‌کنش انتقال بار بازوی سیانواستیل در شکاف P-loop در N-lobe و برهم‌کنش گروه متیل متصل بـــه پی‌پیریدین با C-lobe در پاکت هیدروفوب است (شکل ۲۰) (۸).

*** مهارکننده پروتئین کیناز برگشت‌ناپذیر**

داروهـــای ایـــن دســـته شـــامل Ibrutinib و Afatinib می‌باشند و مکانیسم کلی آن‌ها از طریق افزایش مایـــکل و ایجاد پیوند کووالانســـی بین مولکول دارویی و سیستئن موجود در سایت فعال گیرنده مربوط می‌باشد. این دسته از مهارکننده‌ها، عملکرد اختصاصی‌تر و پوتنسی بالاتری دارند هر چند در این مورد این نگرانی وجود دارد که سمیت احتمالی نیز افزایش یابد.

برهم‌کنش‌های Afatinib با گیرنده شامل:

۱ ـ پیونـــد هیدروژنـــی در پاکـــت آدنین بین Met793 و حلقه کینازولین

۲ ـ برهم‌کنش آب‌گریز در پاکت هیدروفوب

۳ ـ تشـــکیل پیوند کـــووالان C-S بین دنباله Enone و Cys797

Ibrutinib یـــک مهارکننده NRTK می‌باشـــد که بروتون تیروزین کیناز را که جزء اصلی مســـیر ســـیگنالینگ گیرنده‌های B می‌باشد و در تنظیم تکثیر و زنده ماندن ســـلول‌های CLL نقش دارد را مورد هدف قرار می‌دهد.

برهم‌کنش‌های Ibrutinib با گیرنده شامل:

۱ ـ گـــروه ۴ ـ آمینو ایمیدازولو پیریمیدین مقلد حلقه آدنیـــن بوده و پیوندهای هیدروژنی متعددی را با پاکت آدنین برقرار می‌کند.

۲ ـ فنوکسی فنیل انتهایی با گیرنده ایجاد تداخل π- staching می‌کند.

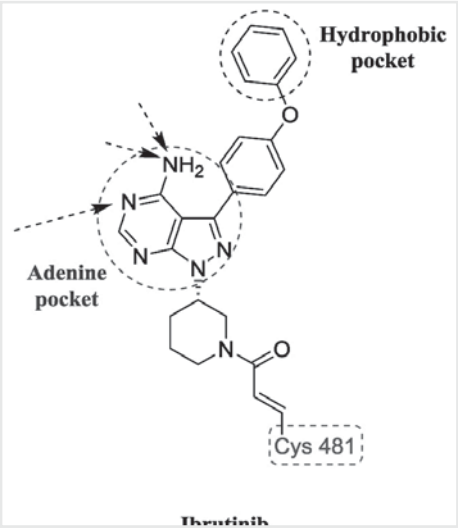
۳ ـ گـــروه آکریل آمیـــد پیک‌پیریدین به‌عنوان پذیرنده افزایش مایکل عمل می‌کند و با Cys481 برهم‌کنش می‌دهد (شکل ۲۱) (۸).

تا سال ۲۰۱۵ حدود ۲۸ مهارکننده کیناز معرفی شـــدندکه بیشـــتر آن‌ها مهارکننده تیروزین کیناز هستند (شکل ۲۲) (۲۱).

■ پیشنهادات و چالش‌ها

محدودیت‌ها و چالش‌های کشف دارو بر اساس مهارکننده‌های کیناز، پیشـــرفت چشـــمگیری در سال‌های اخیر داشـــته است به‌طوری که با وجود جوانی این مســـیر درمانی نســـبت به درمان‌های رایج و ســـنتی ســـرطان که عوارض بیشماری را به‌همراه داشـــتند در حال پیشـــی گرفتن اســـت. با وجود پیشـــرفت‌های به دســـت آمده در زمینه مهارکننده‌هـــای کینازی چند چالش مهم در برابر دانشـــمندان قرار دارد که ســـبب معطوف شـــدن نظر آن‌ها به بررســـی‌های بیشتر و کامل‌تر در این زمینه تحقیقاتی شـــده اســـت. بعضی از سؤالات چالش‌برانگیز که ممکن است به‌عنوان دستورالعمل برای توسعه آینده مهارکننده‌های کوچک مولکولی کیناز و تحول مرز تحقیق در این زمینه باشـــد، در ذیل به اختصار ارایه می‌گردد:

