

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87

УДК: 615.2:577.2

Для цитирования: Савинкова А.В., Жидкова Е.М., Тилова Л.Р., Лаврова М.Д., Лылова Е.С., Кузин К.А., Портянникова А.Ю., Максимова В.П., Холодова А.В., Власова О.А., Фетисов Т.И., Кирсанов К.И., Белицкий Г.А., Якубовская М.Г., Лесовая Е.А. Варианты и перспективы перепрофилирования лекарственных препаратов для использования в терапии онкологических заболеваний. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (3): 77–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.

For citation: Savinkova A.V., Zhidkova E.M., Tilova L.R., Lavrova M.D., Lylova E.S., Kuzin K.A., Portyannikova A.Y., Maximova V.P., Kholodova A.V., Vlasova O.A., Fetisov T.I., Kirsanov K.I., Belitskiy G.A., Yakubovskaya M.G., Lesovaya E.A. Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (3): 77–87. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.

ВАРИАНТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**А.В. Савинкова¹, Е.М. Жидкова¹, Л.Р. Тилова¹, М.Д. Лаврова², Е.С. Лылова³,
К.А. Кузин¹, А.Ю. Портянникова¹, В.П. Максимова¹, А.В. Холодова³,
О.А. Власова¹, Т.И. Фетисов¹, К.И. Кирсанов¹, Г.А. Белицкий¹,
М.Г. Якубовская¹, Е.А. Лесовая^{1,4}**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: alenka.savinkova@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», г. Москва,
Россия²

125047, г. Москва, Миусская площадь, 9. E-mail: mahoony@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», г. Москва, Россия³

119454, г. Москва, пр. Вернадского, 78. E-mail: e.s.lylova@gmail.com³

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, г. Рязань, Россия⁴

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9. E-mail: lesovenok@yandex.ru⁴

Аннотация

В настоящее время появились новые программы по перепрофилированию или перепозиционированию лекарственных средств, используемых в медицинской практике. Перепрофилирование препаратов позволяет не только использовать отработанные схемы синтеза биологически активных соединений, но и избежать проведения исследований, необходимых для внедрения новых лекарственных препаратов в медицинскую практику, по фармакокинетике, канцерогенности, острой и хронической токсичности, в том числе кардиотоксичности, нефротоксичности, аллергенности и т.д. Это создает возможность сократить объем необходимых исследований и снизить затраты на них. В онкологии программы перепрофилирования лекарственных средств включают как поиск препаратов, обладающих противоопухолевой активностью или потенцирующих действие противоопухолевых препаратов, среди известных и широко применяемых лекарственных средств, используемых для лечения неонкологических заболеваний, так и анализ возможности использования уже известных противоопухолевых препаратов для лечения каких-либо новых нозологических форм заболевания. Основанием для поиска противоопухолевых свойств среди препаратов иного назначения является тот факт, что сигнальные пути в клетке характеризуются большим количеством перекрестных взаимодействий и некоторые из них могут ингибировать пролиферацию опухолевых клеток. Современные достижения геномики, протеомики, биоинформатики, появление объемных баз данных по молекулярным эффектам лекарственных препаратов, мощных аналитических систем и их постоянное совершенствование уже позволяет исследователям одновременно проанализировать большое количество существующих препаратов в применении к конкретной молекулярной мишени. В обзоре рассмотрены основные подходы и ресурсы, использующиеся в настоящее время для перепрофилирования лекарственных препаратов, а также приведен ряд примеров.

Ключевые слова: перепрофилирование лекарственных препаратов, онкология, базы данных по эффектам ксенобиотиков, методы перепрофилирования.

Онкологические заболевания занимают лидирующие позиции по смертности, несмотря на то, что колоссальные ресурсы ежедневно затрачиваются на развитие химиотерапии рака, его раннюю диагностику и первичную профилактику. За последние 15 лет в связи с развитием новых технологий создания противоопухолевых препаратов были открыты сотни фармацевтических компаний. В США удвоилось количество инвестиций в фармацевтический сектор, в России и странах Евросоюза они также растут. Однако это не привело к пропорциональному росту количества эффективных противоопухолевых препаратов новых классов. В США более 5 тыс. препаратов ежегодно получают одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами для клинических испытаний, однако лишь 1–5 % зарегистрированных препаратов демонстрируют эффективность в I фазе клинических исследований. В России рынок фармацевтических средств отечественного производства гораздо меньше, и, хотя отмечается его рост, количество препаратов, дошедших до непосредственного применения в клинической практике, невелико [1, 2]. В то же время выявление препаратов с противоопухолевой активностью среди уже существующих лекарственных средств, прошедших доклинические и клинические испытания безопасности, может ускорить процесс введения препарата в использование и снизить затраты. Однако, несмотря на приведенные выше преимущества, использование лекарственных препаратов, которые уже применяются в медицинской практике, делает невозможным их патентование в новом качестве. В связи с этим данная область исследований в основном относится к некоммерческому сектору, что объясняет сложность поиска финансирования для их проведения и отсутствие масштабных исследований. Мы полагаем, что информация, приведенная в данном обзоре, будет актуальной не только для специалистов в области молекулярной онкологии, но и для практикующих терапевтов-онкологов.

Методы перепрофилирования

Выбор эффективной стратегии для поиска препарата, тестирования его противоопухолевой активности и внедрения в клиническую практику трансформировался с течением времени [3, 4]. Выделяют следующие методы, используемые для перепрофилирования:

1. *Слепой поиск или метод интуитивного скрининга.* При слепом поиске препаратов не принимают в расчет фармакологические и биологические свойства молекулы, выбор препарата зачастую был основан на интуиции исследователя [5]. Этот подход позволил за период с 1999 по 2009 г. обнаружить дополнительный спектр биологической активности у 34 % зарегистрированных в США препаратов. Так, силденафила цитрат, известный

также как Виагра, изначально был предназначен для лечения болезней сосудов, но затем зарекомендовал себя как средство для терапии эректильной дисфункции. Ритуксимаб, моноклональное антитело для таргетной терапии гемобластозов, нашел свое применение также при терапии рака молочной железы (РМЖ), а этопозид, разработанный для терапии рака легких (РЛ) и яичников (РЯ), в настоящее время применяется также при лечении рака почки и ряда злокачественных новообразований кровяной системы [6].

2. *Метод, основанный на поиске соединений, действующих на определенную молекулярную мишень.* Развитию этого метода способствовало появление и совершенствование систем скрининга высокой производительности (High Throughput Screening, HTS). Основной целью скрининга является определение аффинности препарата из химической библиотеки к конкретному биомаркеру [7]. Частота успешного выбора препарата в данном случае была значительно выше, чем при слепом методе поиска, поскольку большинство молекулярных мишеней напрямую связано с механизмом развития заболевания. Данный метод позволяет провести скрининг больших химических библиотек в течение относительно короткого периода времени и довольно популярен среди исследовательских групп при поиске новых химиопрепаратов [8].

