

بررسی رابطه ساختمان و اثر مهار کننده های تیروزین کیناز در درمان هدفمند انواع سرطان ها

دکتر لقمان فیروزبور^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

در این مقاله سعی شده است که مرواری جامع در مورد مکانیزم عملکرد، ویژگی های ساختاری مولکول های کوچک مهار کننده 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، مهار کننده، تیروزین کیناز

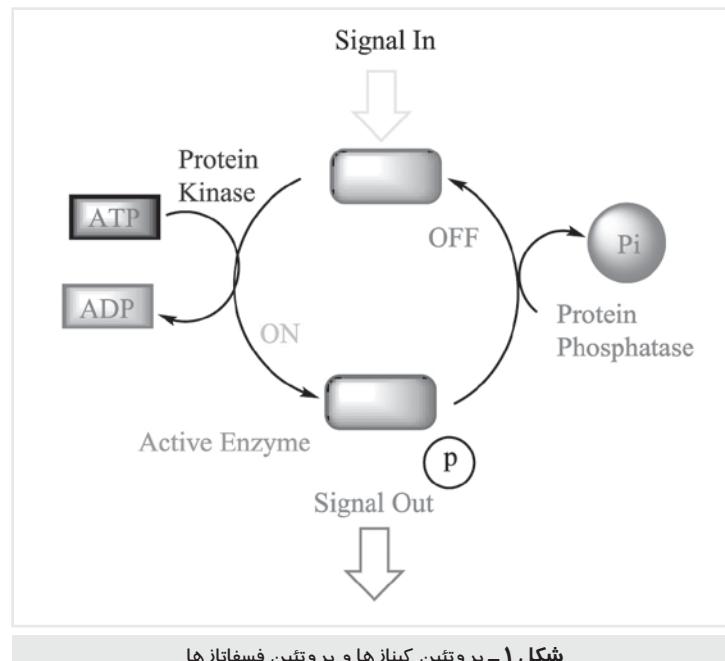
مقدمه
سرطان نوعی بیماری است که در آن سلول ها توانایی تقسیم و رشد عادی خود را از دست می دهند. سلول های سرطانی بدون توجه به اثرهای

خلاصه

سرطان دومین علت مرگ و میر در جهان به شمار می رود. علی رغم پیشرفت های صورت گرفته در زمینه تشخیص و درمان، هنوز شمار افرادی که از این بیماری بهبود می یابند، کم می باشند. از عوامل بروز سرطان می توان به فعالیت بیش از حد گیرنده های پروتئین تیروزین کیناز، که منجر به فسفریلاسیون بیش از حد پروتئین ها می شود و می تواند عملکرد و فعالیت سلولی را تغییر دهد، اشاره کرد. بنابراین، داروهای جدید ضدسرطان بر پایه مسیر پیام رسانی آبشار کینازی، جزء مهم ترین موضوع های تحقیقاتی برای درمان سرطان می باشد که علاقه بسیاری از دانشمندان و تیم های 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 دارد. 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 کینازی و غیرفعال شدن آن‌ها می‌شوند که شمازی 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، قابلیتی 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

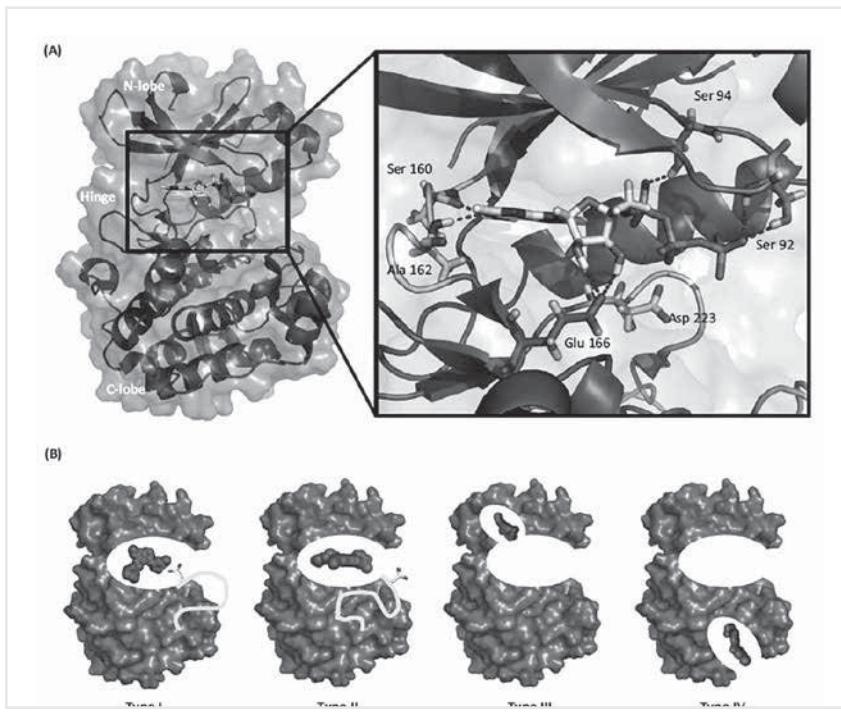


شکل ۱ - پروتئین کینازها و پروتئین فسفاتازها

شیبیه 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 اتصال دهنده (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 لوب 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 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 کانفورماتیون پاکت اتصال ATP و موتیف DFG به چهار دسته تقسیم می‌شوند (شکل ۲ - قسمت B). مهارکننده‌های نوع A: 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:

همان‌طور که در بالا اشاره شد، فعالیت بیش از حد گیرنده‌های PK منجر به تعدادی از بیماری‌های بهویژه سرطان شده است، چندین گیرنده PK ابتدا به عنوان عوامل انکوژن شناخته شده اند. بنابراین، طراحی ترکیب‌هایی برای مهار PKs، یا فعال کردن فسفاتازها به عنوان اهداف درمانی مطرح گردیدند که در بین آن‌ها طراحی مهارکننده‌های کینازی نسبت به طراحی فعال کننده‌های فسفاتازی مورد استقبال بیشتری قرار گرفته است، به‌طوری که در یک و نیم دهه گذشته شاهد موفقیت بی‌نظیر در توسعه مهارکننده‌های کیناز به عنوان درمانی مفید، در هر دو سطح دانشگاهی و صنعتی بوده‌ایم. FDA تأیید ایماتینیب، در سال ۲۰۰۱ توسط به عنوان 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 به دنبال داشته است (۳). در این بررسی سعی شده است که معرفی جامع و بحث در مورد مکانیسم عملکرد و ویژگی‌های ساختاری مولکول‌های کوچک مهارکننده کیناز تأیید شده توسط FDA ارایه گردد و بر اساس ساختار 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



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

ترئونین را فسفریله می‌کند.

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

۱ - تیروزین کینازها

تیروزین کینازها به طور گسترده به عنوان عوامل هدایت پیام درون سلولی به کار می‌روند و یکی از عواملی هستند که بسیاری از وقایع داخل سلولی شامل تمايز، رشد، متابولیسم و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند و اصلی ترین نقش، در فرآیند تقسیم سلولی

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

پروتئین کینازها (PKs) بر اساس گروه جانبی آمینواسیدهایی که به عنوان 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

رونویسی ژن‌های خاص که در ارتباط با تکثیر و تمایز سلولی است را کترول می‌کنند (۱۴). RTKs برای انتقال سیگنال‌های خارج سلولی به داخل سلول ضروری هستند.

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

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

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 بافعال‌سازی این گیرنده‌ها انجام می‌گیرد (شکل ۳) (۱۶).

