

بررسی رابطه ساختمان و اثر مهارکننده‌های تیروزین کیناز در درمان هدفمند انواع سرطان‌ها

دکتر لقمان فیروزپور^۱، دکتر زهرا رضایی^۲

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

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

■ خلاصه

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، تیروزین کیناز

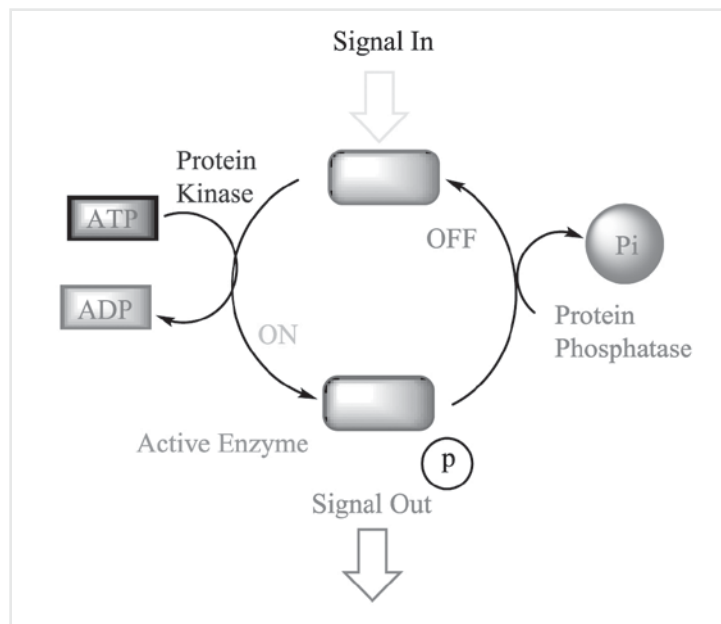
■ مقدمه

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

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 تیروزین کیناز، 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.

تنظیم فعالیت‌های مختلف سلولی، از جمله تکثیر، بقا، مرگ سلولی، متابولیسم، رونویسی، تمایز و برخی دیگر از فرآیندهای سلولی را بر عهده دارند. شواهد موجود دارویی و پاتولوژیک نشان داده است که کیناز هدف دارویی مهمی برای درمان بیماری‌های متعدد مانند سرطان، بیماری‌های التهابی، اختلال‌های سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، بیماری‌های قلبی - عروقی و دیابت است. عملکرد این دسته آنزیمی عکس پروتئین فسفاتازها می‌باشد که سبب دفسفریله شدن قطعات کینازها و غیرفعال شدن آن‌ها می‌شوند که شمای کلی این عملکرد معکوس بین کینازها و فسفاتازها در شکل (۱) ارایه شده است (۲).

تنظیمی که رشد طبیعی سلول را کنترل می‌کنند هم‌چنان به رشد خود ادامه می‌دهند و می‌توانند از طریق خون و سیستم لنفاوی به سایر بافت‌های بدن حمله کنند. بیشتر سرطان‌ها یک روند چند مرحله‌ای دارند که در هر مرحله، سلولی که تغییر می‌یابد، قابلیت پیدا کرده که باعث برتری سلول در زمینه رشد یا بقا نسبت به سایر سلول‌های طبیعی بدن می‌شود. پیشرفت‌های علمی در سال‌های اخیر فهم بشریت را از بیولوژی سرطان افزایش داده است. پروتئین‌های کیناز (PKs) نقش اساسی در ایجاد سرطان ایفا می‌کنند (۱). پروتئین کینازها کاتالیز انتقال گروه فسفات از ATP به سوبسترا و تولید واسطه برای مسیرهای سیگنالینگ و



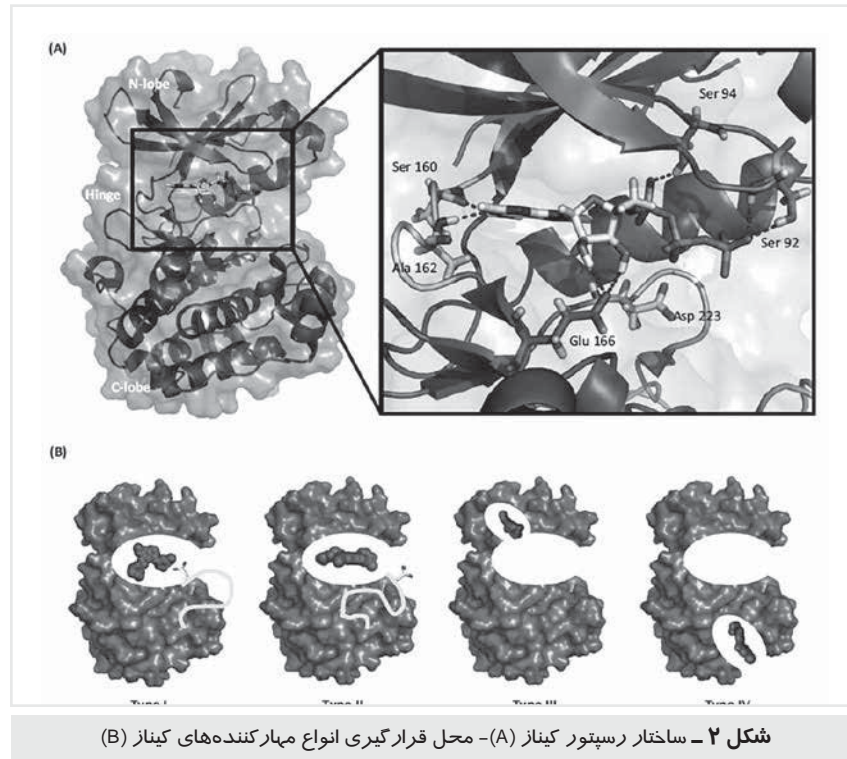
شکل ۱ - پروتئین کینازها و پروتئین فسفاتازها

شبهه 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 به هم 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 - 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 سیستمین 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 - قسمت B). مهارکننده‌های نوع I: از جمله بازدارنده‌های رقابتی ATP هستند که از طریق اتصال به آسپاراتات موتیف DFG به فرم فعال کیناز متصل می‌شوند. مهارکننده‌های نوع II: از طریق اتصال به آسپاراتات موتیف DFG به فرم غیرفعال کیناز، اثر خود را اعمال می‌کنند. مهارکننده‌های نوع III:

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 شده‌اند. 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 ارائه گردد و بر اساس ساختار cocrystal، اطلاعاتی در مورد SAR آن‌ها ارائه 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



ترئونین را فسفریله می‌کنند.
ج - کینازهای دو خاصیتی: هر سه اسیدآمینو تیروزین، سرین و ترئونین را فسفریله می‌کنند.
د - هیستیدین کینازها: اخیراً کشف شده‌اند و نیتروژن هیستیدین را فسفریله می‌کنند (۸، ۹).

۱ - تیروزین کینازها

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

به پاکت آلوستریک 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 اساس گروه جانبی آمینواسیدهایی که به‌عنوان سوبسترا فسفریله می‌کنند نیز طبقه‌بندی می‌شوند که عبارتند از:

الف - تیروزین کینازها (TKs): در این دسته از پروتئین کینازها، OH گروه فنلی تیروزین فسفریله می‌شود.

ب - سرین - ترئونین کینازها: این گروه از کینازها در درجه اول آمینواسیدهای سرین و

را ایفا می‌کنند.

تیروزین کینازها، آنزیم‌هایی هستند که فسفات را از ATP به گروه هیدروکسیل در اسیدآمینو 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 (۱۲، ۱۳).

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 پیام‌آور خارجی 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.

۱-۱- انواع تیروزین کینازهای گیرنده‌ای (RTK)

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

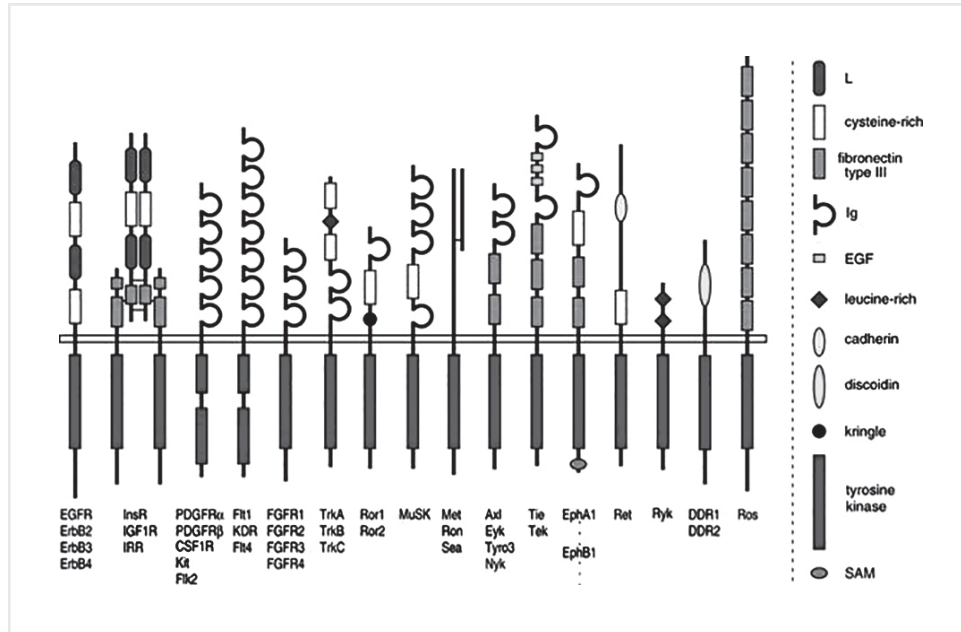
- * گیرنده انسولین (INSR)،
- * گیرنده‌هایی برای بسیاری از فاکتورهای رشد مانند گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR/ErbR)،
- * فاکتور رشد مشتق پلاکتی (PDGFR)،
- * فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFR)،
- * فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFR)
- * فاکتور رشد هیپاتوسیتی (HGFR/MET) (۱۵).