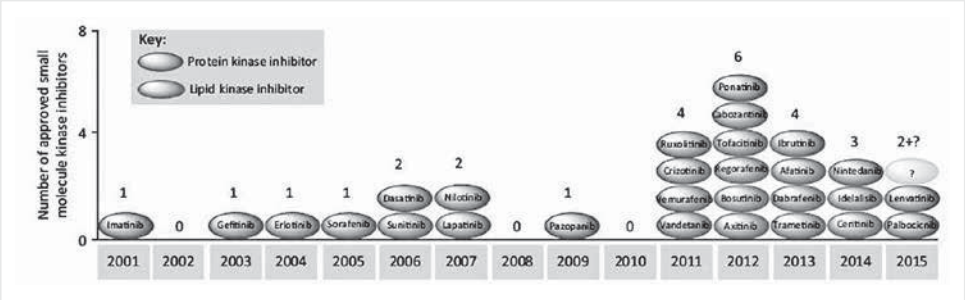
۱ ـ مهارکننده‌هـــای فعلی کیناز تنها روی یک زیر مجموعه کوچک از ژنوم انسان تمرکز می‌کنند و این نشـــان می‌دهد که بسیاری از کینازها نادیده گرفتـــه می‌شـــوند. بنابراین، نیاز به توســـعه ابزار و پروب‌هـــای انتخابـــی برای کشـــف توابع این kinases ناشناخته احســـاس می‌شود که ممکن اســـت به‌عنوان اهداف جدید برای مهارکننده‌های



شکل ۲۱ ـ ساختار Ibrutinib و برهم‌کنش کوالانسی آن با Cys 481 گیرنده

Small molecule کینـــازی عمل کنند. بنابراین، تأیید مهارکننده‌هایی که برای اولین بار یک قطعه کینازی جدید را مورد هـــدف قرار می‌دهند مانند Trametinib به‌عنوان اولین مهارکننده MEK و Ibrutinib به‌عنوان اولین مهارکننده BTK در سال ۲۰۱۳ و Palbociclib به‌عنـــوان اولین مهارکننده CDK در سال ۲۰۱۵، از اهمیت فوق‌العاده زیادی برخوردار هستند.

۲ ـ اگر چه تلاش‌های قابل توجهی برای توسعه مهارکننده‌های کیناز شـــده است، اما پیشرفت به دست آمده برای آن‌ها آشکار نیست و نقش این عوامل به‌طور کامـــل در بروز بیماری‌ها به اثبات نرســـیده به‌طوری که برای اولین بار تصویب این Idelalisib در سال ۲۰۱۴، حمایت از استراتژی اســـتفاده از مهارکننده‌های لیپید کیناز را به‌عنوان عوامل ضدســـرطان، به‌ویژه در ترکیب با ســـایر عوامل و روش‌های درمان ســـرطان، را پشتیبانی کرد و بنابراین، تهیه دلایل مهم‌تر و بیشتر برای اثبـــات این قضیه نیاز به بررســـی‌های بیشـــتر و جســـتجوی دقیق‌تر در این زمینه دارد. با توجه به نقش اساسی لیپید کیناز مانند PI3K در آبشارهای ســـلولی، انتظار می‌رود تحقیقات در مورد Small molecules مهارکننده PI3K نشان‌دهنده نقش ایـــن آنزیم نه تنها در ســـرطان، بلکه التهاب نیز باشـــد و بررســـی هرچه بیشـــتر این آنزیم، یک جهت امیدوارکننده برای کشـــف راه حل در این زمینه باشد.



شکل ۲۲ ـ نمودار کشف داروهای مهارکننده کینازی تا سال ۲۰۱۵ به تفکیک سال

۳ـ مهارکننده‌های کیناز به استثنای استفاده از موضوع شایع درمان سرطان، در درمان بیماری‌های مزمن غیرطبیعی مثل بیماری‌های قلبی ـ عروقی و CNS دارای توان بالقوه زیادی هستند. تأیید موفقیت‌آمیز Tofacitinib توسط FDA برای درمان آرتریت، به‌خوبی نشان‌دهنده این ارتباط می‌باشد. لازم به ذکر است که حتی برای درمان سرطان و برای شناخت بیشتر زیست‌شناسی سرطان چند منظوره، باید دانش بیشتری کسب کرد.

۴ـ فارماکوفورهای بیشتر باید برای کشف Scaffold های جدید مهارکننده کیناز مورد بررسی قرار گیرند. بیشتر مهارکننده‌های کیناز در حال حاضر بر اساس نتایج از HTS کشف شده‌اند، در حالی که HTS به‌طور فزاینده‌ای تأثیر خود را در مقابل Scaffoldهای مفیدی که از کتابخانه‌های موجود خارج شده‌اند، از دست داده است. بنابراین، نیاز فوری به غربالگری مولکول‌های در کتابخانه‌های ترکیبی وجود دارد.