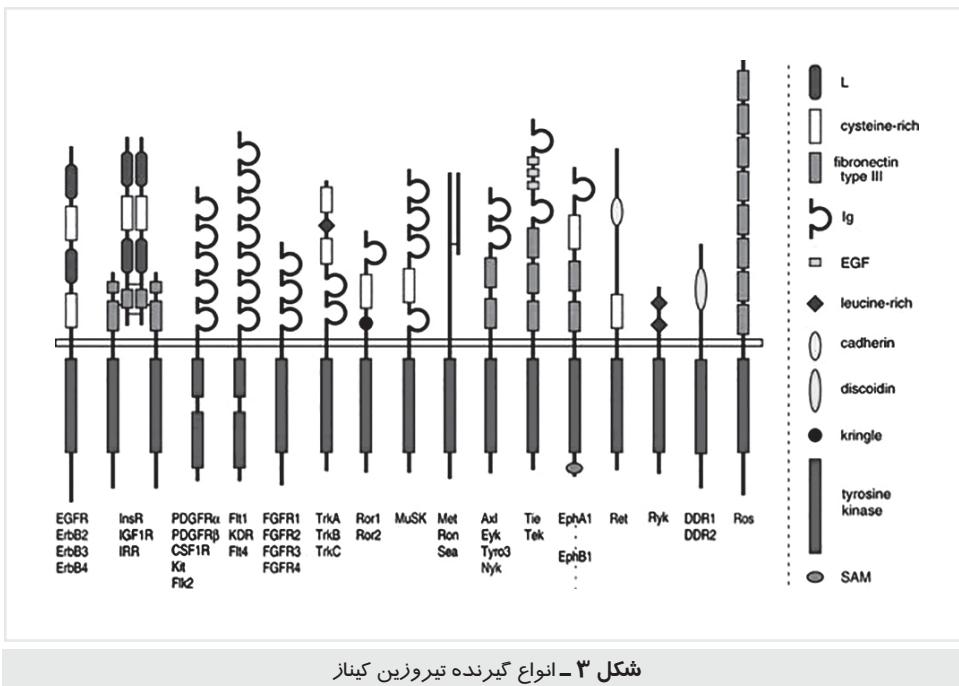
قسمت خارج سلولی گیرنده تیروزین کینازها عمدهاً شامل آرایش متفاوتی از دومین‌های گلوبولار ناپیوسته مثل دومین ایمونوگلوبولین می‌باشد. دومینی که در بخش سیتوپلاسمی گیرنده تیروزین کیناز آرایش یافته است، شامل یک ناحیه نزدیک غشایی (بعد از مارپیچ غشایی) است که در ادامه آن دومین کاتالیتیکی تیروزین

را ایفا می‌کند.

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

RTKs ها به غشای سلولی متصل می‌باشند و عموماً دو نقش متفاوت، یکی به عنوان آنزیم و دیگری به عنوان 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 می‌گردد، فعال شده و آشماری از سیگنال را راه می‌اندازد که سرانجام



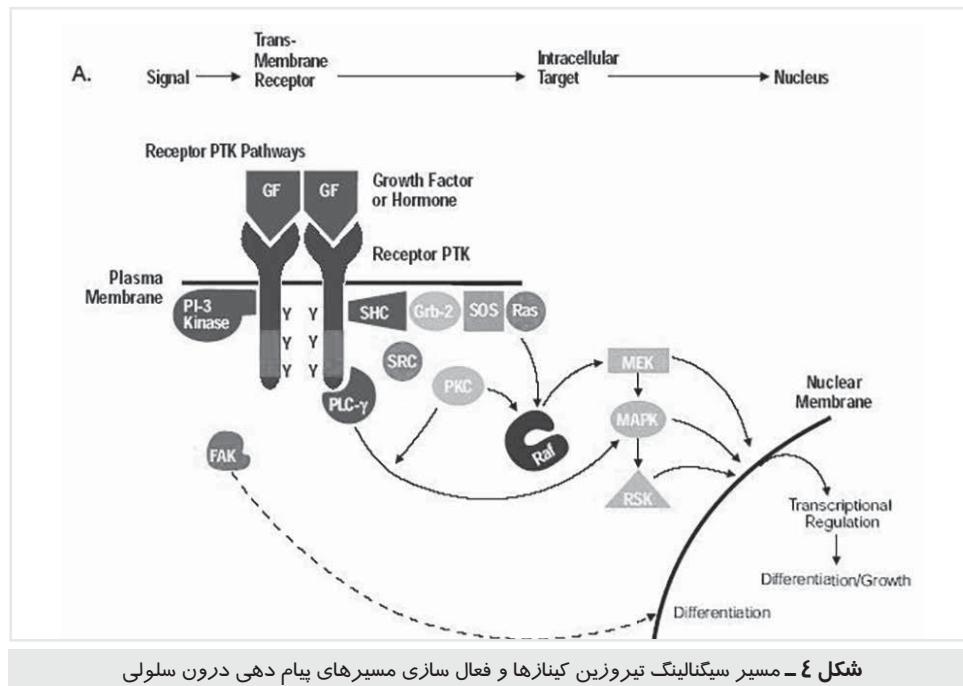
شکل ۳ - انواع گیرنده تیروزین کیناز

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 به عنوان 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 گیرنده‌های ایشان وصل شده و شروع کننده سیگنال‌های رشد و تکثیر می‌باشند.

۲- گیرنده‌های تیروزین کیناز به‌دبیال اتصال لیگاند اغلب دیمریزه یا اولیگومریزه می‌شوند. دیمریزه شدن و تغییرات کانفورماتیون که بعد از اتصال لیگاند اتفاق می‌افتد، باعث فسفریلاسیون

کیناز و در انتهایها 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 فسفريله می‌شوند. در غیاب لیگاند، گیرنده به صورت غیرفسفريله و منومريک است و با اتصال لیگاند به جايگاه فعال خود، گيرنده دимер شده و باعث فسفریلاسیون زنجیره کینازی داخل سلولی و در نتیجه فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی می‌شوند و مولکول‌های افکتور درون سلولی را در گير می‌سازد (شکل ۴) (۱۷).



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

عصبی مثل آزارایمیر 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 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 به طور 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- آمینوکینازولین دارد.
- ۲- استخلاف لیپوفیل کلر در ناحیه متأحلقه فیل قرار دارد و سبب ایجاد برهمنش هیدروفوب با گیرنده EGFR می‌شود.

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

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

۵- قرار گرفتن استخلاف قطبی در موقعیت پارا و استخلاف لیپوفیل در موقعیت متأحلقه کینازولین منجر به تولید Gefitinib شد.

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

factorreceptor 2 (Her2, Neu),

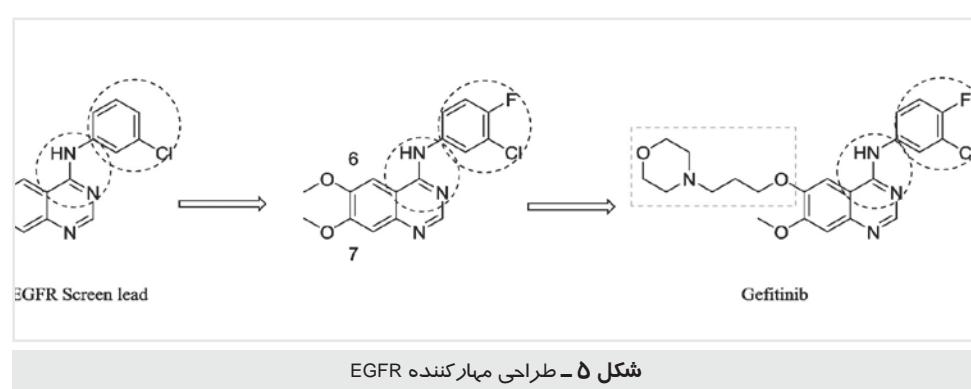
- ErbB3/Her3,
- ErbB4/Her4.