۱-۱-۱- 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 ماریچ غشایی) است که در ادامه آن دومین کاتالیتیکی تیروزین

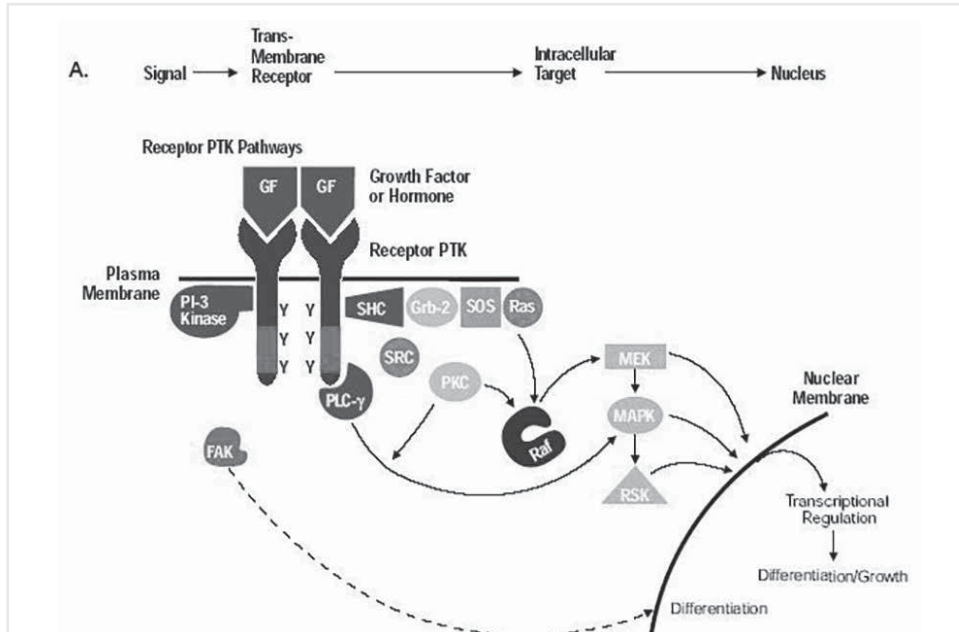


شکل ۳ - انواع گیرنده تیروزین کیناز

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

- ۱ - غیرطبیعی شدن ترشح فاکتورهای رشد به‌عنوان لیگاند اولیه که در نتیجه آن گیرنده بیشتر از سطح 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 - گیرنده‌های تیروزین کیناز به‌دنبال اتصال لیگاند اغلب دیمریزه یا اولیگومریزه می‌شوند. دیمریزه شدن و تغییرات کانفورماسیون که بعد از اتصال لیگاند اتفاق می‌افتد، باعث فسفریلاسیون

کیناز و در انتها شامل یک ناحیه کربوکسی است. ناحیه نزدیک غشایی و ناحیه انتهایی کربوکسی از نظر طولی در میان گیرنده تیروزین کینازها متفاوت است. این نواحی شامل دنباله تیروزین می‌باشند که هنگامی که لیگاند به گیرنده وصل می‌شود توسط بخش تیروزین کیناز فسفریله می‌شوند. در غیاب لیگاند، گیرنده به‌صورت غیرفسفریله و مونومریک است و با اتصال لیگاند به جایگاه فعال خود، گیرنده دیمر شده 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).



شکل ۴ - مسیر سیگنالینگ تیروزین کینازها و فعال سازی مسیرهای پیام دهی درون سلولی

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

قسمت سیتوپلاسمی گیرنده تیروزین کیناز می‌شود. این فرآیند در اکثر موارد آبخاری 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 دائم فسفریله هستند (۱۸).

۲ - ۱ - ۱ - مهارکننده‌های RTK به سه دسته

کلی تقسیم می‌شوند:

* دسته اول - 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

و تغییرات صورت گرفته روی مولکول‌های رهبر مهارکننده‌های EGFR برای تولید داروهای این دسته با ذکر دلیل به اختصار بررسی شده است:

۱- ترکیب رهبر ساختار ۴- آمینو کینازولین دارد.
 ۲- استخلاف لیپوفیل کلر در ناحیه متا حلقه فنیل قرار دارد و سبب ایجاد برهم‌کنش هیدروفوب با گیرنده EGFR می‌شود.

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

۴- قرار گرفتن استخلاف در موقعیت پارا حلقه آنیلین باعث ایجاد اثرها مهارکنندگی دوگانه EGFR-erbB2 می‌شود (تولید Lapatinib).

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

۶- قرار گرفتن گروه آکریل امید 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.

factorreceptor 2 (Her2, Neu),

➤ ErbB3/Her3,

➤ ErbB4/Her4.

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

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

➤ Gefitinib (Iressa®, AstraZeneca),

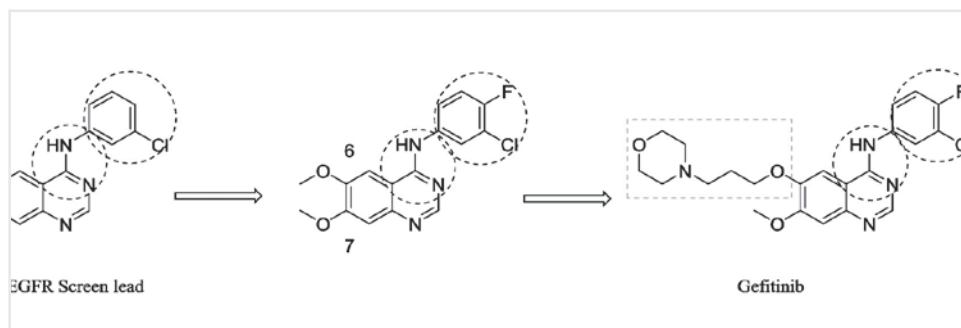
➤ Erlotinib (Tarceva®, OSI Pharmaceuticals),

➤ Lapatinib (Tykerb®, GlaxoSmith-Kline),

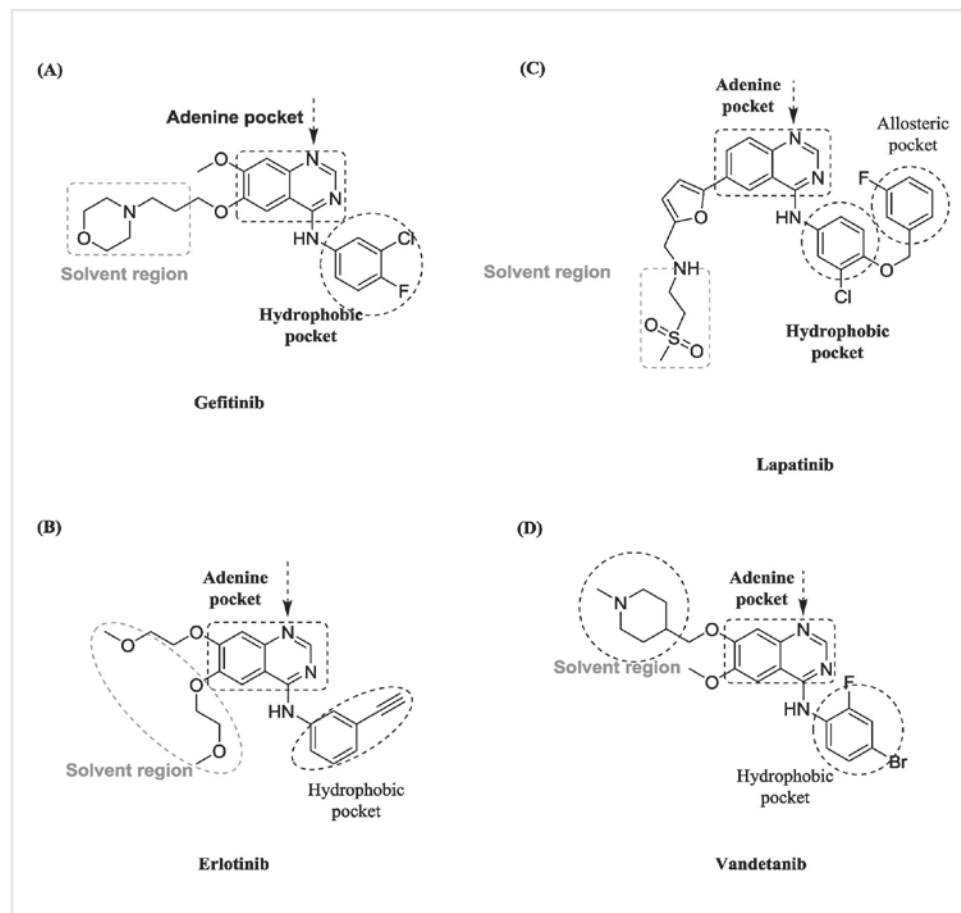
➤ Vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca),