3. *Метод, основанный на анализе данных о свойствах и эффектах химических соединений.* В данном случае применяют био- или хемоинформатический анализ. В процессе поиска происходит сопоставление информации, полученной из клинических исследований, из скрининга взаимосвязей между препаратом и его мишенью, а также из анализа химической структуры препарата и мишени, а также сигнальных путей, вовлеченных в реализацию эффекта лекарственного средства. Использование опубликованных данных позволяет обнаружить сходства в действии препаратов и предсказать новые мишени их действия [9]. В качестве примера можно привести препарат сунитиниб, использовавшийся для терапии РМЖ. Анализ экспрессии генов после его применения показал наличие общих мишеней сунитиниба в клетках РМЖ и опухоли головного мозга. Кроме того, было известно, что РМЖ часто метастазирует в головной мозг. На этом основании сунитиниб был рекомендован для терапии опухолей головного мозга. Затем с помощью анализа экспрессии генов, метода, описанного ниже, были также обнаружены общие мишени сунитиниба в клетках РМЖ и опухоли головного мозга. В настоящее время сунитиниб рекомендован для лечения глиобластом и проходит II фазу клинических испытаний [5, 10, 11].

4. *Метод, основанный на анализе изменения профиля экспрессии генов при действии соединения.* К развитию данного метода привело на-

копление данных анализа профилей экспрессии генов на ДНК-микрочипах. Количество данных продолжает увеличиваться в настоящее время за счет все большего распространения метода полногеномного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS). С помощью описанного метода было продемонстрировано, что сиролimus (рапамицин) способен восстанавливать чувствительность к глюкокортикоидам у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), и данный препарат был включен в протоколы химиотерапии ОЛЛ [5, 12].

5. *Метод, основанный на анализе сигнальных путей, вовлеченных в действие препарата.* Этот метод схож с предыдущим подходом за тем исключением, что в анализ также включают данные по известным компонентам сигнальных или метаболических путей и данные по белок-белковым взаимодействиям для построения каскада, специфического для конкретного заболевания. Основным достоинством метода является использование большого количества информации об основных сигнальных путях, поддерживающих жизнедеятельность клетки, для построения специфического малокомпонентного каскада [13]. С помощью данного метода, а также метода, основанного на анализе профилей экспрессии генов при действии 164 препаратов, с одной стороны, и 100 различных заболеваний, с другой стороны, была построена «карта» взаимодействий препаратов и ключевых молекул патогенеза заболевания. В результате был отобран препарат циметидин для терапии РЛ и после установления его эффективности на моделях ксенографтов у бестимусных мышей данный препарат был разрешен для клинических испытаний [5, 14].

6. *Метод, основанный на анализе специфических механизмов развития заболевания.* Данный подход направлен на выявление молекулярного механизма развития патологии благодаря использованию расширенного состава данных – анализу схем взаимодействия белков, сигнальных путей, ОМИКСных данных (данный неологизм, получивший распространение в молекулярной биологии, основан на том, что английские термины genomics, proteomics, transcriptomics имеют одинаковые окончания) – и репрофилирование препаратов на основе этих данных. Этот метод зарекомендовал себя при исследованиях развития лекарственной устойчивости во время лечения, поскольку с его помощью возможен выбор наиболее эффективного препарата [8].

В целом все рассмотренные методы основаны на процессе последовательного анализа данных, выдвижения гипотезы и ее проверки. Эффективность данных подходов определяется, прежде всего, выбором баз данных, на основе которых проводится биоинформатический/хемоинформатический анализ.

Базы данных, используемые при репрофилировании препаратов

В настоящее время существует большое количество библиотек и баз данных, на основе которых возможно проводить биоинформатический анализ по заданным параметрам. Био- и хемоинформатические методы и подходы, позволяющие анализировать данные одновременно из нескольких репозиторий, постоянно совершенствуются и описаны во многих источниках литературы [5, 15–17]. Среди известных репозиторий можно выделить системы, хранящие и анализирующие следующие категории данных:

1. *ОМИКСные данные.* К ним относятся хранилища соматических мутаций (проект «Атлас генома онкологических заболеваний» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), включающий в себя данные секвенирования более 10 тыс. образцов от пациентов с более чем 20 типами злокачественных новообразований; проекты ICGC и cBioPortal, и наиболее крупное хранилище COSMIC), базы данных транскриптомного анализа (крупнейший репозиторий данных секвенирования и анализа профилей экспрессии генов на ДНК-микрочипах Gene Expression Omnibus (GEO), содержащих более 3,5 тыс. групп данных из более 1,5 миллионов образцов, а также базы данных OncoMine и Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE), включающие в себя результаты анализа ~100 тыс. образцов, а также анализа профилей экспрессии генов в более чем 1000 клеточных линиях злокачественных новообразований человека, репозитории данных анализа эпигенетического профиля регуляции экспрессии генов (проекты «Функциональное аннотирование генома млекопитающих» (Functional annotation of the mammalian genome 5, FANTOM5), «Энциклопедия элементов ДНК» (Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE), включающие в себя функциональный анализ генома: топология регуляторных элементов в ДНК, соматические мутации в некодирующих последовательностях; проект Genotype-Tissue Expression (GTEx), содержащий данные об экспрессии генов и вариантах их регуляции в различных тканях человеческого организма), базы данных функционального анализа протеома (проект The Cancer Proteome Atlas (TCPA), позволяющий понять патофизиологию злокачественных новообразований, а также физиологию ответа на терапию), а также базы данных профилей экспрессии генов на различных стадиях опухолевой прогрессии, до и после химиотерапии и/или радиотерапии (проект The Cancer Imaging Archive (TCIA), позволяющие связать фенотипические данные с генетикой опухоли) [18, 19].

2. *Данные по взаимодействиям препаратов с генами/белками.* К доступным базам данных, включающим в себя результаты определения аффинности препарата к белку/гену, относятся проекты DrugBank, Therapeutics Target Database

(TTD), ChEMBL, BindingDB, PharmGKB, STITCH, PubChem, PROMISCUOUS, canSAR и DGIdb. В частности, база данных DrugBank включает в себя результаты анализа для ~2 тыс. зарегистрированных низкомолекулярных препаратов, ~200 препаратов биотехнологического происхождения (белки, пептиды) и более 6 тыс. экспериментальных препаратов. Репозиторий STITCH содержит данные о взаимодействии более 430 тыс. химических соединений с белками, DGIdb включает в себя более 25 тыс. уникальных взаимодействий ~7 тыс. препаратов и ~7 тыс. генов. Также существует ряд ресурсов, где содержатся данные о взаимодействиях лекарственных средств с некодирующими РНК [18, 19].

3. *Данные по профилям экспрессии генов при воздействии препаратов.* Первой аналитической системой для получения информации о действии препаратов, профилей экспрессии генов, характерных для эффектов лекарственного средства, а также для конкретного заболевания, была так называемая «карта взаимодействий» (Connectivity Map, CMap), включающая в себя более 7 тыс. профилей экспрессии генов в 4 клеточных линиях после воздействия ~1300 зарегистрированных препаратов [20]. Существенным недостатком этой системы являлась ограниченность нозологических форм злокачественных новообразований. Затем была разработана подобная, более усовершенствованная система Library of Integrated Cellular Signatures (LINCS), текущая версия которой содержит данные по эффектам более чем 10 тыс. препаратов в ~80 клеточных линиях опухолей человека [21].

4. *Данные по фармакогеномике опухолей.* К ним относятся вышеупомянутое хранилище CCLE, а также репозитории Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC), CellMiner, Cancer Therapeutic Response Portal (CTRP), хранилище данных анализа экзомов клеточных линий опухолей человека, относящихся к панели NCI-60, используемой для определения потенциальной противоопухолевой активности химических соединений. В частности, CCLE и GDSC обеспечивают доступ к данным по профилям фармакогеномных маркеров (онкогенным белкам, специфическим мутациям) [18, 19].