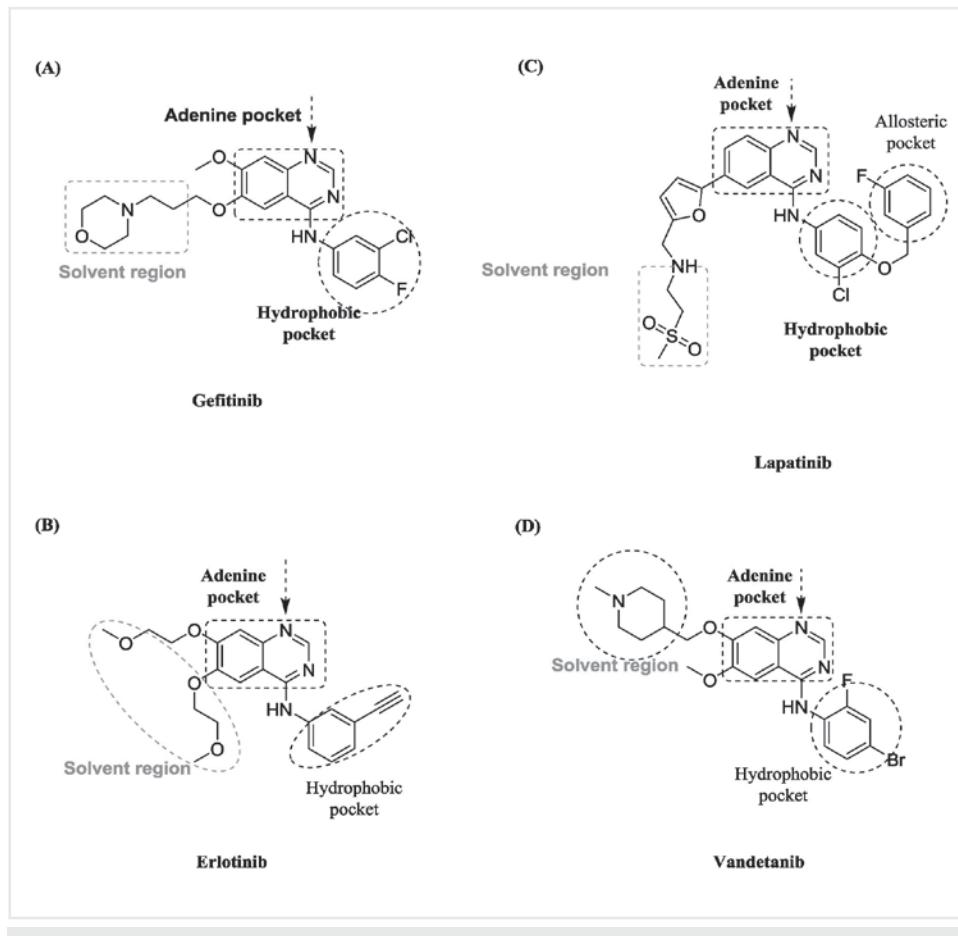
فعال‌سازی منطقه کینازی در دایمر ErbB، سبب فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی، از جمله PI3-K/AKT pathway و Ras-Raf-MAPK می‌شود. که با کمک داروهای مهارکننده می‌توان مانع فعالیت بیش از حد آن‌ها شد.

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

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

در این قسمت رابطه ساختمان - اثر (SAR)





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

- ١- حلقه آئیلین در پاکت هیدروفوب می‌باشد.
- ٢- استخلاف زنجیری در موقعیت ٦ یا ٧ باعث افزایش کلی حلالیت مولکول و بهبود فارماکوکینتیک آن می‌شود.
- ٣- برهم‌کنش آب‌دوست N3 با گروه هیدروکسیل Thr-766
- ٤- برهم‌کنش آب‌دوست N3 با گروه هیدروکسیل Afatinib
- ٥- در ترکیب Afatinib، برهم‌کنش کووالانسی

(تولید Afatinib)
برهم‌کنش‌های اصلی داروهای این دسته با ایزوفرم‌های گیرنده Erb-B در شکل (۶) ارایه شده است که شامل:

- ۱- برهم‌کنش هیدروژنی ساختار کینازولین با ATP bonding site در پاکت آدنین
- ۲- برهم‌کنش آب‌گریز با استخلاف متا روی

فاکتورهای رشد اندوتیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor -VEGF) به عنوان فاکتورهای میتوژن اصلی در گیر 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.).

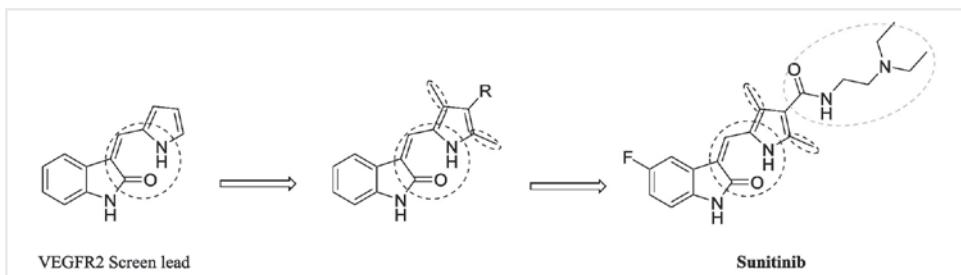
گروه آکریل آمید به عنوان پذیرنده مایکل با آمینواسید سیسیشن در پاکت ATP که منجر به مهار غیرقابل برگشت می‌شود.

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

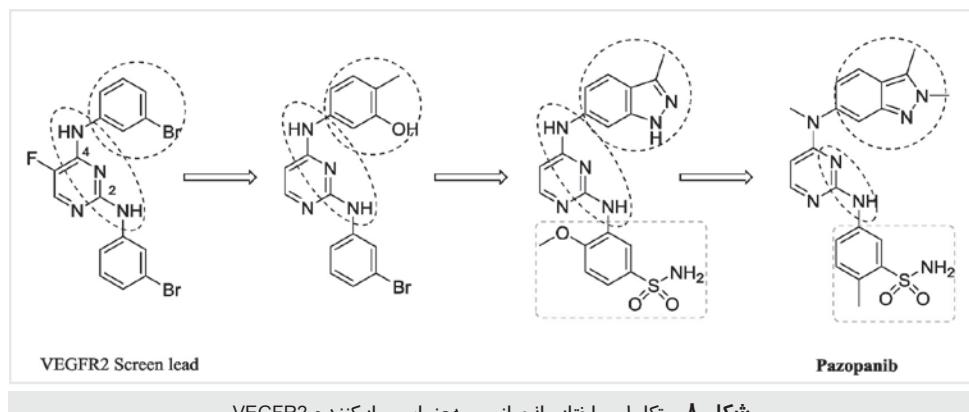
۷- قرار گرفتن استخلاف N- متیل پیریدین روی موقعیت ۷ حلقه کینازولین باعث بهبود پوتنسی، حلالت و فارماکوکنیک می‌شود (تولید Vandetanib).

* دسته دوم: مهارکننده‌های VEGF

عملکرد بافت‌های مختلف به طور 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 واژکولوژن (Vasculogenesis) می‌گویند. فرآیند دیگری در خصوص رگ‌زایی وجود دارد آنژیوژنیز (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



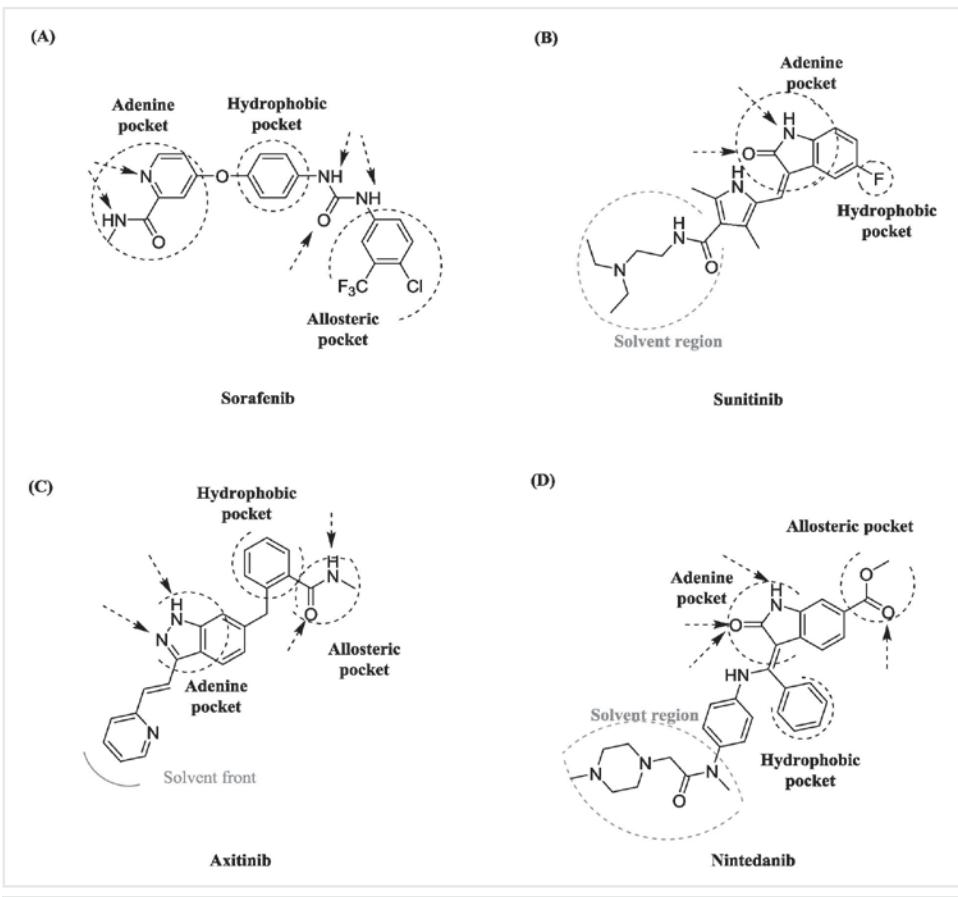
شکل ۸ - تکامل ساختار پازوپانیب به عنوان مهارکننده VEGFR2