➤ Afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim)

در این قسمت رابطه ساختمان- اثر (SAR)



شکل ۵- طراحی مهارکننده EGFR



شکل ۶- ساختار و برهم کنش مهارکننده‌های Erb-B با Gefitinib, Lapatinib, Erlotinib, Vandetanib با گیرنده مهارکننده‌های Erb-B

حلقه آنیلین در پاکت هیدروفوب می‌باشد.
 ۳- استخلاف زنجیری در موقعیت ۶ یا ۷، باعث افزایش کلی حلالیت مولکول و بهبود فارماکوکینتیک آن می‌شود.
 ۴- برهم کنش آبدوست N3 با گروه هیدروکسیل Thr-766
 ۵- در ترکیب Afatinib، برهم کنش کووالانسی

(تولید Afatinib).
 برهم کنش‌های اصلی داروهای این دسته با ایزوفرم‌های گیرنده Erb-B در شکل (۶) ارایه شده است که شامل:
 ۱- برهم کنش هیدروژنی ساختار کینازولین با ATP bonding site در پاکت آدنین
 ۲- برهم کنش آب‌گریز با استخلاف متا روی

فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) به‌عنوان فاکتورهای میتوز اصلی درگیر در رگ‌زایی 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 به 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.).

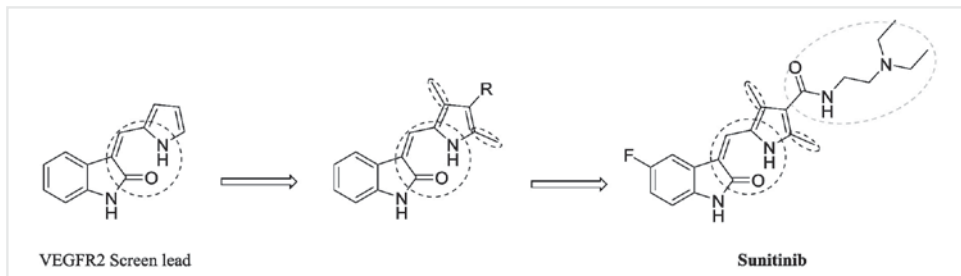
گروه آکریل آمید به‌عنوان پذیرنده مایکل با آمینواسید سیستئین در پاکت ATP که منجر به مهار غیرقابل برگشت می‌شود.

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

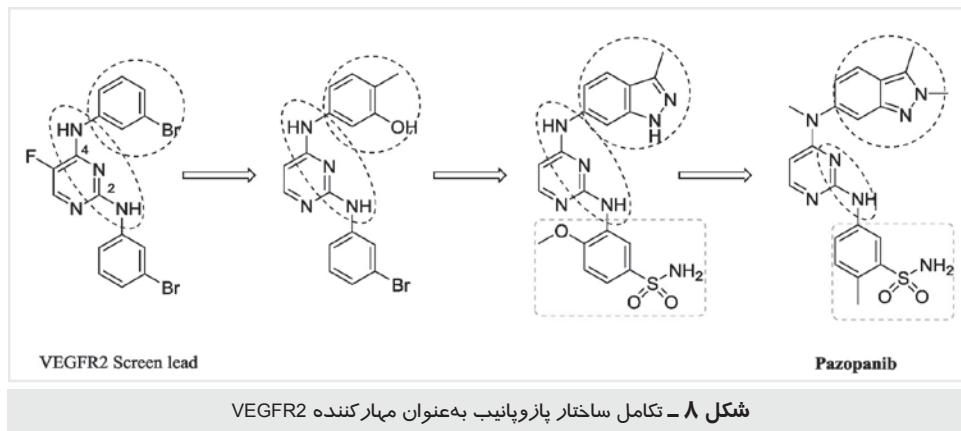
۷- قرار گرفتن استخلاف N-متیل‌پی‌پریدین روی موقعیت ۷ حلقه کینازولین باعث بهبود پوتنسی، حالیت و فارماکوکنتیک می‌شود (تولید Vandetanib) (۸).

* دسته دوم: مهارکننده‌های VEGF

عملکرد بافت‌های مختلف به‌طور مستقیم به شبکه عروقی آن بافت وابسته است. بنابراین، زمانی که بافت جدیدی تشکیل می‌شود، عروق خونی نیز باید توأم با آن به وجود آیند. به همین دلیل، یکی از وقایع اولیه در رشد جنینی پیدایش سیستم عروق خونی است که به آن وازکولوژنز (Vasculogenesis) می‌گویند. فرآیند دیگری در خصوص رگ‌زایی وجود دارد آنژیوژنز (Angiogenesis) است که در واقع به فرآیند بیولوژیکی جوانه زدن رگ‌های جدید از رگ‌های موجود در بافت اطلاق می‌شود.



شکل ۷ - طراحی مهارکننده VEGFR2، سانیتینیب



گیرنده VEGFR2 در شکل (۱ - ۹ و ۲ - ۹) ارائه شده است:

۱ - 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 - برهم‌کنش دوم Sorafenib اتصال هیدروفوب بین گروه ۴ - کلرو - ۳ - (تری‌فلوئورومتیل) فنیل سورافنیب در پاکت آلوستریک و ایجاد پیوند هیدروژنی بین گروه اوره با Glu885 می‌باشد.

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

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

۵ - اتصال به ناحیه انحلال‌پذیری و بهبود

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

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

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

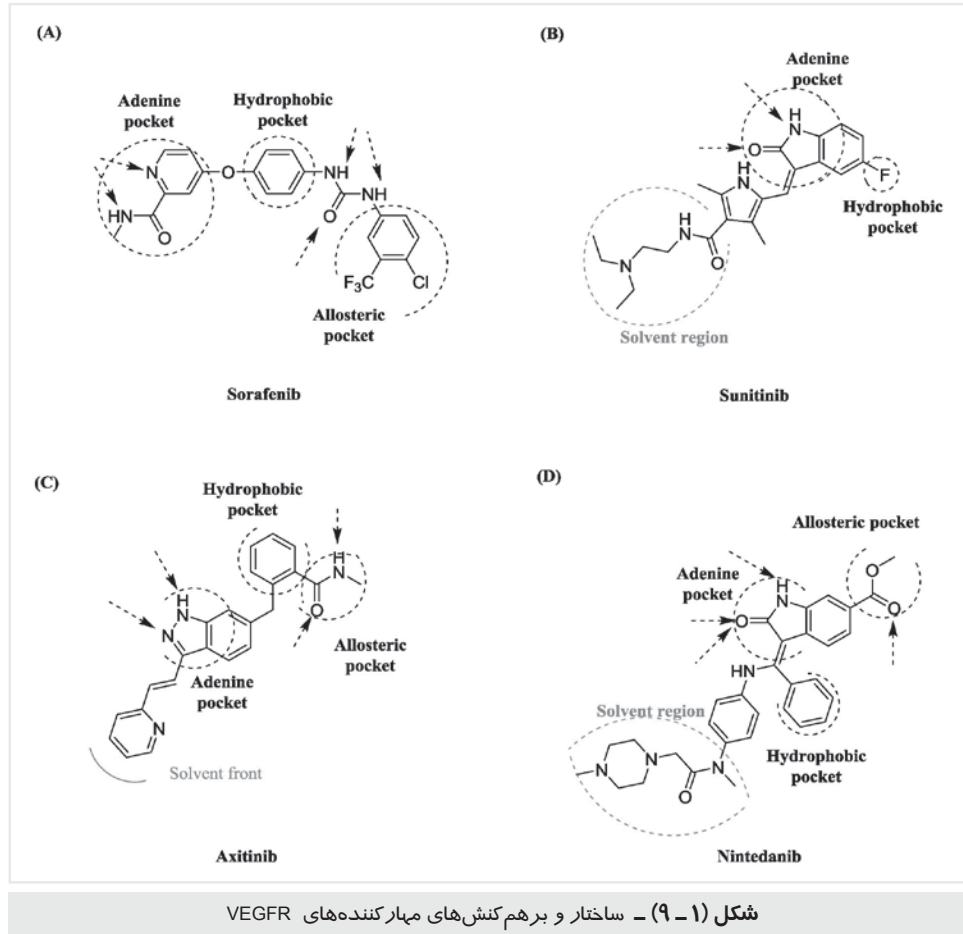
۳ - قرار گرفتن استخلاف کربوکسامید روی حلقه پیرول منجر افزایش فراهم‌زیستی خوراکی و افزایش حلالیت در آب می‌شود (تولید Sunitinib).