5. *Данные системной биологии.* Для хранения и обработки данных системной биологии существуют хранилища BioGRID, HPRD, STRING, PINA, InnateDB, PhosphositePlus, PTMcode, Interactome3D, NetworkKinomeX, содержащие тщательно отобранную и проверенную информацию о взаимодействии белков друг с другом, их фосфорилировании и других изменениях при воздействии того или иного агента [18, 19].

Примеры препаратов, прошедших успешное репрофилирование

К настоящему времени появились специальные интернет-ресурсы, посвященные репрофилированию лекарственных препаратов, среди

которых одними из наиболее информативных являются Drug Repurposing Portal (<http://www.drugrepurposingportal.com>), предоставляющие информацию по новостям, методам, а также финансированию и сотрудничеству в области исследований по репрофилированию лекарственных препаратов, и «Repurposing drugs in oncology» (ReDO, <http://www.redo-project.org>), международный проект организованный Бельгийским противораковым фондом и американской организацией GlobalCures, предоставляющей подробные результаты клинических и доклинических исследований по репрофилированию лекарственных средств.

Наиболее успешными примерами репрофилирования в онкологической практике являются препараты следующих классов:

1. *Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)*, среди которых наилучшие результаты были получены для Диклофенака, который представляет собой производное фенилуксусной кислоты и применяется с 60-х годов прошлого века в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего средства. Механизм его противовоспалительного действия заключается в ингибировании провоспалительного гена циклооксигеназы (COX-2). Этот же процесс лежит в основе противоопухолевого действия диклофенака, поскольку подавление COX-2 также снижает пролиферацию клеток и их жизнеспособность. Так, было показано, что диклофенак проявляет антипролиферативный эффект на клеточных линиях рака толстой кишки, нейробластомы, глиобластомы, глиомы, меланомы, РЯ [22]. Более того, *in vivo* было продемонстрировано значительное сокращение объема опухоли на моделях рака толстой кишки, поджелудочной железы и меланомы у мышей. Однако в экспериментах с перевиваемым РЯ противоопухолевый эффект был незначительным. Также представляют интерес исследования, посвященные изучению цитотоксичности диклофенака в комбинации с ингибиторами киназ и других ферментов. В частности, наиболее выраженный противоопухолевый эффект был описан для комбинации диклофенака с мультикиназным ингибитором сорафенибом. Немногочисленные клинические исследования по использованию диклофенака при РМЖ и немелкоклеточного РЛ (НМКРЛ) свидетельствуют о том, что он увеличивает общую выживаемость больных по сравнению с пациентами, не получавшими препарат [22]. Клинические испытания продолжаются в настоящее время.

2. *Антипаразитарные препараты.* Ацетурат диминазена представляет собой ароматический диамидин, который с 1955 г. используется для борьбы с трипаносомозом у животных. Механизм действия ацетурага диминазена основан на ингибировании аэробного гликолиза и синтеза ДНК у простейших, что приводит к разрушению их клеточной структуры и гибели. Однако помимо

его применения в этой области данное соединение благодаря известному токсикологическому профилю является идеальной платформой для разработки новых терапевтических средств. Диминазен хорошо известен по механизму связывания с ДНК как АТ-специфичный узкобороздочный лиганд [23] и является конкурентом в связывании с ДНК с PARP1 [24], однако недавно было показано также, что его сродство к G-квадруплексам в 1000 раз превышает сродство к двухцепочечной ДНК с константой диссоциации, приближающейся к 1 нМ, что является одной из самых сильных аффинностей, зарегистрированных на настоящий момент [25, 26]. Эти данные представляют хорошую отправную точку для разработки новых G-квадруплексных лигандов в качестве химиотерапевтических препаратов. В качестве потенциальных противоопухолевых препаратов представляются интересными различные комплексы беренила с платиной, для которых на клеточных линиях рака молочной железы MCF-7, MDA-MB-231 и на линии Т-клеточного лейкоза человека Molt-4 показано усиление образования активных форм кислорода, уменьшение активности антиоксидантных ферментов (например, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) и уменьшение уровней антиоксидантов (глутатиона, витаминов Е и А) [27, 28]. Антипролиферативная активность платиновых производных беренила была выше, чем у цисплатина [29, 30]. Для ряда производных также показано увеличение экспрессии проапоптотического гена Вах, цитохрома С и каспазы-9 (активация митохондриального апоптотического пути) и увеличение концентрации каспазы-8 (инициирование внешнего апоптотического пути) [31].

3. *Иммуносупрессоры.* Рапамицин (сиролимус) представляет собой липофильный антибиотик и ингибитор сигнального пути mTOR, был введен в клиническую практику в 1999 г. в качестве иммуносупрессора для предотвращения отторжения трансплантатов. Поскольку опухоли многих типов характеризуются повышенной активностью mTOR, впоследствии были протестированы противоопухолевые свойства рапамицина. Для хронического миелолейкоза (ХМЛ), резистентного к иматинибу, и для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) была показана противоопухолевая активность данного препарата. Более того, было продемонстрировано, что рапамицин способен восстанавливать чувствительность к глюкокортикоидам (GC) у пациентов с ОЛЛ [5, 12]. Интересным является тот факт, что в наших исследованиях при поиске генов, отвечающих за побочное действие GC, был идентифицирован ген REDD1 (консервативный индуцируемый стрессом ингибитор mTOR). Биоинформатический скрининг предполагаемых ингибиторов REDD1 с помощью аналитической системы CMap, а затем LINCS позволил отобрать 1500 зарегистрированных лекарственных препаратов, где одним из наиболее потенциально эффективных ингибиторов являлся рапамицин. Далее в исследованиях

in vitro и *in vivo* была подтверждена способность рапамицина ингибировать REDD1 и модулировать активацию глюкокортикоидного рецептора в сторону снижения побочных эффектов [32, 33]. Таким образом, перспективность использования рапамицина в терапии гемобластозов для оптимизации ее эффективности и безопасности была показана и на молекулярном уровне. В настоящее время клинические исследования проходят ряд аналогов рапамицина, эверолимус, темсиролимус и дефоролимус. Следует отметить, что темсиролимус был введен в клиническую практику для использования в химиотерапии почечно-клеточного рака более 10 лет назад.

4. *Противосудорожные препараты.* Депакин (вальпроевая кислота, valproic acid, VPA), относящийся к семейству короткоцепочечных жирных кислот, используют в качестве препарата для лечения конвульсий и мигреней. VPA была включена в тестирование ее противоопухолевых свойств после того, как противоконвульсивное средство, 1-метил-1-циклогексанкарбоновая кислота (МССА), проявило противоопухолевую активность. Для VPA также были продемонстрированы противоопухолевые свойства на клетках лейкоза человека. В дальнейших исследованиях было показано, что VPA способна ингибировать гистоновые деацетилазы (HDAC), и, вероятно, этим объясняется ее способность подавлять жизнеспособность и инвазивный потенциал опухолевых клеток, а также стимуляцию неоангиогенеза и метастазирования [34–36]. Кроме того, было показано, что VPA подавляет продукцию цитокинов и модулирует активацию провоспалительных сигнальных каскадов в опухолевых клетках. В частности, в клетках моноцитарного лейкоза, рака предстательной железы и глиомы наблюдали подавление экспрессии IL-6 и TNF- α [1]. Более того, в клетках меланомы VPA увеличивает уровень ацетилирования белков семейства переносчиков сигнала и активаторов транскрипции (signal transducers and activators of transcription, STAT), что стимулирует связывание STAT-1 с NF- κ B и снижает его активность. В клинических исследованиях было проведено тестирование VPA как противоопухолевого агента для моно- и полихимиотерапии. В испытаниях, направленных на терапию рецидивов глиобластомы, рака щитовидной железы, ОМЛ, резистентных лейкозов, мелкоклеточного РЛ (МКРЛ) и НМКРЛ, В-клеточной лимфомы, РМЖ, меланомы, рака предстательной железы и высокозлокачественных сарком, были получены результаты, свидетельствующие об эффективности VPA как противоопухолевого препарата [1].