گیرنده VEGFR2 در شکل (۱ - ۹ و ۲ - ۹) ارایه 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 Cys917 و Cys919، هسته ایندولینون-Nintedanib با Cys919 و Glu917 edanib
- ۲ - برهم‌کنش دوم Sorafenib اتصال هیدروفوتبین 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 پیروول به همراه گروه‌های متیل روی آن باعث بهبود پوتنسی ترکیب می‌شود.
 - ۳ - قرار گرفتن استخلاف کربوکسامید روی حلقه پیروول منجر افزایش فراهم زیستی خوارکی 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



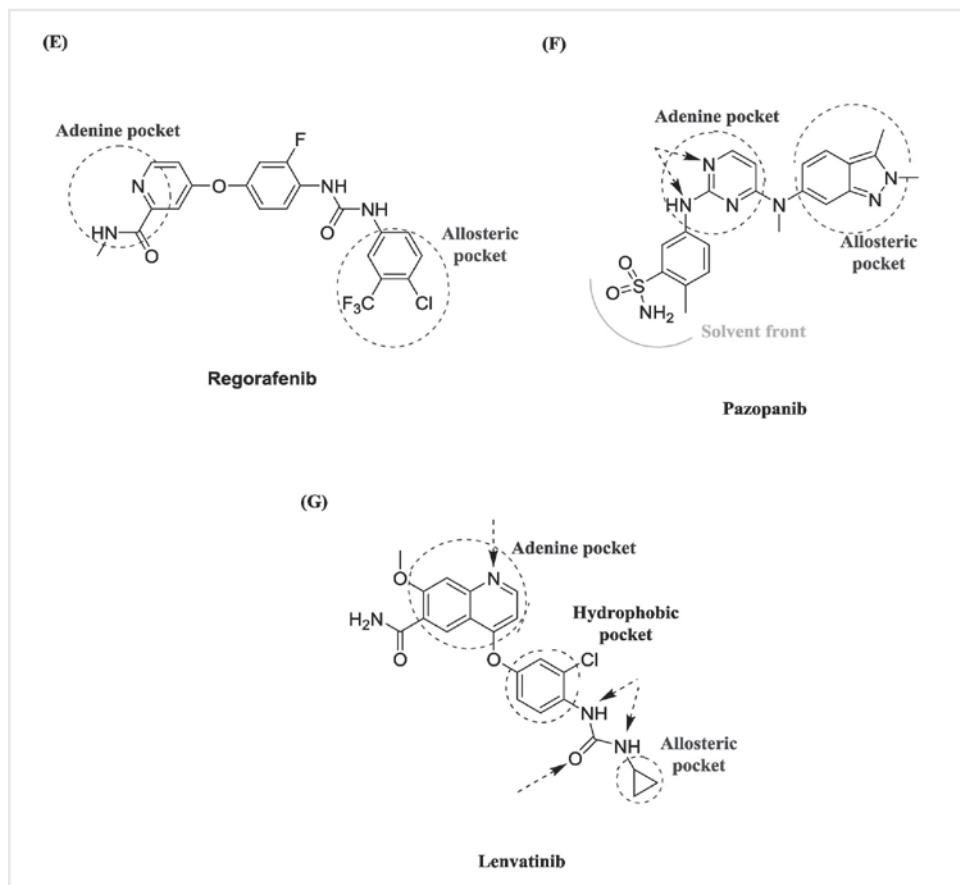
شکل (۱-۹) – ساختار و برهمنکننده‌های مهارکننده‌های VEGFR

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

۷- Pazopanib و Lenvatinib مهارکننده‌های VEGFR می‌باشند (۸).

* دسته سوم: مهارکننده‌های ALK آنالاستیک لنفوم کیناز ALK به عنوان یکی

فارماکوکیمیک برای Nintedanib و Sunitinib بهوسیله یک زنجیره طولی 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 حلایت پایین این دارو مربوط به فقدان همین گروه می‌باشد.



شکل (۲-۹) – ساختار و برهمنکش‌های مهارکننده‌های VEGFR

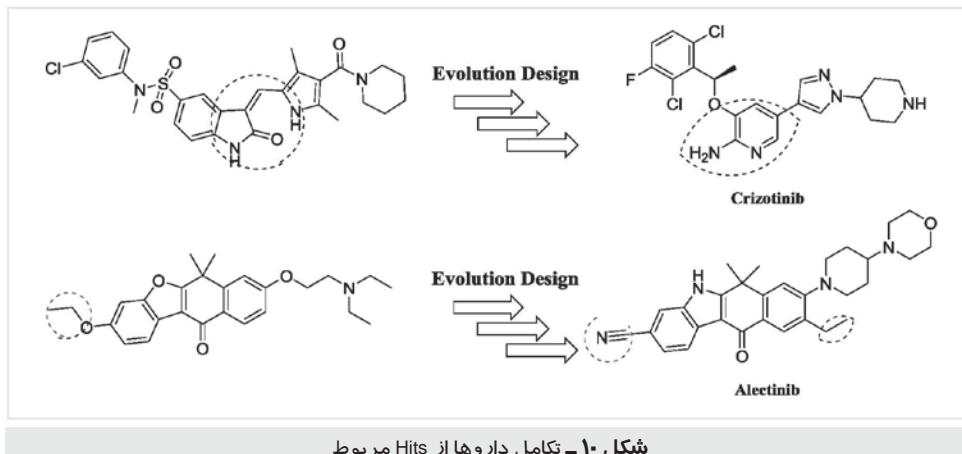
تکامل داروهای این دسته از ترکیب‌های رهبر اولیه (شکل ۱۰) در ادامه ارایه شده است:

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

از گیرنده‌های تیروزین کیناز شناخته 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



شکل ۱۰ - تکامل داروها از Hits مربوط

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

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

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

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

۹ - استخلاف ۴ - 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 - داروی Crizotinib دارای برهم‌کنش