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

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

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

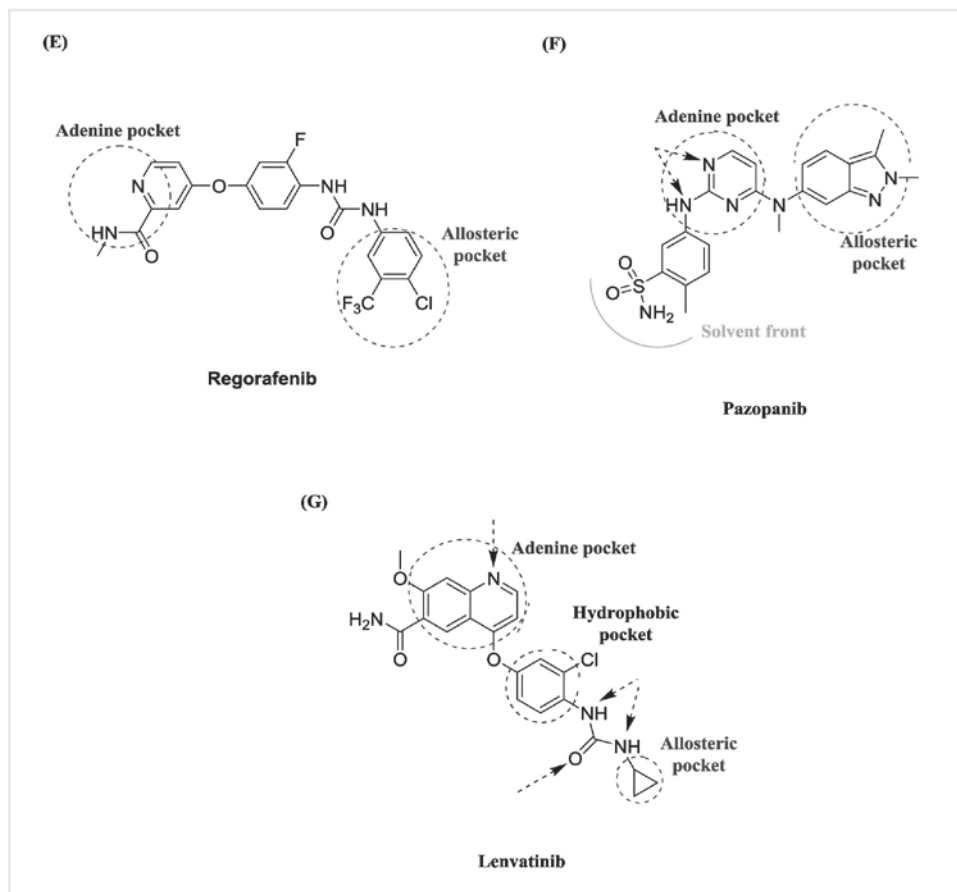
برهم‌کنش‌های اصلی داروهای این دسته با



۶- Regorafenib از لحاظ ساختاری کاملاً مشابه Sorafenib می‌باشد با این تفاوت که در ساختار آن یک اتم فلورین اضافه‌تر می‌باشد. ۷- Pazopanib و Lenvatinib نیز از دیگر مهارکننده‌های VEGFR می‌باشند (۸).

* دسته سوم: مهارکننده‌های ALK
 آناپلاستیک لنفوم کیناز ALK به‌عنوان یکی

فارماکوکینتیک برای Sunitinib و Nintedanib 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.



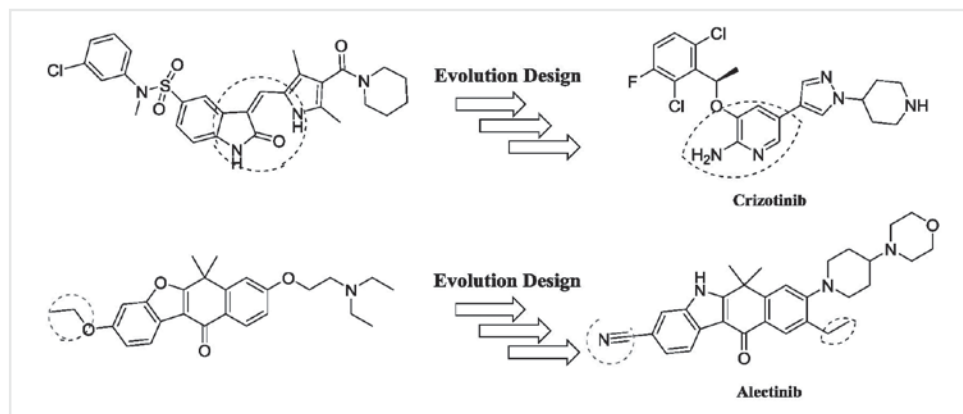
شکل (۲-۹) - ساختار و برهم‌کنش‌های مهارکننده‌های VEGFR

تکامل داروهای این دسته از ترکیب‌های رهبر اولیه (شکل ۱۰) در ادامه آرایه شده است:

۱- شکل (۱۰) نمایشگر نحوه سنتز داروهای Ceritinib، Crizotinib و Alectinib از Hit‌های مربوط است. در مورد Crizotinib ساختار پایه ایندولین - ۲ - اون بود که طی فرآیند حلقه‌زایی ابتدا حلقه کاربازول تولید شد و سپس طی شکافت

از گیرنده‌های تیروزین کیناز شناخته می‌شود که دارای نقش آنژیومی 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



شکل ۱۰- تکامل داروها از Hits مربوط

۱ و ۴ - دی آمینوکینون به عنوان یک متابولیت دارای سمیت بالای کبدی، می شود. در شکل (۱۱) تکامل داروی Ceritinib ارایه شده است.

۶ - ساختار دیگر این خانواده ۳ - سیانوبنزو [b] کاربازول می باشد.

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

۸ - قرار گرفتن استخلاف سیانو روی ساختار اصلی باعث افزایش برهم کنشها می شود.

۹ - استخلاف ۴ - مورفولینو پی پریدین نیز باعث افزایش برهم کنشها در منطقه حلال (solvent region) و بهبود فارماکوکینتیک ترکیب می شود.

برهم کنشهای اصلی این خانواده با گیرنده ALK به شرح زیر می باشد:

۱ - داروی Crizotinib دارای برهم کنش

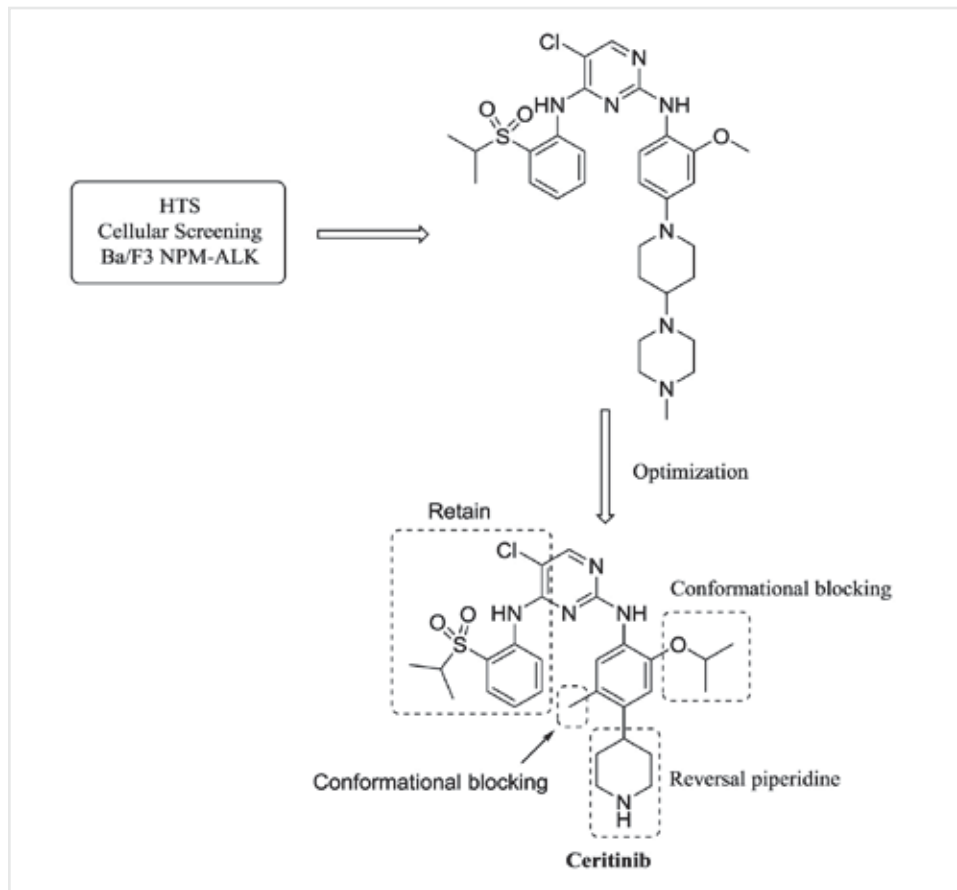
حلقه و ساده کردن ساختار ۵ - آریل - ۳ - بنزیل
۲ - آمینوپیریدین حاصل شد که در آن انانتیومر R پوتنسی بالاتری نسبت به S دارد.