5. *Гипотензивные препараты.* Пропранолол, относящийся к неселективным бета-адреноблокаторам, широко используется в кардиологической практике. Изначально он был предложен в качестве средства коррекции серьезного побочного эффекта преднизолона, развиваю-

щегося в ходе лечения инфантильной гемангиомы (ИГ) – обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Однако в 2008 г. группой исследователей был открыт антиангиогенный эффект препарата при лечении ИГ [37]. Дальнейшие исследования показали, что он блокирует воздействие катехоламинов на клетку, таким образом, снижая экспрессию генов, задействованных в ангиогенезе, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксные металлопротеиназы (MMPs) [38, 39]. В 2014 г. FDA одобрило использование пропранолола гидрохлорида в первой линии терапии ИГ, требующей системной терапии. Кроме того, эффективность применения бета-блокаторов в онкологии продемонстрирована не только в отношении ИГ. Так, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* пропранолол активирует апоптоз и инициирует арест клеточного цикла в клетках злокачественной меланомы, РМЖ и рака печени [40–42]. Помимо химиотерапии, предпринимаются попытки применения препарата в хирургической практике. В частности, в пилотном исследовании периоперационное введение пропранолола снижало уровень СА-125 в сыворотке крови после операции в сравнении с пациентами, не получавшими препарат [43]. Несмотря на то, что данный проект является пилотным, полученные результаты могут стать толчком в дальнейшем исследовании пропранолола в хирургической практике.

6. *Противоопухолевые препараты.* Перепрофилирование противоопухолевых препаратов также широко распространено. Примером такого перепрофилирования является иринотекан, производное кампотецина, пролекарство (+)-7-Этил-10-гидроксикамфотецин-10-[1,4'-биперидин]-1'-карбоксилат гидрохлорид, которое в процессе метаболизма превращается в мощный специфический ингибитор фермента топоизомеразы I (Top1) SN-38. Механизм противоопухолевой активности иринотекана основывается на стабилизации переходных комплексов ДНК-Top1 молекулой SN-38, что препятствует последующему лигированию цепи ДНК. В процессе столкновения ДНК- или РНК-полимераз в стабильном комплексе ДНК-Top1-SN-38 происходит повреждение ДНК, что приводит к апоптозу. Наиболее изученным онкологическим заболеванием в отношении экспрессии Top1 является рак толстой кишки. Доказано, что существует положительная корреляция между уровнем экспрессии гена TOP1, количеством и активностью фермента Top1 в тканях опухоли [44]. Ингибиторы Top1, в частности иринотекан, широко применяются для лечения местнораспространенного и метастатического рака ободочной и прямой кишки [45]. Однако за последние 7–10 лет был проведен ряд исследований, подтверждающих, что повышение уровня экспрессии Top1 отмечается также при опухолях другого генеза. Так, возможно использование иринотекана в комбинации с другими химиопрепаратами при РЯ, раке желудка

и МКРЛ. Активно исследуется возможность применения иринотекана в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами при опухолях головного мозга, саркомах, немелкоклеточном раке лёгких, раке пищевода. Особый интерес представляет использование иринотекана в качестве второй линии химиотерапии метастатического РМЖ, при котором в 41 % случаев наблюдается повышение уровня экспрессии Top1 [44, 46]. Наиболее эффективным является использование иринотекана в комбинации с цетуксимабом при лечении тройного негативного РМЖ [47].

Заключение

За последние 10–15 лет интерес к перепрофилированию лекарственных препаратов резко возрос. Так, первые публикации по данной тематике в базе данных PubMed датируются 90-ми гг. XX века, и их весьма немного, в то время как за 2017–18 г. в PubMed было загружено более 200 статей, посвященных проблеме поиска нового использования уже существующих лекарств. Большие объемы накопленных знаний о биологическом действии препаратов на организм, хорошо изученные процессы фармакокинетики и фармакодинамики, а также известные молекулярные мишени действия препаратов делают перепрофилирование лекарственных средств востребованным на фармацевтическом рынке. Однако только некоторые из описанных препаратов одобрены для использования в клинической практике для терапии онкологических заболеваний (талидомид, целекоксиб, золендроновая кислота и др.). Для многих других соединений в процессе исследований было показано, что молекулярные механизмы их действия сложнее, чем предполагалось, что, в свою очередь, может приводить к развитию осложнений, которые трудно спрогнозировать. Более того, упомянутые побочные эффекты и/или отсутствие достаточной эффективности перепрофилируемого препарата в отношении конкретного заболевания в многих случаях обнаруживают только на III фазе клинических испытаний, наиболее дорогостоящей стадии введения лекарственного средства в клинику. Соответственно, использование в разработках противоопухолевых препаратов молекул с уже известным молекулярно-биологическим профилем активности в многом упрощает задачу исследователей, но не решает полностью проблему увеличения эффективности и снижения стоимости химиотерапии онкологических заболеваний. Однако в заключение хотелось бы отметить, что в целом данная идея о перепрофилировании созвучна все более ярко проявляющейся идее существования общества в настоящее время – переходу от чрезмерного потребления ресурсов к рациональному их использованию и грамотной переработке.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 17-75-20124).