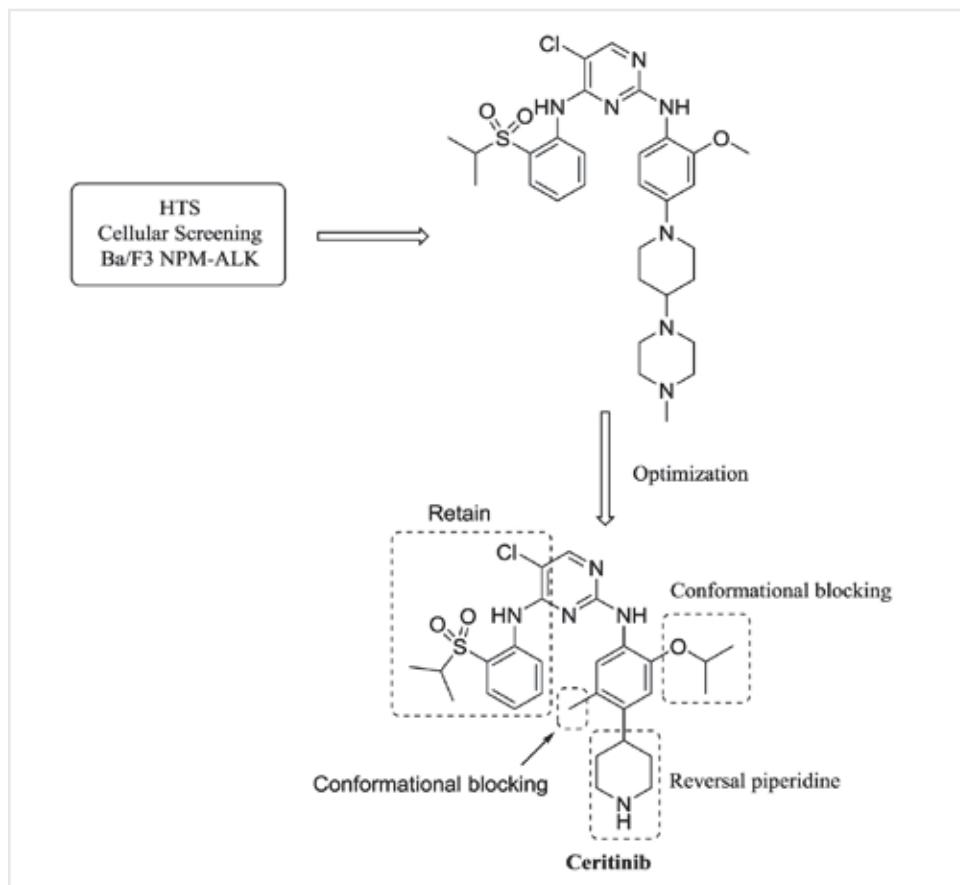
حلقه و ساده کردن ساختار ۵ - آریل - ۳ - بنزیل - ۲ - آمینوپریدین حاصل شد که در آن اناتیوم R پوتنسی بالاتری نسبت به S دارد.

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

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

۴ - داروی دیگر این خانواده Ceritinib است که دارای حلقه دی‌آمینوپریدین می‌باشد.

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



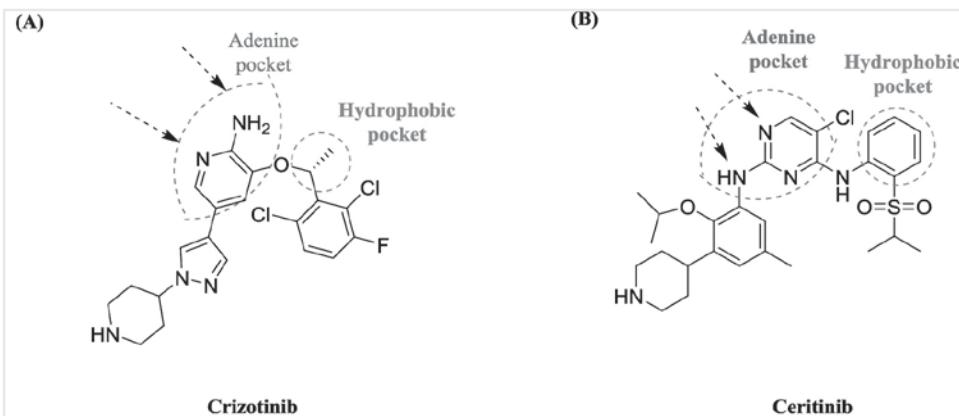
شکل ۱۱ - نحوه تهیه سرتینیب

آب‌گریز در پاکت هیدروفوب ساختار ایزوپروپیل سولفونیل فنیل بوده و گروه ۲ - ایزوپروپوکسی - ۳ - (پیریدین - 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 - ۴ - دی‌آمینو پیریمیدین با Met1199 و برهم‌کنش



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

کینازهای غیر گیرنده‌ای (NRTK) از طریق تغییر آمین انتهایی به سیتوپلاسم متصل شده‌اند. تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای علاوه بر دومین کاتالیتیک، دارای دومین‌هایی هستند که باعث تسهیل برهم‌کنش پروتئین - پروتئین، پروتئین - لیپید و پروتئین - نوکلئیک اسید می‌شوند. در این میان دومین‌های SH2 و SH3 به منظور برهم‌کنش‌های پروتئینی اختصاصی می‌باشند که در شکل (۱۳) ساختار کینازهای غیر گیرنده‌ای (NRTK) به صورت شماتیک ارایه شده است (۲۰).

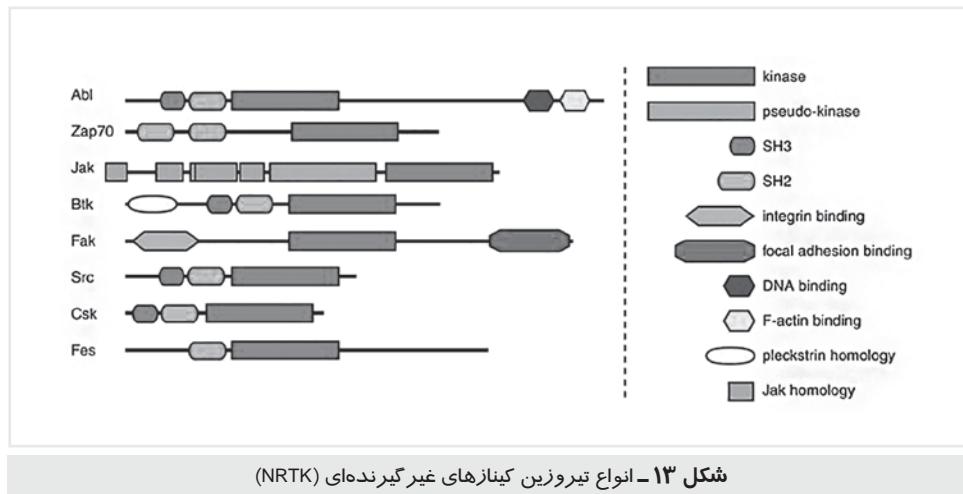
تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای (NRTK) جزء جدای‌نایپذیر آبشار پیام‌رسانی سلولی هستند که توسط گیرنده‌های سطح غشایی مانند گیرنده‌های کوپل شده به پروتئین‌ها و گیرنده‌های سیستم ایمنی مانند گیرنده‌های سیتوکان، گیرنده‌های سلول T و سایر مسیرهای پیام‌دهی درون سلولی فعال می‌شوند و از این طریق اعمال حیاتی خود را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

۲ - ۱ - تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای (NRTK)

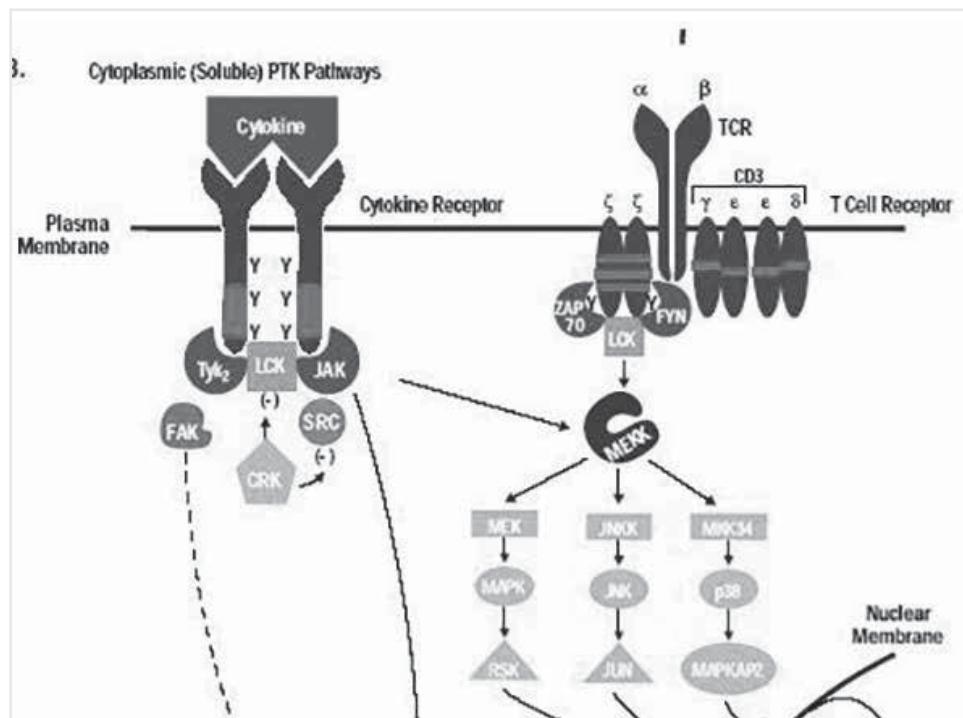
این تیروزین کینازها عمدها در سیتوپلاسم سلول وجود دارند. تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای بر اساس همانندی توالی به خانواده‌های FAK، SRC، ABL، JAK و تیروزین کیناز تقسیم می‌شوند. تاکنون هشت پروتئین تیروزین کیناز مختلف در میان خانواده SRC شناسایی شده که در هدایت پیام از طریق گیرنده‌های فاکتورهای رشد و ایتنگرین‌ها شرکت می‌کنند. Ab1 کینازها در مسیرهای پیام‌دهی متعددی شرکت دارند. FAK در چسبندگی سلولی شرکت می‌کنند (۱۹).