۲ - قرار دادن استخلاف کلر در موقعیت ۲ و ۶ (موقعیت های اورتو حلقه فنیل) و استخلاف فلورور در موقعیت ۳ (موقعیت متا حلقه فنیل) باعث افزایش اثرهای آنزیماتیک و سمیت سلولی ترکیب می شود.

۳ - ثابت کردن ساختار حلقه با گروه α - متیل نیز باعث افزایش اثرهای آنزیماتیک و سمیت سلولی می شود.

۴ - داروی دیگر این خانواده Ceritinib است که دارای حلقه دی آمینوپیریمیدین می باشد.

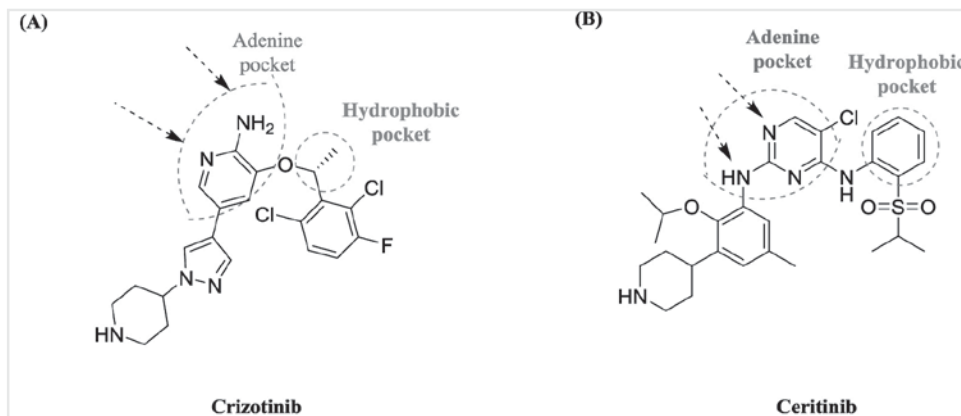
۵ - تکامل ساختاری Ceritinib، جهت افزایش اثربخشی و کاهش متابولیسم شامل سه تغییر زیر می باشد: جایگزینی گروه متوکسی با ایزوپروپوکسی، افزودن گروه متیل در موقعیت پارا حلقه و واژگونی حلقه پی پریدین که مانع از تشکیل



شکل ۱۱ - نحوه تهیه سرتینیب

آب‌گریز در پاکت هیدروفوب ساختار ایزوپروپیل سولفونیل فنیل بوده و گروه ۲ - ایزوپروپوکسی - ۳ - (پپیریدین - 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 شکل (۱۲) نمایش داده شده است.

هیدروژنی در پاکت آدنین بین ساختار آمینوپیریدین با Glu1197، و برهم‌کنش آب‌گریز در پاکت هیدروفوب از طریق گروه متیل حلقه بنزیل اکسی در N-lobe می‌باشد.
۲ - داروی Ceritinib دارای برهم‌کنش هیدروژنی در پاکت آدنین بین ساختار ۲ و ۴ - دی‌آمینو پیریمیدین با Met1199 و برهم‌کنش



شکل ۱۲ - ساختار و برهم کنش‌های Ceritinib و Crizotinib با گیرنده ALK

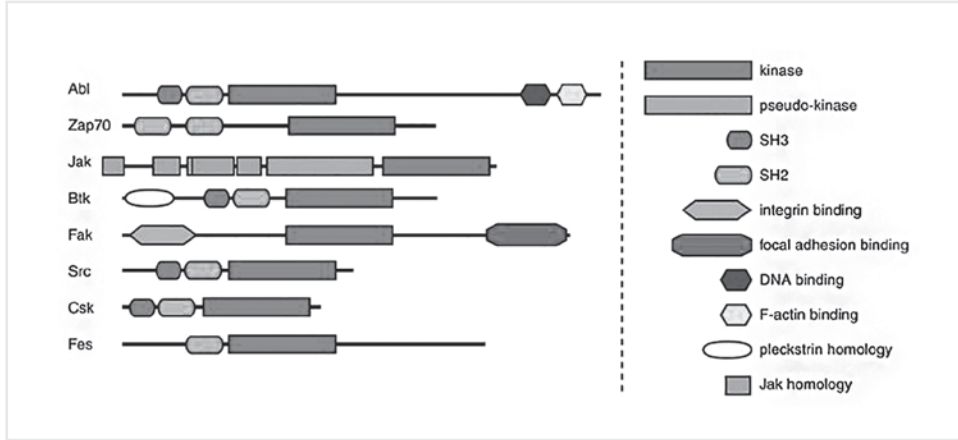
کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) از طریق تغییر آمین انتهایی به سیتوپلاسم متصل شده‌اند. تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای علاوه بر دومین کاتالیتیک، دارای دومین‌هایی هستند که باعث تسهیل برهم کنش پروتئین - پروتئین، پروتئین - لیپید و پروتئین - نوکلئیک اسید می‌شوند. در این میان دومین‌های SH2 و SH3 به منظور برهم کنش‌های پروتئینی اختصاصی می‌باشند که در شکل (۱۳) ساختار کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) به صورت شماتیک ارائه 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 مسیره‌های پیام‌دهی درون سلولی فعال می‌شوند و از این طریق اعمال حیاتی خود را انجام می‌دهند که

۲-۱ - تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای (NRTK)

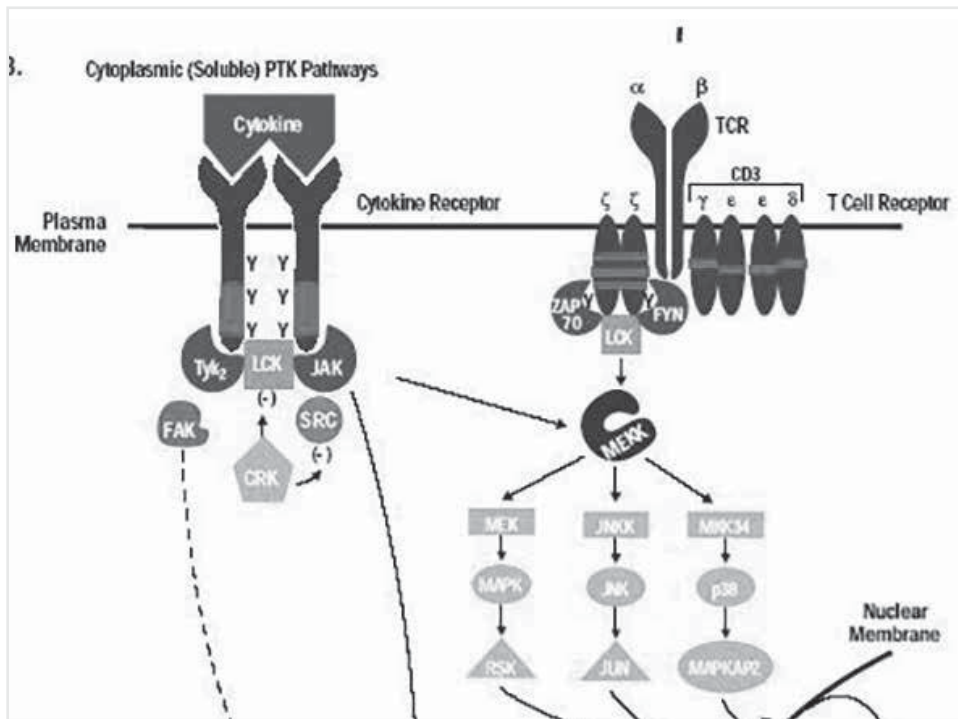
این تیروزین کینازها عمدتاً در سیتوپلاسم سلول وجود دارند. تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای بر اساس همانندی توالی به خانواده‌های JAK، ABL، SRC و FAK تیروزین کیناز تقسیم می‌شوند. تاکنون هشت پروتئین تیروزین کیناز مختلف در میان خانواده SRC شناسایی شده که در هدایت پیام از طریق گیرنده‌های فاکتورهای رشد و اینترگرین‌ها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