۵ـ همان‌طور که بیان شد، مهارکننده‌های نوع I یا II کیناز، برگشت‌پذیر و نوع III و IV غیربرگشت‌پذیر هستند، موفقیت‌های حاصل از Afatinib و Ibrutinib، یک محرک قوی برای بازتاب دادن ایده است که هدف قرار دادن کیناز با مهارکننده‌های غیرقابل برگشت نتایج سودمندتری در مقابل مهارکننده‌های برگشت‌پذیر ارایه می‌کند که این نتیجه می‌تواند ناشی از آن باشد که مهارکننده‌های نوع III و IV (برگشت‌ناپذیر) ممکن است برهم‌کنش و انتخاب‌پذیری متفاوتی در مقایسه با مهارکننده‌های نوع I و II (برگشت‌پذیر) ارایه کنند. به‌طور خلاصه، مکانیسم‌های جدیدی از فعالیت در مورد مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر باید مورد بررسی قرار گیرد.

۶ـ مسأله سلکتیویتی مهارکننده‌های کیناز همیشه یک منطقه بحث‌انگیز است. مهارکننده‌های پیش از موعد (به‌عنوان مثال، استروسپورین) و مهارکننده‌های بعدی انتخابی به‌عنوان ابزار مفید در انکولوژی عمل می‌کنند. تا زمانی که نظریه اخیر مبنی بر این که مهارکننده‌های انتخابی که چند هدف را به‌طور هم‌زمان مهار می‌کنند، ممکن است بیشتر برای درمان سرطان پذیرفته شوند، ملاک قرار گیرد، مشخص می‌گردد که مهارکننده‌های کیناز لازم نیست انتخابی مطلق باشند و فقط یک پروفایل انتخابی مناسب برای تعادل کارآیی و سمیت ضروری است.

■ نتیجه‌گیری

در این مقاله تلاش گردیده که مسیرهای آینده که ممکن است منجر به کشف مهارکننده‌های کوچک کیناز با مکانیسم‌های عملکردی جدید، نشانه‌های درمانی جدید، ساختارهای متمایز و انتخاب‌های مختلف و مشخصات فارماکولوژیکی جدید شود، نیز پیشنهاد شده است. گرچه کارکرد فعلی مهارکننده‌های کوچک مولکولی کیناز بسیار متضاد است، اما پاسخ نهایی به سؤال این که کدام نوع مهارکننده‌های کیناز مفید است، باید از داده‌های بالینی و ساختاری کل مولکول‌های تأیید شده مورد بحث در این بررسی باشد.

منابع

1. Tannock I. The basic science of oncology. New York; London: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2005; 3417 - 6472.

2. Robinson DR. Yi-Mi W. Su-Fang L. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene 2000; 19: 5548.

3. Kolibaba KS. Druker BJ. Protein tyrosine kinases and cancer. Biochim Biophys Acta (BBA)-Rev Cancer 1997; 1333: F217 - F248.

4. Manning G. Whyte DB. Martinez R. Hunter T. Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. Science 2002; 298: 1912 -1934.

5. Ullrich A. Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. Cell 1990; 61: 203 - 212.

6. Liu Y. Gray NS. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. Nature Chem Biol 2006; 2: 358 - 364.

7. Madhusudan S. Ganesan TS. Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Clin Biochem 2004; 37: 618 - 635.

8. Wu P. Nielsen TE. Clausen MH. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. Trends Pharmacol Sci 2015; 36: 422 - 439.

9. Levitzki A. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. Eur J Cancer 2002; 5: 11-18.

10. Scheijen B. Gri J. Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease. Oncogene 2002; 21: 3314 - 3333.

11. Cohen P. Protein kinases—the major drug targets of the twenty-first century? Nature Rev Drug Discovery 2002; 1: 309.

12. Dancey J. Sausville EA. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. Nature Rev Drug Discovery 2003; 2: 296.

13. Force T. Kuida K. Namchuk M. Parang K. Kyriakis JM. Inhibitors of protein kinase signaling pathways: emerging therapies for cardiovascular disease. Circulation 2004; 109: 1196 -1205.

14. Heldin CH. Protein tyrosine kinase receptor signaling overview. In: Handbook of Cell Signaling (Second Edition); 2009: 419 - 426.

15. Wilkinson SE. Harris W. Selective tyrosine kinase inhibitors. Emerging Drugs 2000; 5: 287 - 297.

16. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2000; 103: 211 - 225.

17. Hubbard SR. and Miller WT. Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. Current Opinion Cell Biol 2007; 19: 117 - 123.

18. Levitzki A. Gazit A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. Science 1995; 267: 1782 - 1788.

19. Hubbard S. Structural analysis of receptor tyrosine kinases. Progress Biophys Mol Biol1999; 343 - 358.

20. Dengler MA. Staiger AM. Gutekunst M. Hofmann U. Doszczak M. Scheurich P. Oncogenic stress induced by acute hyper-activation of Bcr-Abl leads to cell death upon induction of excessive aerobic glycolysis. PLoS One 2011; 6: 1 - 13.

21. Hojjat-Farsangi M. Small-molecule inhibitors of the receptor tyrosine kinases: promising tools for targeted cancer therapies. Int J Mol Sci 2014; 15: 13768 -13801.