۲ - ۱ - ۱ - ساختار و عملکرد تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای (NRTK)

تیروزین کینازهای غیر گیرنده‌ای (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 فعال سازی مسیرهای پیام دهنده 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 آبیلینو پیریمیدین می‌باشد.
- ۲ - قرار گرفتن یک گروه آمید در موقعیت ۳ حلقه آبیلین باعث بهبود فعالیت مهارکننده‌گی در برابر PKC می‌شود.
- ۳ - استخلاف متیل در موقعیت ۶ باعث انتخاب‌پذیری ترکیب در برابر PKC می‌شود.
- ۴ - قرار گرفتن گروه قطبی N - متیل پیپرازین روی استخلاف آمیدی منجر به بهبود حلایت در آب و فراهم 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 - دی‌متیل پیریمیدین روی گروه آمین باعث بهبود پوتنسی ترکیب می‌شود.
- ۸ - استخلاف هیدروکسی اتیل پیپرازین روی حلقه پیریمیدین بهترین میزان از پوتنسی و فارماکوکنیک 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 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 توالي ناجیه Bcr در کروموزوم ۲۲ و توالي Ab1 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).

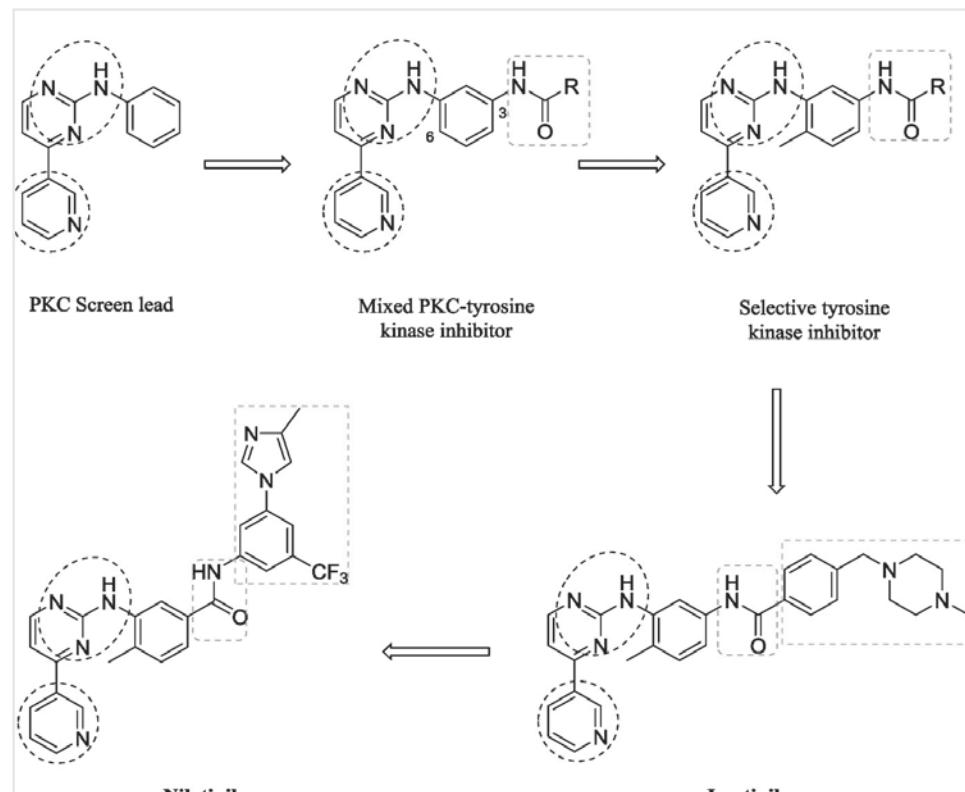
۲ - ۱ - ۱ - مهارکننده‌های غیرگیرنده‌ای تیروزین کیناز به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

* مهارکننده‌های BCR-Abl

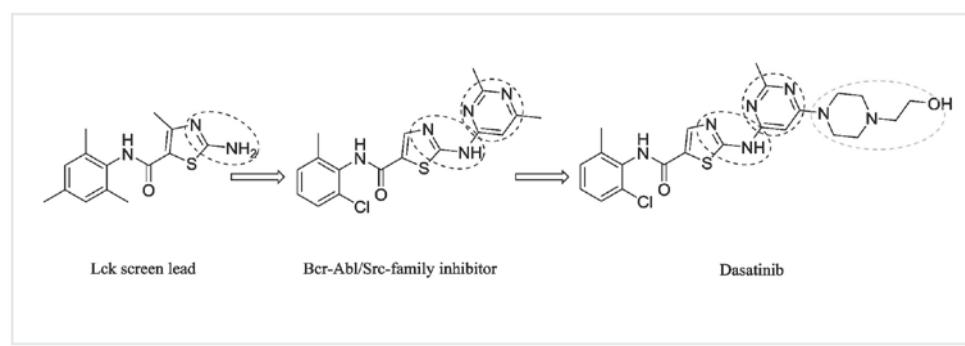
ژن Ab1 یا کروموزوم فیلادلفیا منجر به تولید یک مولکول تیروزین کیناز غیرطبیعی با فعالیت بالا می‌شود که سبب ایجاد لوسمی میلوییدی مزمن می‌گردد. اولین کینازی که برای آن مهارکننده طراحی شد و تأییدیه FDA گرفت مهارکننده‌های BCR-Abl بودند که انقلابی عظیم در درمان لوسمی میلوییدی مزمن (CML) ایجاد کردند.

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



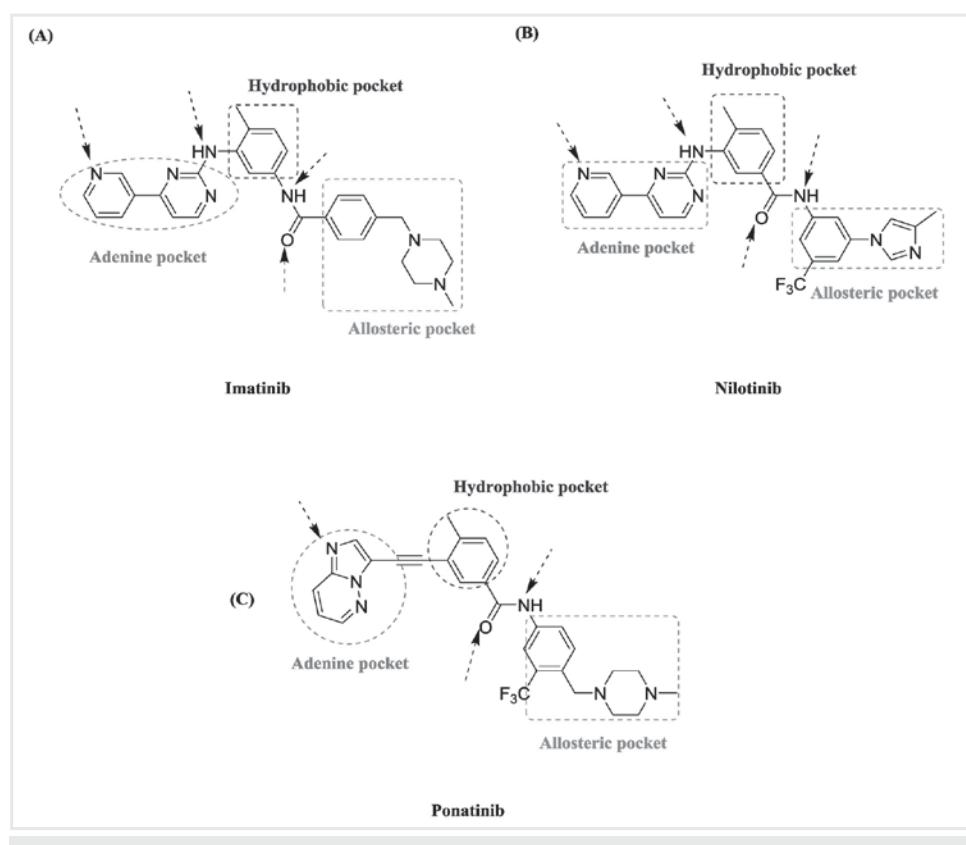
شکل ۱۶- تکامل ساختار مهارکننده‌های BCR-Abl بر اساس ترکیب رهبر Lck