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

تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK) فاقد بخش خارج سلولی متصل شونده به لیگاند و بخش هلیکس غشا گذر می‌باشند و بیشترشان در سیتوپلاسم تمرکز پیدا کرده‌اند، برخی از تیروزین



شکل ۱۳ - انواع تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای (NRTK)



شکل ۱۴ - مسیر سیگنالینگ تیروزین کینازها و فعال‌سازی مسیرهای پیام دهی درون سلولی تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای

Squibb),

- Nilotinib (Tasigna®, Novartis),
- Bosutinib (Bosulif®, Wyeth),
- Ponatinib (Iclusig®, Ariad Pharmaceuticals)

رابطه ساختمان و اثر مهارکننده‌های BCR-Abl عبارتند از:

- ۱ - یکی از ترکیب‌های رهبر در این خانواده دارای ساختار آنیلینو پیریمیدین می‌باشد.
- ۲ - قرار گرفتن یک گروه آمید در موقعیت ۳ حلقه آنیلین باعث بهبود فعالیت مهارکنندگی در برابر PKC می‌شود.
- ۳ - استخلاف متیل در موقعیت ۶ باعث انتخاب‌پذیری ترکیب در برابر PKC می‌شود.
- ۴ - قرار گرفتن گروه قطبی N - متیل پیرازین روی استخلاف آمیدی منجر به بهبود حلالیت در آب و فراهمی زیستی ترکیب می‌شود (تولید Imatinib در شکل (۱۵) نمایش داده شده است).
- ۵ - قرار گرفتن گروه لیوفیل روی استخلاف آمیدی باعث افزایش اثربخشی می‌شود (تولید Nilotinib در شکل (۱۵) نمایش داده شده است).
- ۶ - ترکیب رهبر دیگر در این خانواده دارای ساختار آمینوتیازول کربوکسامید می‌باشد.
- ۷ - استخلاف ۲ و ۶ - دی متیل پیریمیدین روی گروه آمین باعث بهبود پوتنسی ترکیب می‌شود.
- ۸ - استخلاف هیدروکسی اتیل پی‌پرازین روی حلقه پیریمیدین بهترین میزان از پوتنسی و فارماکوکنتیک را می‌دهد (تولید Dasatinib در شکل (۱۶) نمایش داده شده است).

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.

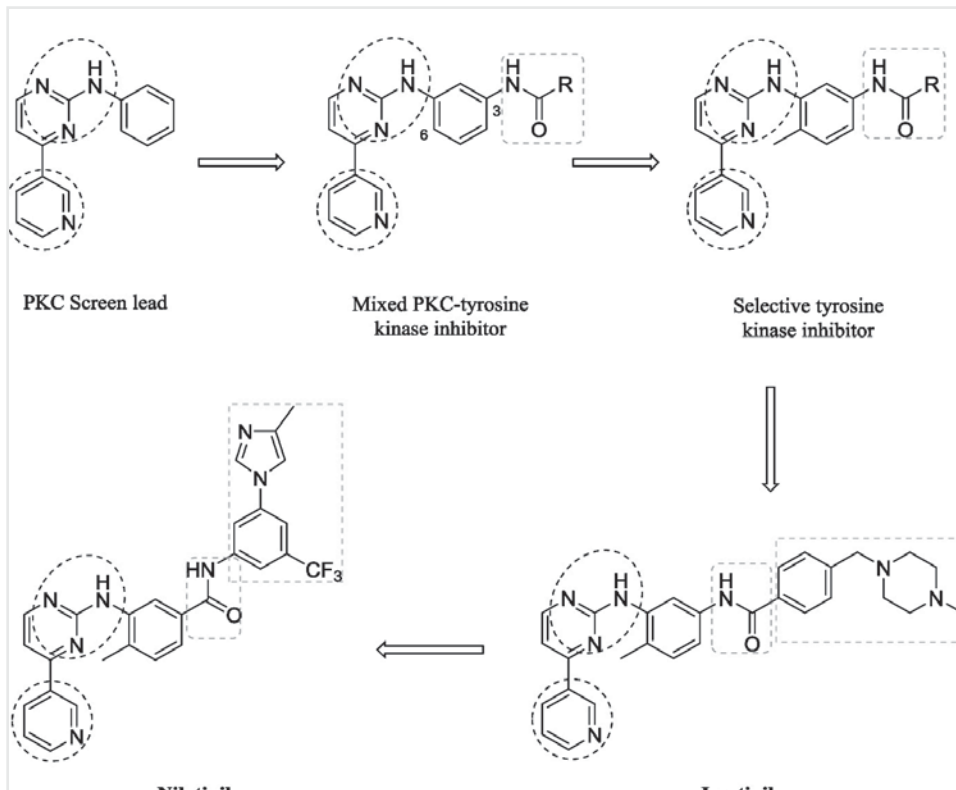
- ۱ - موتاسیون در ژن تنظیم‌کننده عملکرد آنها مانند جهش در تیروزین ۵۲۷، Src کیناز که فعالیت آنها را غیرطبیعی می‌کند..
- ۲ - جابه‌جا شدن غیرمعمول کروموزوم‌ها مانند Bcr- Abl که در آن جابه‌جایی معکوس بین کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ رخ داده است و در آن توالی ناحیه Bcr در کروموزوم ۲۲ و توالی Abl در کروموزوم ۹ در کنار هم قرار می‌گیرند. این جابه‌جایی در ۹۵ درصد از موارد لوکمی مزمن میلوژن دیده می‌شود و موسوم به کروموزوم فیلادلفیا می‌باشد (۲۲).

۲ - ۱ - ۱ - مهارکننده‌های غیرگیرنده‌ای تیروزین کیناز به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:
* مهارکننده‌های BCR-Abl

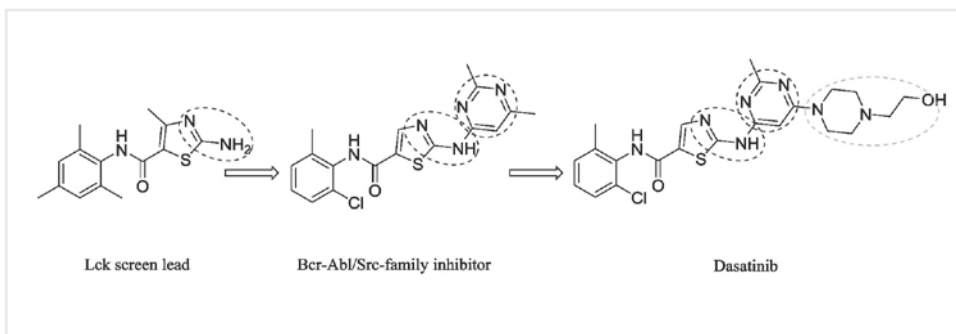
ژن Bcr-Abl یا کروموزوم فیلادلفیا منجر به تولید یک مولکول تیروزین کیناز غیرطبیعی با فعالیت بالا می‌شود که سبب ایجاد لوسمی میلویدی مزمن می‌گردد. اولین کینازی که برای آن مهارکننده طراحی شد و تأییدیه FDA گرفت مهارکننده‌های BCR-Abl بودند که انقلابی عظیم در درمان لوسمی میلویدی مزمن (CML) ایجاد کردند.

داروهای مهارکننده این دسته عبارتند از :

- Imatinib (Gleevec®, Novartis),
- Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers



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

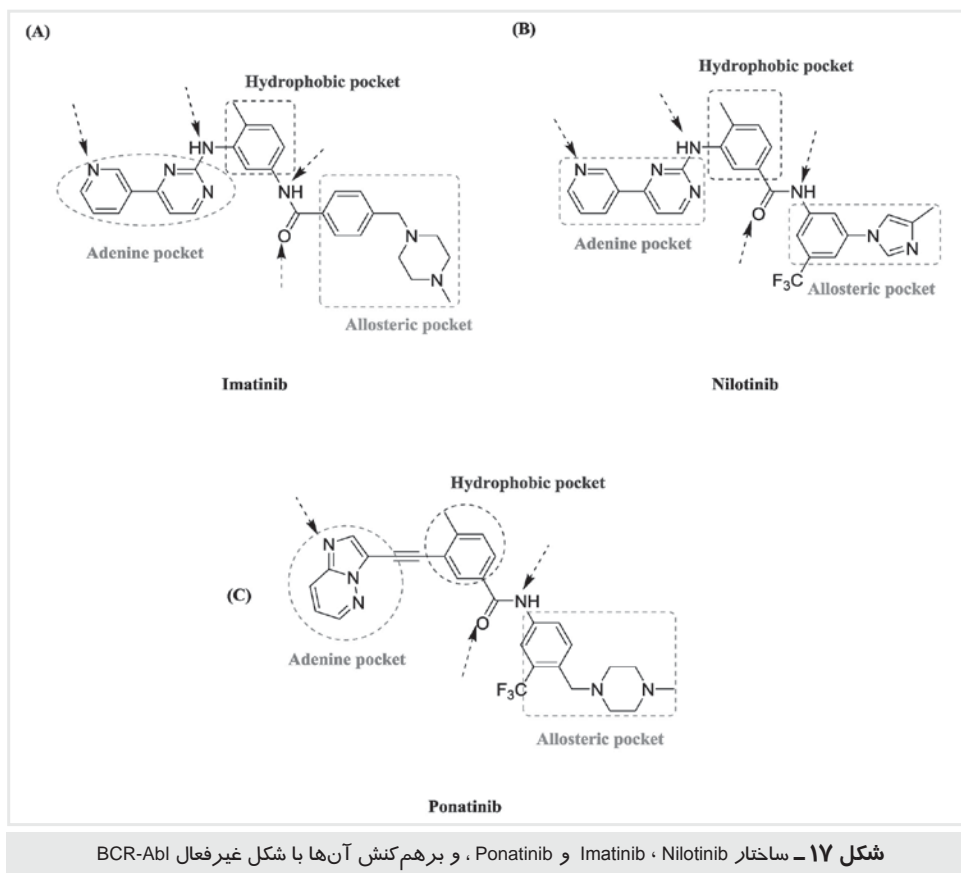


شکل ۱۶ - تکامل ساختار مهارکننده‌های BCR-Abl بر اساس ترکیب رهبر Lck

فرم غیرفعال BCR-Abl در شکل (۱۷) ارایه شده است که این برهم کنش‌ها شامل:

- ۱- برهم کنش هیدروژنی در پاکت آدینی (برهم کنش حلقه پیریدینوپیریمیدین با Met318)
- ۲- برهم کنش آب‌گریز در بخش پیوندی آلوستريک (اتصال حلقه پیرازینی به His361 و Ile360)
- ۳- و برهم کنش از نوع هیدروژنی با بخش آمیدی (اتصال Asp381 و Glu286 با هیدروژن

داروهای Imatinib، Nilotinib و Ponatinib به موتیف DFG از شکل غیرفعال BCR-Abl متصل می‌شود. تفاوت این دو دسته از داروهای مهارکننده BCR-Abl در اسید آمینه‌هایی است موجود در گیرنده‌هایی است که با آن‌ها برهم کنش ایجاد می‌کنند که در ادامه این برهم کنش‌ها ارایه می‌گردد. ساختار و برهم کنش داروهای متصل‌شونده به

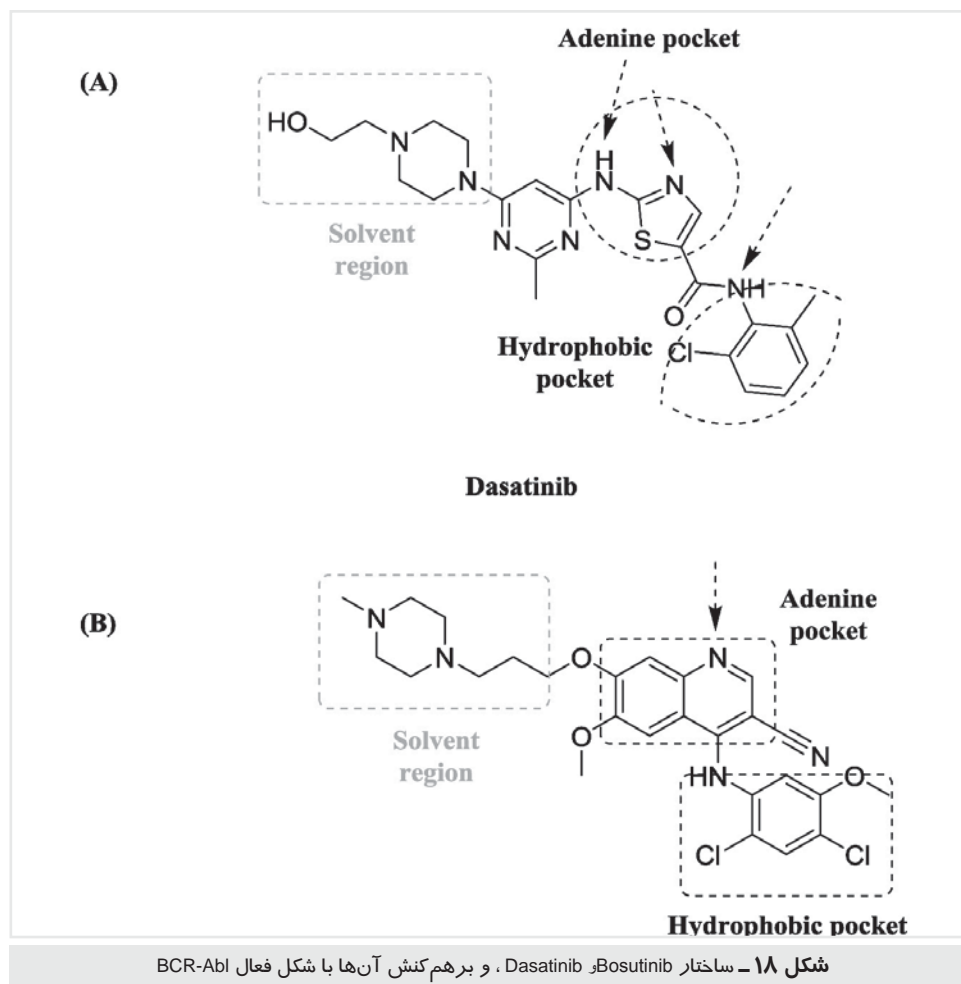


در پاکت آدنیلی امید) است. ساختار برهم‌کنش داروهای متصل‌شونده به شکل فعال BCR-Abl در شکل (۱۸) ارایه شده است و شامل:

۱- برهم‌کنش هیدروژنی حلقه کینولین بوسوتینیب و حلقه ۲- آمینو تiazول Datatinib

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

۳- برهم‌کنش‌های ناحیه حلال (وجود دم‌پیرازینی) (۸).



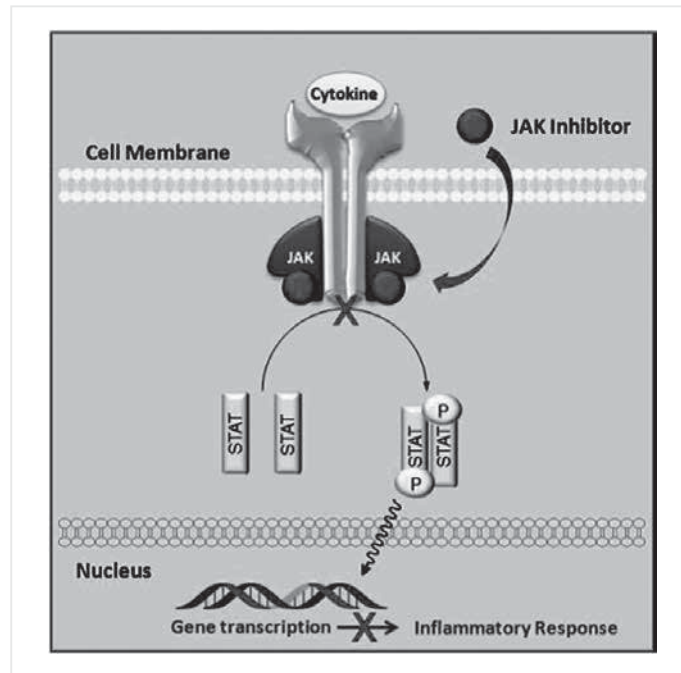
* مهارکننده‌های JAK کیناز

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 Kinase (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

برهم‌کنش (SH2 Src-Homology type-2) 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 - 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 مهارکننده‌های JAK کیناز عبارت است از:

۱- دارای ساختار ۳ حلقه‌ای پیرولوپیریمیدین می‌باشند، که باعث افزایش پوتنسی و تثبیت

مولکول در منطقه Hing می‌شود.