ЛИТЕРАТУРА

- Gupta S.C., Sung B., Prasad S., Webb L.J., Aggarwal B.B. Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Sep; 34 (9): 508–17. doi: 10.1016/j.tips.2013.06.005.
- GSM GROUP. Аналитический отчет. Фармацевтический рынок России. Итоги 2016 г. 2016; 100.
- Rotella D.P. Drug discovery 2012 and beyond. *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jan 31; 3 (3): 172–3. doi: 10.1021/ml300022p.
- Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 2: 46–55.
- Jin G., Wong S.T. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discov Today.* 2014 May; 19 (5): 63744. doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.005.
- Pfister D.G. Off-label use of oncology drugs: the need for more data and then some. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (6): 584–6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5567.
- Swamidass S.J. Mining small-molecule screens to repurpose drugs. *Brief Bioinform.* 2011 Jul; 12 (4): 327–35. doi: 10.1093/bib/bbr028.
- Jin G., Fu C., Zhao H., Cui K., Chang J., Wong S.T. A novel method of transcriptional response analysis to facilitate drug repositioning for cancer therapy. *Cancer Res.* 2012 Jan 1; 72 (1): 33–44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2333.
- McCabe B., Liberante F., Mills K.I. Repurposing medicinal compounds for blood cancer treatment. *Ann Hematol.* 2015 Aug; 94 (8): 1267–76. doi: 10.1007/s00277-015-2412-1.
- Fu C., Jin G., Gao J., Zhu R., Ballesteros-Villagrana E., Wong S.T. DrugMap Central: an on-line query and visualization tool to facilitate drug repositioning studies. *Bioinformatics.* 2013 Jul 15; 29 (14): 1834–6. doi: 10.1093/bioinformatics/btt279.
- Zhao H., Jin G., Cui K., Ren D., Liu T., Chen P., Wong S., Li F., Fan Y., Rodriguez A., Chang J., Wong S.T. Novel modeling of cancer cell signaling pathways enables systematic drug repositioning for distinct breast cancer metastases. *Cancer Res.* 2013 Oct 15; 73 (20): 6149–63. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4617.
- Houghton P.J., Morton C.L., Gorlick R., Lock R.B., Carol H., Reynolds C.P., Kang M.H., Maris J.M., Keir S.T., Kolb E.A., Wu J., Wozniak A.W., Billups C.A., Rubinstein L., Smith M.A. Stage 2 combination testing of rapamycin with cytotoxic agents by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jan; 9 (1): 10112. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0952.
- Blatt J. Corey S.J. Drug repurposing in pediatrics and pediatric hematology oncology. *Drug Discov Today.* 2013 Jan; 18 (1–2): 4–10. doi: 10.1016/j.drudis.2012.07.009.
- Sirota M., Dudley J.T., Kim J., Chiang A.P., Morgan A.A., Sweet-Cordero A., Sage J., Butte A.J. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *SSCI Transl Med.* 2011 Aug 17; 3 (96): 96ra77. doi: 10.1126/scitranslmed.3001318.
- Chen X., Yan C.C., Zhang X., Zhang X., Dai F., Yin J., Zhang Y. Drug-target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform.* 2016 Jul; 17 (4): 696–712. doi: 10.1093/bib/bbv066.
- Liu Z., Fang H., Reagan K., Xu X., Mendrick D.L., Slikker W., Jr., Tong W. In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug Discov Today.* 2013 Feb; 18 (3–4): 110–5. doi: 10.1016/j.drudis.2012.08.005.
- Wu Z., Wang Y., Chen L. Network-based drug repositioning. *Mol Biosyst.* 2013 Jun; 9 (6): 1268–81. doi: 10.1039/c3mb25382a.
- Cheng F., Hong H., Yang S., Wei Y. Individualized network-based drug repositioning infrastructure for precision oncology in the panomics era. *Brief Bioinform.* 2017 Jul 1; 18 (4): 682–697. doi: 10.1093/bib/bbw051.
- Pritchard J.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics. *Front Pharmacol.* 2017 Dec 6; 8: 896. doi: 10.3389/fphar.2017.00896.
- Lamb J., Crawford E.D., Peck D., Modell J.W., Blat I.C., Wrobel M.J., Lerner J., Brunet J.P., Subramanian A., Ross K.N., Reich M., Hieronymus H., Wei G., Armstrong S.A., Haggarty S.J., Clemons P.A., Wei R., Carr S.A., Lander E.S., Golub T.R. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science.* 2006; 313 (5795): 1929–35.
- Duan Q., Flynn C., Niepel M., Hafner M., Muhlich J.L., Fernandez N.F., Rouillard A.D., Tan C.M., Chen E.Y., Golub T.R., Sorger P.K., Subramanian A., Ma'ayan A. LINCS Canvas Browser: interactive web app to query, browse and interrogate LINCS L1000 gene expression signatures. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jul; 42 (Web Server issue): W449–60. doi: 10.1093/nar/gku476.
- Корман Д. Перепрофилирование лекарств для онкологии. *Практическая онкология.* 2017; 18 (1): 139–158.
- Набережнов Д., Глазунов В., Лесовая Е., Белицкий Г., Якубовская М., Кирсанов К. Сравнительный анализ влияния узкобороздочных лигандов на активацию белка PARP1. Современные проблемы науки и образования. 2016 (6): 134–134.
- Kirsanov K.I., Kotova E., Makhov P., Golovine K., Lesovaya E.A., Kolenko V.M., Yakubovskaya M.G., Tulin A.V. Minor groove binding ligands disrupt PARP-1 activation pathways. *Oncotarget.* 2014; 5 (2): 428–37.
- Zhou J., Le V., Kalia D., Nakayama S., Mikek C., Lewis E.A., Sintim H.O. Diminazene or berenil, a classic duplex minor groove binder, binds to G-quadruplexes with low nanomolar dissociation constants and the amidine groups are also critical for G-quadruplex binding. *Mol Biosyst.* 2014; 10 (10): 2724–34.
- Wang C., Carter-Cooper B., Du Y., Zhou J., Saeed M.A., Liu J., Guo M., Roembke B., Mikek C., Lewis E.A., Lapidus R.G., and Sintim H.O. Alkyne-substituted diminazene as G-quadruplex binders with anticancer activities. *Eur J Med Chem.* 2016 Aug 8; 118: 266–75. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.04.030.
- Gegotek A., Cyunczyk M., Luczaj W., Bielawska A., Bielawski K., Skrzydlewska E. The redox status of human breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB231) treated with novel dinuclear berenil-platinum(II) complexes. *Pharmazie.* 2014; 69 (12): 923–8.
- Jarocka I., Gegotek A., Bielawska A., Bielawski K., Luczaj W., Hodun T., Skrzydlewska E. Effect of novel dinuclear platinum(II) complexes on redox status of MOLT-4 leukemic cells. *Toxicol Mech Methods.* 2013 Nov; 23 (9): 641–9. doi: 10.3109/15376516.2013.825359.
- Bielawska K., Czarnomysy R., Muszynska A., Bielawska A., Poplaska B. Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast cancer cells by novel platinum(II) complexes. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013 Mar; 35 (2): 254–64. doi: 10.1016/j.etap.2012.12.010.
- Czarnomysy R., Bielawska A., Muszynska A., Bielawski K. Effects of novel alkyl pyridine platinum complexes on apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. *Med Chem.* 2015; 11 (6): 540–50.
- Gornowicz A., Bielawska A., Szymanowski W., Gabryel-Porowska H., Czarnomysy R., Bielawski K. Mechanism of anticancer action of novel berenil complex of platinum(II) combined with anti-MUC1 in MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Lett.* 2018 Feb; 15 (2): 2340–2348. doi: 10.3892/ol.2017.7623.
- Lesovaya E., Agarwal S., Readhead B., Vinokour E., Baida G., Bhalla P., Kirsanov K., Yakubovskaya M., Platanius L.C., Dudley J.T., Budunova I. Rapamycin modulates glucocorticoid receptor function, blocks atrophogene REDD1, and protects skin from steroid atrophy. *J Invest Dermatol.* 2018 Mar 26. pii: S0022-202X(18)31809-8. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.045.
- Baida G., Bhalla P., Kirsanov K., Lesovaya E., Yakubovskaya M., Yuen K., Guo S., Lavker R.M., Readhead B., Dudley J.T., Budunova I. REDD1 functions at the crossroads between the therapeutic and adverse effects of topical glucocorticoids. *EMBO Mol Med.* 2015 Jan; 7 (1): 42–58. doi: 10.15252/emmm.201404601.
- Fischkoff S.A., Walter E.Jr. Induction of neutrophilic differentiation of human promyelocytic leukemic cells by branched-chain carboxylic acid anticonvulsant drugs. *J Biol Response Mod.* 1984; 3 (2): 132–7.
- Gu S., Tian Y., Chlenski A., Salwen H.R., Lu Z., Raj J.U., Yang Q. Valproic acid shows a potent antitumor effect with alteration of DNA methylation in neuroblastoma. *Anticancer Drugs.* 2012; 23 (10): 1054–66.
- Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.Jr. Valproic acid as anti-cancer drug. *Curr Pharm Des.* 2007; 13 (33): 3378–93.
- Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Bora-levi F., Thambo J.B., Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12; 358 (24): 2649–51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
- Zhang L., Mai H.M., Zheng J., Zheng J.W., Wang Y.A., Qin Z.P., and Li K.L. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7 (1): 48–55.
- Greenberger S., Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011; 1 (1): a006460.
- Kuang X., Qi M., Peng C., Zhou C., Su J., Zeng W., Liu H., Zhang J., Chen M., Shen M., Xie X., Li F., Zhao S., Li Q., Luo Z., Chen J., Tao J., He Y., Chen X. Propranolol enhanced the anti-tumor effect of sunitinib by inhibiting proliferation and inducing G0/G1/S phase arrest in malignant melanoma. *Oncotarget.* 2017 Nov 25; 9 (1): 802–811. doi: 10.18632/oncotarget.22696.
- Montoya A., Amaya C.N., Belmont A., Diab N., Trevino R., Villanueva G., Rains S., Sanchez L.A., Badri N., Otoukesh S., Khammani-vong A., Liss D., Baca S.T., Aguilera R.J., Dickerson E.B., Torabi A., Dwivedi A.K., Abbas A., Chambers K., Bryan B.A., Nahleh Z. Use of non-selective beta-blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. *Oncotarget.* 2017 Jan 24; 8 (4): 6446–6460. doi: 10.18632/oncotarget.14119.
- Wang F., Liu H., Wang F., Xu R., Wang P., Tang F., Zhang X., Zhu Z., Lv H., and Han T. Propranolol suppresses the proliferation and induces the

apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep.* 2018 Apr; 17 (4): 5213–5221. doi: 10.3892/mmr.2018.8476.

43. Jang H.I., Lim S.H., Lee Y.Y., Kim T.J., Choi C.H., Lee J.W., Kim B.G., Bae D.S. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Mar; 60 (2): 170–177. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.170.

44. Stenvang J., Kumler I., Nygard S.B., Smith D.H., Nielsen D., Brunner N., Moreira J.M. Biomarker-guided repurposing of chemotherapeutic drugs for cancer therapy: a novel strategy in drug development. *Front Oncol.* 2013 Dec 25; 3: 313. doi: 10.3389/fonc.2013.00313.

45. Horisberger K., Erben P., Muessle B., Woernle C., Stroebel P., Kaehler G., Wenz F., Hochhaus A., Post S., Willeke F., Hofheinz R.D.; MARGIT

(Mannheimer Arbeitsgruppe für Gastrointestinale Tumoren). I expression correlates to response to neoadjuvant irinotecan-based chemoradiation in rectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2009 Jul; 20 (6): 519–24. doi: 10.1097/CAD.0b013e32832b53ff.

46. Lan H., Li Y., Lin C.Y. Irinotecan as a palliative therapy for metastatic breast cancer patients after previous chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (24): 10745–8.

47. Kumler I., Brunner N., Stenvang J., Balslev E., Nielsen D.L. A systematic review on topoisomerase I inhibition in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr; 138 (2): 347–58. doi: 10.1007/s10549-013-2476-3.

Поступила 6.04.18
Принята в печать 7.05.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савинкова Алена Валерьевна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: alenka.savinkova@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 9805-7127. Researcher ID (WOS): K-6838-2018. Author ID (Scopus): 985189.

Жидкова Екатерина Михайловна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: Zhidkova_EM@mail.ru.

Тилова Лейла Расуловна, аспирант отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: uhtishkachik@mail.ru.

Лаврова Мария Дмитриевна, студент, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева (г. Москва, Россия). E-mail: mahoonny@mail.ru

Лылова Евгения Сергеевна, студент, Московский технологический университет (г. Москва, Россия). E-mail: e.s.lylova@gmail.com.

Кузин Константин Александрович, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: kuzin_konstantin@mail.ru.

Портянникова Александра Юрьевна, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: lesovenok@yandex.ru.

Максимова Варвара Павловна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: lavarvar@gmail.com.

Холодова Алена Витальевна, студент, Московский технологический университет (г. Москва, Россия). E-mail: kholodova.alyna@yandex.ru.

Власова Ольга Александровна, младший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: olya_vlasov@mail.ru.

Фетисов Тимур Игоревич, лаборант-исследователь отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: timkatryam@yandex.ru SPIN-код (РИНЦ): 6890-8393. Author ID (Scopus): 974443.

Кирсанов Кирилл Игоревич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией канцерогенных веществ отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: kkirsanov85@yandex.ru SPIN-код (РИНЦ): 7329-7263. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 184421. ORCID: 0000-0002-8599-6833.

Белицкий Геннадий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: belitsga@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 4037-0033. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 107231.

Якубовская Марианна Геннадиевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом химического канцерогенеза, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 6858-3880. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. Author ID (Scopus): 583045. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

Лесовая Екатерина Андреевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела химического канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва, Россия). E-mail: lesovenok@yandex.ru. SPIN-код (РИНЦ): 7593-2167. Researcher ID (WOS): J-7790-2015. Author ID (Scopus): 583044. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов,
о котором необходимо сообщить

VARIANTS AND PERSPECTIVES OF DRUG REPURPOSING FOR CANCER TREATMENT

A.V. Savinkova¹, E.M. Zhidkova¹, L.R. Tilova¹, M.D. Lavrova², E.S. Lylova³,
K.A. Kuzin, A.Yu. Portyannikova¹, V.P. Maximova¹, A.V. Kholodova³,
O.A. Vlasova¹, T.I. Fetisov¹, K.I. Kirsanov¹, G.A. Belitskiy¹,
M.G. Yakubovskaya¹, E.A. Lesovaya^{1,4}

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia¹
 24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: alenka.savinkova@mail.ru¹
 D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia²
 9, Miusskaya sq., 125047-Moscow, Russia. E-mail: mahoonny@mail.ru²
 Moscow Technological University, Moscow, Russia³
 78, Vernadsky Avenue, Moscow-119454, Russia. E-mail: e.s.lylova@gmail.com³
 I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia⁴
 9, Vysokovoltnaya Str., 390026-Ryazan, Russia. E-mail: lesovenok@yandex.ru⁴

Abstract

Recently many new approaches for repurposing or repositioning of the clinically used drugs have been developed. Drug repurposing allows not only to use known schemes for the synthesis of biologically active compounds, but also to avoid multiple studies that are necessary for drug approval process – analysis of pharmacokinetics, carcinogenicity, acute and chronic toxicity, including cardiotoxicity, nephrotoxicity, allergenicity etc. It makes possible to reduce the number of experimental studies as well as costs of investigations. In cancer research drug repurposing includes screening for medicines used nowadays for the treatment of patients with non-cancer diseases which possess anticancer activity or able to enhance the effects of the standard anticancer chemotherapy, and search for new applications of known anticancer drugs for the treatment of different cancer types. Scientific rationale for the search of the compounds with potential anticancer properties among drugs with different applications is based on the multiple cross-talks of signaling pathways, which can inhibit cell proliferation. Modern advances in genomics, proteomics and bioinformatics, development of permanently improving databases of drug molecular effects and high throughput analytical systems allow researchers to analyze simultaneously a large bulk of existing drugs and specific molecular targets. This review describes the main approaches and resources currently used for the drug repurposing, as well as a number of examples.

Key words: drug repurposing, cancer, databases on xenobiotics' effects, repurposing approaches.