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

- ۱- برهم‌کنش هیدروژنی در پاکت آدنینی (برهم‌کنش حلقه پیریدینوپیرimidین با Met318)
- ۲- برهم‌کنش آب‌گریز در بخش پیوندی آلوستراتیک (اتصال حلقه پیپرازینی به His361 و Ile360)
- ۳- و برهم‌کنش از نوع هیدروژنی با بخش آمیدی (اتصال Glu286 و Asp381 با هیدروژن

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

ساخтар و برهم‌کنش داروهای متصل شونده به



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

در پاکت آدنینی

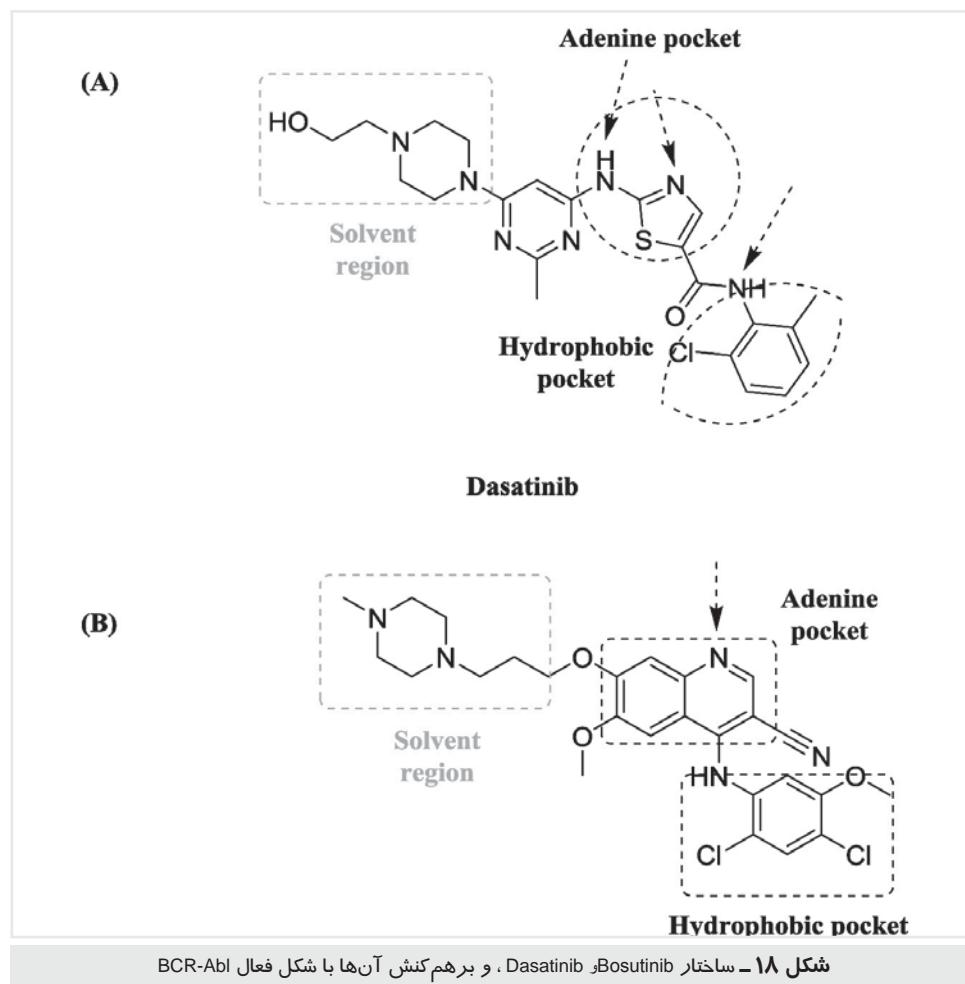
آمید) است.

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

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

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

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



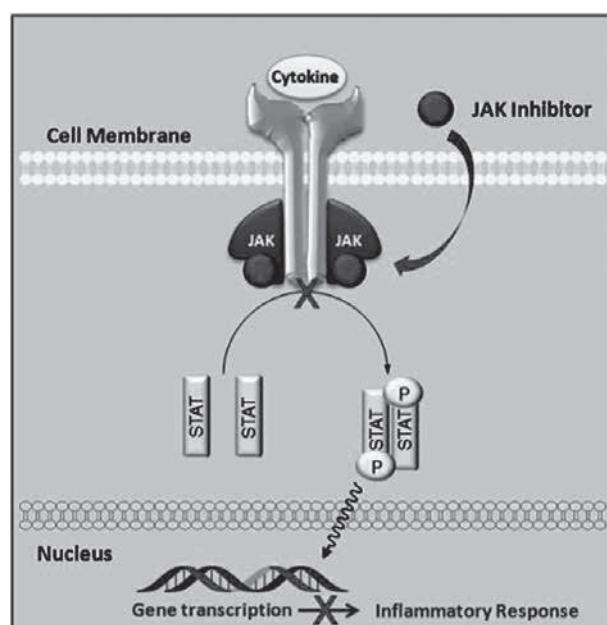
برهم‌کنش SH2 (Src-Homology type-2) عمل می‌کند. دیمرهای JAK به نوبه خود موجب فسفریلاسیون و دیمریزاسیون پروتئین‌های منومری مبدل‌های پیام و فعال کننده‌های رونویسی (STAT) آن‌ها می‌شوند. دیمرهای STAT فعال وارد هسته شده و سبب تحریک بیان برخی ژن‌ها می‌شوند (شکل ۱۹).

اعضای این خانواده شامل چهار ایزومر می‌باشند.

- JAK1
- JAK2
- JAK3
- TYK2

* مهارکننده‌های JAK کیناز

گیرنده‌های مربوط به هورمون رشد، پرولاکتین، اریتروپوئیتین و سیتوکین‌ها قادر فعالیت ذاتی تیروزین کینازی هستند. با اتصال سیتوکین به گیرنده، تیروزین کینازهای غیرگیرنده‌ای نظیر GPCR (Janus Kinase) 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 به عنوان جایگاه‌های شناسایی جهت اتصال سایر پروتئین‌های پیام‌رسان با نواحی



شکل ۱۹ - نحوه فعالیت مهارکننده‌های JAK

مولکول در منطقه Hinge می‌شود.

۲ - بین پیپریدین و اسکلت اصلی کانفورماتیون سین (Syn) برقرار است.

۳- اختلاف سیانواستامید روی حلقه پیپریدین سبب بهبود پوتنسی و سلکتیویتی ترکیب می‌شود (Tofacitinib). توپلید

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

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

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

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 نوپلاستیک ایفا می‌کنند.