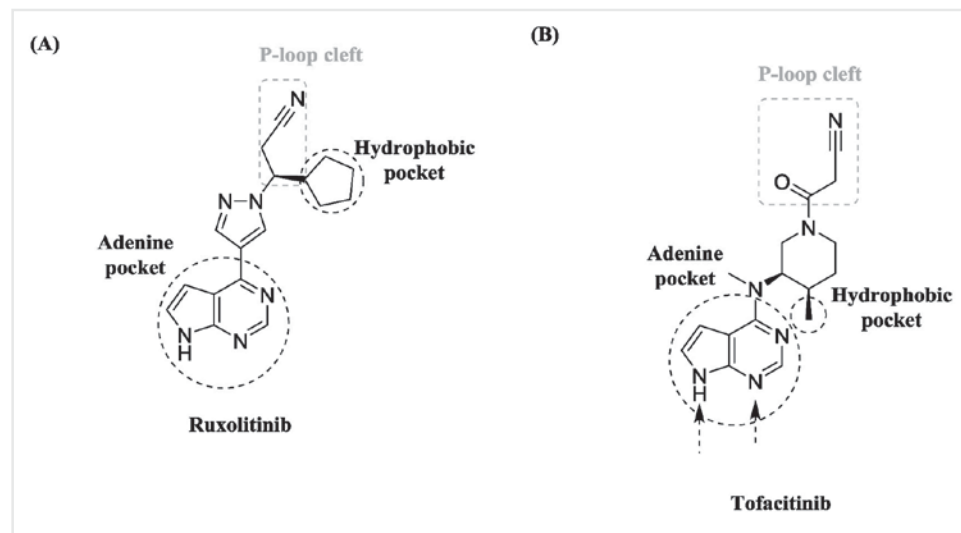
۲- بین پی‌پیریدین و اسکلت اصلی کانفورماسیون سین (Syn) برقرار است.

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

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

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

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



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

۳- گروه آکریل آمید پیک پیریدین به عنوان پذیرنده افزایش مایکل عمل می کند و با Cys481 برهم کنش می دهد (شکل ۲۱) (۸).

تا سال ۲۰۱۵ حدود ۲۸ مهارکننده کیناز معرفی شدند که بیشتر آن ها مهارکننده تیروزین کیناز هستند (شکل ۲۲) (۲۱).

■ پیشنهادات و چالش ها

محدودیت ها و چالش های کشف دارو بر اساس مهارکننده های کیناز، پیشرفت چشمگیری در سال های اخیر داشته است به طوری که با وجود جوانی این مسیر درمانی نسبت به درمان های رایج و سنتی سرطان که عوارض بیشتری را به همراه داشتند در حال پیشی گرفتن است. با وجود پیشرفت های به دست آمده در زمینه مهارکننده های کینازی چند چالش مهم در برابر دانشمندان قرار دارد که سبب معطوف شدن نظر آن ها به بررسی های بیشتر و کامل تر در این زمینه تحقیقاتی شده است. بعضی از سوالات چالش برانگیز که ممکن است به عنوان دستورالعمل برای توسعه آینده مهارکننده های کوچک مولکولی کیناز و تحول مرز تحقیق در این زمینه باشد، در ذیل به اختصار ارایه می گردد:

۱- مهارکننده های فعلی کیناز تنها روی یک زیر مجموعه کوچک از ژنوم انسان تمرکز می کنند و این نشان می دهد که بسیاری از کینازها نادیده گرفته می شوند. بنابراین، نیاز به توسعه ابزار و پروب های انتخابی برای کشف توابع این kinases ناشناخته احساس می شود که ممکن است به عنوان اهداف جدید برای مهارکننده های

Glu930 و برهم کنش انتقال بار بازوی سیانواستیل در شکاف P-loop در N-lobe و برهم کنش گروه متیل متصل به پی پیریدین با C-lobe در پاکت هیدروفوب است (شکل ۲۰) (۸).

* مهارکننده پروتئین کیناز برگشتناپذیر

داروهای این دسته شامل Ibrutinib و Afatinib می باشند و مکانیسم کلی آن ها از طریق افزایش مایکل و ایجاد پیوند کووالانسی بین مولکول دارویی و سیستم موجود در سایت فعال گیرنده مربوط می باشد. این دسته از مهارکننده ها، عملکرد اختصاصی تر و پوتنسی بالاتری دارند هر چند در این مورد این نگرانی وجود دارد که سمیت احتمالی نیز افزایش یابد.

برهم کنش های Afatinib با گیرنده شامل:

۱- پیوند هیدروژنی در پاکت آدنین بین Met793 و حلقه کینازولین

۲- برهم کنش آب گریز در پاکت هیدروفوب

۳- تشکیل پیوند کووالان C-S بین دنباله Cys797 و Enone

Ibrutinib یک مهارکننده NRTK می باشد که بروتون تیروزین کیناز را که جزء اصلی مسیر سیگنالینگ گیرنده های B می باشد و در تنظیم تکثیر و زنده ماندن سلول های CLL نقش دارد را مورد هدف قرار می دهد.

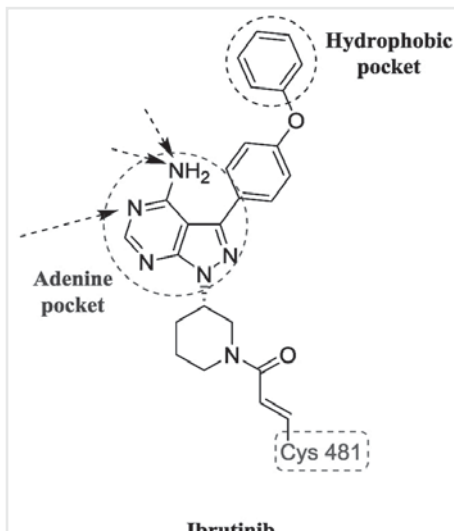
برهم کنش های Ibrutinib با گیرنده شامل:

۱- گروه ۴- آمینو ایمیدازولو پیریمیدین مقلد حلقه آدنین بوده و پیوندهای هیدروژنی متعددی را با پاکت آدنین برقرار می کند.

۲- فنوکسی فنیل انتهایی با گیرنده ایجاد تداخل π -staching می کند.

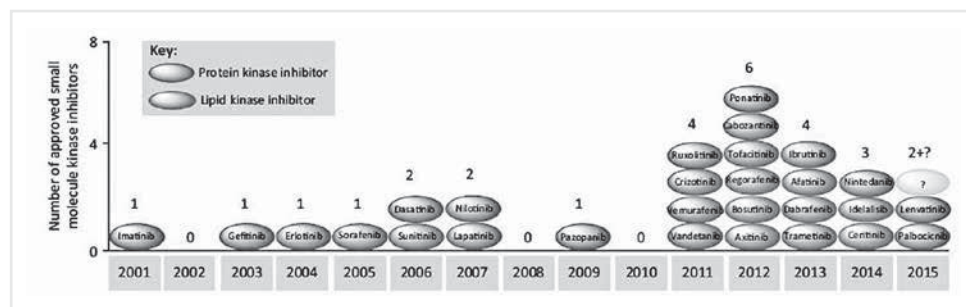
CDK در سال ۲۰۱۵، از اهمیت فوق‌العاده زیادی برخوردار هستند.

۲- اگر چه تلاش‌های قابل توجهی برای توسعه مهارکننده‌های کیناز شده است، اما پیشرفت به دست آمده برای آن‌ها آشکار نیست و نقش این عوامل به‌طور کامل در بروز بیماری‌ها به اثبات نرسیده به طوری که برای اولین بار تصویب این Idelalisib در سال ۲۰۱۴، حمایت از استراتژی استفاده از مهارکننده‌های لیپید کیناز را به‌عنوان عوامل ضدسرطان، به‌ویژه در ترکیب با سایر عوامل و روش‌های درمان سرطان، را پشتیبانی کرد و بنابراین، تهیه دلایل مهم‌تر و بیشتر برای اثبات این قضیه نیاز به بررسی‌های بیشتر و جستجوی دقیق‌تر در این زمینه دارد. با توجه به نقش اساسی لیپید کیناز مانند PI3K در آبخارهای سلولی، انتظار می‌رود تحقیقات در مورد Small molecules مهارکننده PI3K نشان‌دهنده نقش این آنزیم نه تنها در سرطان، بلکه التهاب نیز باشد و بررسی هرچه بیشتر این آنزیم، یک جهت امیدوارکننده برای کشف راه حل در این زمینه باشد.



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

Small molecule کینازی عمل کنند. بنابراین، تأیید مهارکننده‌هایی که برای اولین بار یک قطعه کینازی جدید را مورد هدف قرار می‌دهند مانند Trametinib به‌عنوان اولین مهارکننده MEK و Ibrutinib به‌عنوان اولین مهارکننده BTK در سال ۲۰۱۳ و Palbociclib به‌عنوان اولین مهارکننده



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

نوع ۱ و ۱۱ (برگشت‌پذیر) ارایه کنند. به‌طور خلاصه، مکانیسم‌های جدیدی از فعالیت در مورد مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر باید مورد بررسی قرار گیرد.

۶- مسأله سلکتیویته 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 کارایی 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.

۳- مهارکننده‌های کیناز به استثنای استفاده از موضوع شایع درمان سرطان، در درمان بیماری‌های مزمن غیرطبیعی مثل بیماری‌های قلبی - 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.

۴- 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 Scaffold های مفیدی که از کتابخانه‌های موجود خارج شده‌اند، از دست داده است. بنابراین، نیاز فوری به غربالگری مولکول‌های در کتابخانه‌های ترکیبی وجود دارد.

۵- 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

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 Biol* 1999; 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.