REFERENCES

- Gupta S.C., Sung B., Prasad S., Webb L.J., Aggarwal B.B. Cancer drug discovery by repurposing: teaching new tricks to old dogs. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Sep; 34 (9): 508–17. doi: 10.1016/j.tips.2013.06.005.
- GSM GROUP. Analytical report. Pharmaceutical market in Russia. Results of 2016. 2016; 100. [in Russian]
- Rotella D.P. Drug discovery 2012 and beyond. *ACS Med Chem Lett.* 2012 Jan 31; 3 (3): 172–3. doi: 10.1021/ml300022p.
- Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 2: 46–55. [in Russian]
- Jin G., Wong S.T. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discov Today.* 2014 May; 19 (5): 63744. doi: 10.1016/j.drudis.2013.11.005.
- Pfister D.G. Off-label use of oncology drugs: the need for more data and then some. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (6): 584–6. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5567.
- Swamidass S.J. Mining small-molecule screens to repurpose drugs. *Brief Bioinform.* 2011 Jul; 12 (4): 327–35. doi: 10.1093/bib/bbr028.
- Jin G., Fu C., Zhao H., Cui K., Chang J., Wong S.T. A novel method of transcriptional response analysis to facilitate drug repositioning for cancer therapy. *Cancer Res.* 2012 Jan 1; 72 (1): 33–44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2333.
- McCabe B., Liberante F., Mills K.I. Repurposing medicinal compounds for blood cancer treatment. *Ann Hematol.* 2015 Aug; 94 (8): 1267–76. doi: 10.1007/s00277-015-2412-1.
- Fu C., Jin G., Gao J., Zhu R., Ballesteros-Villagrana E., Wong S.T. DrugMap Central: an on-line query and visualization tool to facilitate drug repositioning studies. *Bioinformatics.* 2013 Jul 15; 29 (14): 1834–6. doi: 10.1093/bioinformatics/btt279.
- Zhao H., Jin G., Cui K., Ren D., Liu T., Chen P., Wong S., Li F., Fan Y., Rodriguez A., Chang J., Wong S.T. Novel modeling of cancer cell signaling pathways enables systematic drug repositioning for distinct breast cancer metastases. *Cancer Res.* 2013 Oct 15; 73 (20): 6149–63. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4617.
- Houghton P.J., Morton C.L., Gorlick R., Lock R.B., Carol H., Reynolds C.P., Kang M.H., Maris J.M., Keir S.T., Kolb E.A., Wu J., Wozniak A.W., Billups C.A., Rubinstein L., Smith M.A. Stage 2 combination testing of rapamycin with cytotoxic agents by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Mol Cancer Ther.* 2010 Jan; 9 (1): 10112. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0952.
- Blatt J., Corey S.J. Drug repurposing in pediatrics and pediatric hematology oncology. *Drug Discov Today.* 2013 Jan; 18 (1–2): 4–10. doi: 10.1016/j.drudis.2012.07.009.
- Sirota M., Dudley J.T., Kim J., Chiang A.P., Morgan A.A., Sweet-Cordero A., Sage J., Butte A.J. Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data. *SSCI Transl Med.* 2011 Aug 17; 3 (96): 96ra77. doi: 10.1126/scitranslmed.3001318.
- Chen X., Yan C.C., Zhang X., Zhang X., Dai F., Yin J., Zhang Y. Drug-target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform.* 2016 Jul; 17 (4): 696–712. doi: 10.1093/bib/bbv066.
- Liu Z., Fang H., Reagan K., Xu X., Mendrick D.L., Slikker W., Jr., Tong W. In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug Discov Today.* 2013 Feb; 18 (3–4): 110–5. doi: 10.1016/j.drudis.2012.08.005.
- Wu Z., Wang Y., Chen L. Network-based drug repositioning. *Mol Biosyst.* 2013 Jun; 9 (6): 1268–81. doi: 10.1039/c3mb25382a.
- Cheng F., Hong H., Yang S., Wei Y. Individualized network-based drug repositioning infrastructure for precision oncology in the panomics era. *Brief Bioinform.* 2017 Jul 1; 18 (4): 682–697. doi: 10.1093/bib/bbw051.
- Pritchard J.E., O'Mara T.A., Glubb D.M. Enhancing the Promise of Drug Repositioning through Genetics. *Front Pharmacol.* 2017 Dec 6; 8: 896. doi: 10.3389/fphar.2017.00896.
- Lamb J., Crawford E.D., Peck D., Modell J.W., Blat I.C., Wrobel M.J., Lerner J., Brunet J.P., Subramanian A., Ross K.N., Reich M., Hieronymus H., Wei G., Armstrong S.A., Haggarty S.J., Clemons P.A., Wei R., Carr S.A., Lander E.S., Golub T.R. The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science.* 2006; 313 (5795): 1929–35.
- Duan Q., Flynn C., Niepel M., Hafner M., Muhlich J.L., Fernandez N.F., Rouillard A.D., Tan C.M., Chen E.Y., Golub T.R., Sorger P.K., Subramanian A., Ma'ayan A. LINCS Canvas Browser: interactive web app to query, browse and interrogate LINCS L1000 gene expression signatures. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jul; 42 (Web Server issue): W449–60. doi: 10.1093/nar/gku476.
- Korman D. Drug repurposing in oncology. *Practical Oncology.* 2017; 18 (1): 139–158. [in Russian]
- Naberezhnov D., Glazunov V., Lesovaya E., Belitsky G., Yakubovskaya M., Kirsanov K. Influence of minor groove binding ligands on PARP1 activation: comparative analysis. *Modern Problems of Science and Education.* 2016; 6: 134–134. [in Russian]
- Kirsanov K.I., Kotova E., Makhov P., Golovine K., Lesovaya E.A., Kolenko V.M., Yakubovskaya M.G., Tulin A.V. Minor groove binding ligands disrupt PARP-1 activation pathways. *Oncotarget.* 2014; 5 (2): 428–37.