دو داروی این خانواده عبارتند از:

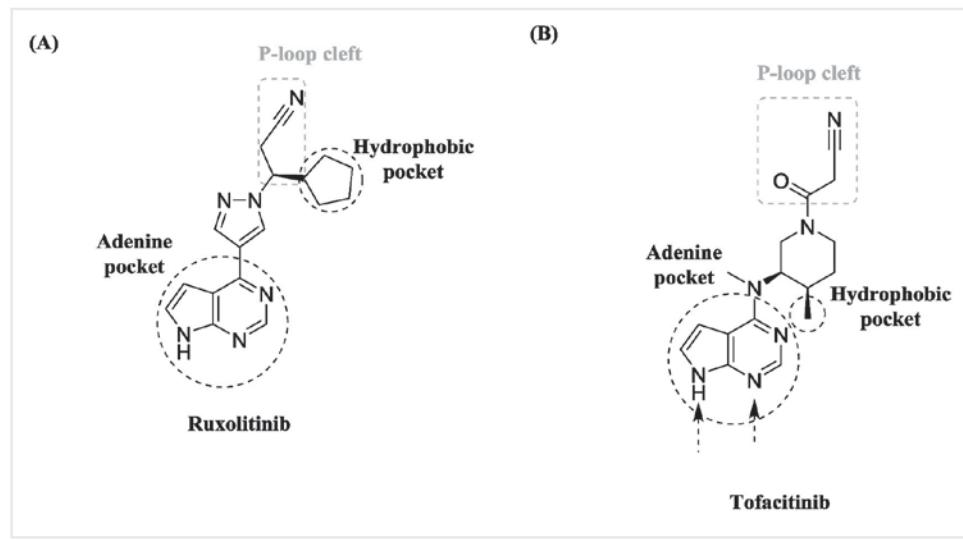
➤ Ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corp.)

➤ Tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer)

گیرنده‌های JAK1، JAK2 و Tofacitinib گیرنده‌های 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 تنبیت



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

۳- گروه آکریل آمید پیک‌پیریدین به عنوان پذیرنده افزایش مایکل عمل می‌کند و با Cys481 برهم‌کنش می‌دهد (شکل ۲۱) (۸). تا سال ۲۰۱۵ حدود ۲۸ مهارکننده کیناز معرفی شدند که بیشتر آن‌ها مهارکننده تیروزین کیناز هستند (شکل ۲۲) (۸).

■ پیشنهادات و چالش‌ها

محدودیت‌ها و چالش‌های کشف دارو بر اساس مهارکننده‌های کیناز، پیشرفت چشمگیری در سال‌های اخیر داشته است به طوری که با وجود جوانی این مسیر درمانی نسبت به درمان‌های رایج و سنتی سرطان که عوارض بیشماری را به همراه داشتند در حال پیشی گرفتن است. با وجود پیشرفت‌هایی که دست آمده در زمینه مهارکننده‌های کینازی چند چالش مهم در برابر دانشمندان قرار دارد که سبب معطوف شدن نظر آن‌ها به بررسی‌های بیشتر و کامل‌تر در این زمینه تحقیقاتی شده است. بعضی از سؤالات چالش‌برانگیز که ممکن است به عنوان دستورالعمل برای توسعه آینده مهارکننده‌های کوچک مولکولی کیناز و تحول مرز تحقیق در این زمینه باشد، در ذیل به اختصار ارایه می‌گردد:

- ۱- مهارکننده‌های فعلی کیناز تنها روی یک زیر مجموعه کوچک از ژنوم انسان تمرکز می‌کنند و این نشان می‌دهد که بسیاری از کینازها نادیده گرفته‌اند. بنابراین، نیاز به توسعه ابزار و پروب‌های انتخابی برای کشف توابع این kinases ناشناخته احساس می‌شود که ممکن است به عنوان اهداف جدید برای مهارکننده‌های

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

* مهارکننده پروتئین کیناز برگشت‌ناپذیر

داروهای این دسته شامل Ibrutinib و Afatinib می‌باشد و مکانیسم کلی آن‌ها از طریق افزایش مایکل و ایجاد پیوند کووالانسی بین مولکول دارویی و سیستئن موجود در سایت فعال گیرنده مربوط می‌باشد. این دسته از مهارکننده‌ها، عملکرد اختصاصی تر و پوتنت‌تر بالاتری دارند هر چند در این مورد این نگرانی وجود دارد که سمیت احتمالی نیز افزایش یابد.

برهم‌کش‌های Afatinib با گیرنده شامل:

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

۲- برهم‌کنش آب‌گریز در پاکت هیدروفوب

۳- تشکیل پیوند کووالان C-5 بین دنباله Cys797 و Enone

Ibrutinib یک مهارکننده NRTK می‌باشد که بروتون تیروزین کیناز را که جزء اصلی مسیر سیگنالینگ گیرنده‌های B می‌باشد و در تنظیم تکثیر و زنده ماندن سلول‌های CLL نقش دارد را مورد هدف قرار می‌دهد.

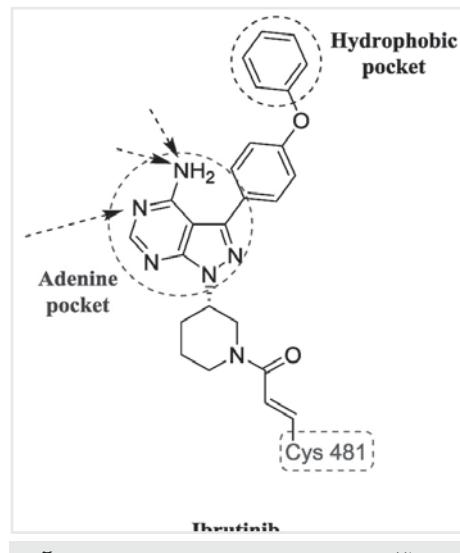
برهم‌کش‌های Ibrutinib با گیرنده شامل:

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

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

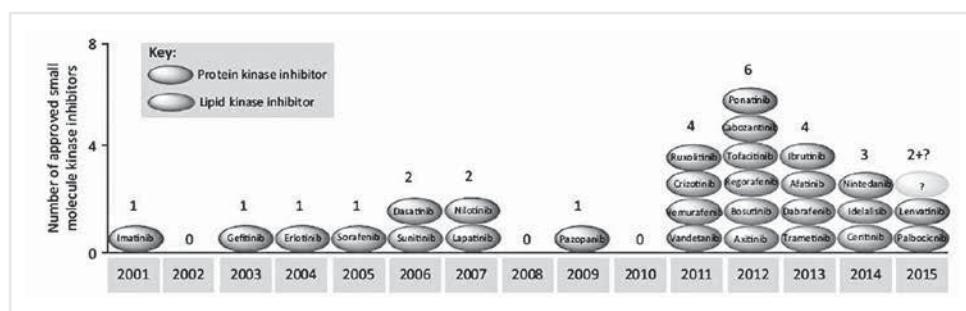
CDK در سال ۲۰۱۵، از اهمیت فوق العاده زیادی برخوردار هستند.

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 به طور کامل در بروز بیماری‌ها به اثبات نرسیده به طوری که برای اولین بار تصویب این در سال ۲۰۱۴، حمایت از استراتژی Idelalisib استفاده از مهارکننده‌های لیپید کیناز را به عنوان 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 آبشارهای سلولی، انتظار می‌رود تحقیقات در مورد 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 گیرنده Cys 481

Small molecule کینازی عمل کنند. بنابراین، تأیید مهارکننده‌هایی که برای اولین بار یک قطعه کینازی جدید را مورد هدف قرار می‌دهند مانند Trametinib به عنوان اولین مهارکننده BTK در سال ۲۰۱۳ Ibrutinib به عنوان اولین مهارکننده Palbociclib و Palbociclib به عنوان اولین مهارکننده ۲۰۱۴



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

نوع I و II (برگشت‌پذیر) ارایه کنند. به طور خلاصه، مکانیسم‌های جدیدی از فعالیت در مورد مهارکننده‌های برگشت‌ناپذیر باید مورد بررسی قرار گیرد.

۶- مسئله سلکتیویتی مهارکننده‌های کیناز همیشه یک منطقه بحث‌انگیز است. مهارکننده‌های پیش از موعد (به عنوان مثال، استروسپورین) و مهارکننده‌های بعدی انتخابی به عنوان ابزار مفید در انکولوژی عمل می‌کنند. تا زمانی که نظریه اخیر مبنی بر این که مهارکننده‌های انتخابی که چند هدف را به طور 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.

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 موقتی‌آمیز Tofacitinib توسط FDA برای درمان آرتیتیت، به خوبی نشان‌دهنده این ارتباط می‌باشد. لازم به ذکر است که حتی برای درمان سرطان و برای شناخت بیشتر زیست‌شناسی سرطان چند منظوره، باید داشن 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 به طور 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، موقتی‌های حاصل از Afatinib و Ibrutinib، یک محرك قوى 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 برهمنکش 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.