25. Zhou J, Le V, Kalia D, Nakayama S, Mikek C, Lewis E.A., Sintim H.O. Diminazene or berenil, a classic duplex minor groove binder, binds to G-quadruplexes with low nanomolar dissociation constants and the amidine groups are also critical for G-quadruplex binding. *Mol Biosyst*. 2014; 10 (10): 2724–34.
26. Wang C, Carter-Cooper B, Du Y, Zhou J, Saeed M.A., Liu J, Guo M., Roembke B., Mikek C., Lewis E.A., Lapidus R.G., and Sintim H.O. Alkyne-substituted diminazene as G-quadruplex binders with anticancer activities. *Eur J Med Chem*. 2016 Aug 8; 118: 266–75. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.04.030.
27. Gegotek A., Cyunczyk M., Luczaj W., Bielawska A., Bielawski K., Skrzydlewska E. The redox status of human breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB231) treated with novel dinuclear berenil-platinum(II) complexes. *Pharmazie*. 2014; 69 (12): 923–8.
28. Jarocka L, Gegotek A., Bielawska A., Bielawski K., Luczaj W., Hodun T., Skrzydlewska E. Effect of novel dinuclear platinum(II) complexes on redox status of MOLT-4 leukemic cells. *Toxicol Mech Methods*. 2013 Nov; 23 (9): 641–9. doi: 10.3109/15376516.2013.825359.
29. Bielawski K., Czarnomysy R., Muszynska A., Bielawska A., Poplaska B. Cytotoxicity and induction of apoptosis of human breast cancer cells by novel platinum(II) complexes. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013 Mar; 35 (2): 254–64. doi: 10.1016/j.etap.2012.12.010.
30. Czarnomysy R., Bielawska A., Muszynska A., Bielawski K. Effects of novel alkyl pyridine platinum complexes on apoptosis in Ishikawa endometrial cancer cells. *Med Chem*. 2015; 11 (6): 540–50.
31. Gornowicz A., Bielawska A., Szymanowski W., Gabryel-Porowska H., Czarnomysy R., Bielawski K. Mechanism of anticancer action of novel berenil complex of platinum(II) combined with anti-MUC1 in MCF-7 breast cancer cells. *Oncol Lett*. 2018 Feb; 15 (2): 2340–2348. doi: 10.3892/ol.2017.7623.
32. Lesovaya E., Agarwal S., Readhead B., Vinokour E., Baida G., Bhalla P., Kirisanov K., Yakubovskaya M., Platanius L.C., Dudley J.T., Budunova I. Rapamycin modulates glucocorticoid receptor function, blocks atrophogene REDD1, and protects skin from steroid atrophy. *J Invest Dermatol*. 2018 Mar 26. pii: S0022-202X(18)31809-8. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.045.
33. Baida G., Bhalla P., Kirisanov K., Lesovaya E., Yakubovskaya M., Yuen K., Guo S., Lavker R.M., Readhead B., Dudley J.T., Budunova I. REDD1 functions at the crossroads between the therapeutic and adverse effects of topical glucocorticoids. *EMBO Mol Med*. 2015 Jan; 7 (1): 42–58. doi: 10.15252/emmm.201404601.
34. Fischkoff S.A., Walter E.Jr. Induction of neutrophilic differentiation of human promyelocytic leukemic cells by branched-chain carboxylic acid anticonvulsant drugs. *J Biol Response Mod*. 1984; 3 (2): 132–7.
35. Gu S., Tian Y., Chlenski A., Salwen H.R., Lu Z., Raj J.U., Yang Q. Valproic acid shows a potent antitumor effect with alteration of DNA methylation in neuroblastoma. *Anticancer Drugs*. 2012; 23 (10): 1054–66.
36. Michaelis M., Doerr H.W., Cinalt J.Jr. Valproic acid as anti-cancer drug. *Curr Pharm Des*. 2007; 13 (33): 3378–93.
37. Leaute-Labreze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., Boralevi F., Thambo J.B., Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12; 358 (24): 2649–51. doi: 10.1056/NEJMc0708819.
38. Zhang L., Mai H.M., Zheng J., Zheng J.W., Wang Y.A., Qin Z.P., and Li K.L. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7 (1): 48–55.
39. Greenberger S., Bischoff J. Infantile hemangioma-mechanism(s) of drug action on a vascular tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011; 1 (1): a006460.
40. Kuang X., Qi M., Peng C., Zhou C., Su J., Zeng W., Liu H., Zhang J., Chen M., Shen M., Xie X., Li F., Zhao S., Li Q., Luo Z., Chen J., Tao J., He Y., Chen X. Propranolol enhanced the anti-tumor effect of sunitinib by inhibiting proliferation and inducing G0/G1/S phase arrest in malignant melanoma. *Oncotarget*. 2017 Nov 25; 9 (1): 802–811. doi: 10.18632/oncotarget.22696.
41. Montoya A., Amaya C.N., Belmont A., Diab N., Trevino R., Villanueva G., Rains S., Sanchez L.A., Badri N., Otoukesh S., Khammanivong A., Liss D., Baca S.T., Aguilera R.J., Dickerson E.B., Torabi A., Dwivedi A.K., Abbas A., Chambers K., Bryan B.A., Nahleh Z. Use of non-selective beta-blockers is associated with decreased tumor proliferative indices in early stage breast cancer. *Oncotarget*. 2017 Jan 24; 8 (4): 6446–6460. doi: 10.18632/oncotarget.14119.
42. Wang F., Liu H., Wang F., Xu R., Wang P., Tang F., Zhang X., Zhu Z., Lv H., and Han T. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. *Mol Med Rep*. 2018 Apr; 17 (4): 5213–5221. doi: 10.3892/mmr.2018.8476.
43. Jang H.I., Lim S.H., Lee Y.Y., Kim T.J., Choi C.H., Lee J.W., Kim B.G., Bae D.S. Perioperative administration of propranolol to women undergoing ovarian cancer surgery: A pilot study. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Mar; 60 (2): 170–177. doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.170.
44. Stenvang J., Kumler I., Nygard S.B., Smith D.H., Nielsen D., Brunner N., Moreira J.M. Biomarker-guided repurposing of chemotherapeutic drugs for cancer therapy: a novel strategy in drug development. *Front Oncol*. 2013 Dec 25; 3: 313. doi: 10.3389/fonc.2013.00313.
45. Horisberger K., Erben P., Muesle B., Woernle C., Stroebel P., Kaehler G., Wenz F., Hochhaus A., Post S., Willeke F., Hofheinz R.D.; MARGIT (Mannheimer Arbeitsgruppe für Gastrointestinale Tumoren). I expression correlates to response to neoadjuvant irinotecan-based chemoradiation in rectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2009 Jul; 20 (6): 519–24. doi: 10.1097/CAD.0b013e32832b53ff.
46. Lan H., Li Y., Lin C.Y. Irinotecan as a palliative therapy for metastatic breast cancer patients after previous chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15 (24): 10745–8.
47. Kumler I., Brunner N., Stenvang J., Balslev E., Nielsen D.L. A systematic review on topoisomerase I inhibition in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Apr; 138 (2): 347–58. doi: 10.1007/s10549-013-2476-3.

Received 6.04.18

Accepted 7.05.18

ABOUT THE AUTHORS

Alena V. Savinkova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: alenka.savinkova@mail.ru. Researcher ID (WOS): K-6838-2018. Author ID (Scopus): 985189.

Ekaterina M. Zhidkova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: Zhidkova_EM@mail.ru.

Leyla R. Tilova, Postgraduate, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: uhtishkachik@mail.ru.

Maria D. Lavrova, Student, D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: mahoony@mail.ru.

Eugenia S. Lylova, Student, Moscow Technological University (Moscow, Russia). E-mail: e.s.lylova@gmail.com.

Konstantin A. Kuzin, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: kuzin_konstantin@mail.ru.

Alexandra Yu. Portyannikova, Laboratory Research Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: lesovenok@yandex.ru.

Varvara P. Maximova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: lavarvar@gmail.com.

Alyona V. Kholodova, Student, Moscow Technological University (Moscow, Russia). E-mail: kholodova.aliona@yandex.ru.

Olga A. Vlasova, Junior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: olya_vlasov@mail.ru.

Timur I. Fetisov, Laboratory Research Assistant, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: timkatryam@yandex.ru. Author ID (Scopus): 974443.

Kirill I. Kirsanov, PhD, Head of Laboratory of Chemical Carcinogens, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: kirsanov85@yandex.ru. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 184421. ORCID: 0000-0002-8599-6833.

Gennady A. Belitsky, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: belitsga@mail.ru. Researcher ID (WOS): L-3062-2015. Author ID (Scopus): 107231.

Marianna G. Yakubovskaya, MD, PhD, DSc, Head of Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: mgyakubovskaya@mail.ru. Researcher ID (WOS): R-6984-2016. Author ID (Scopus): 583045. ORCID: 0000-0002-9710-8178.

Ekaterina A. Lesovaya, PhD, Senior Researcher, Department of Chemical Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). E-mail: lesovenok@yandex.ru. Researcher ID (WOS): J-7790-2015. Author ID (Scopus): 583044. ORCID: 0000-0002-1967-9637.

The work was supported by the RSF (project 17-75-20124).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests