Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

The Human Kinome: Its Role and Importance in Cancer and the Associated Therapeutic Strategies

A. Mokhtariye (MSc)[1], N. Naseri (MSc)[2], H. Arab (MSc)[1], M. R. Mofid (PhD)[*1]

1.Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R.Iran.

2.Department of Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R.Iran.

•**Corresponding Author: M. R. Mofid (PhD)**

Address: Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R.Iran.

Tel: +98 (31) 37927047. **E-mail:** mofid@pharm.mui.ac.ir

Article Type

Review Paper

Received:
Dec 23rd 2022
Revised:
Mar 13rd 2023
Accepted:
May 7th 2023

ABSTRACT

Background and Objective: Kinome refers to the complete set of protein kinases encoded in the genome. The most common type of post-translational modification is phosphorylation, with more than two-thirds of all human encoded proteins being phosphorylated by protein kinases. Phosphorylation as an important regulatory factor in the activity of proteins greatly expands the flexibility of the epigenome. Thus, protein kinases often promote cell proliferation, survival, and migration by participating in intracellular pathways and are associated with carcinogenesis when overexpressed or activated. The main goal of this study is to investigate the role of kinase enzymes in causing cancer and to investigate their potential as drugs in the treatment of various types of cancer.

Methods: In this review, by searching Scopus, PubMed, Web of Science and ScienceDirect databases, articles published between 2010 and 2022 were selected and analyzed using the keywords "cancer, human kinome, kinase and kinase inhibitor".

Findings: 64 articles were selected according to the research topic and 11 articles were excluded due to the lack of relation to the main keywords. In this study, the role of kinases in cell proliferation and human cancers has been investigated, and kinase inhibitors in combination with other common treatments such as chemotherapy or radiation therapy can be mentioned as a new and promising approach in cancer treatment.

Conclusion: Based on the results of this study, kinases are known as one of the most important components of cell growth and proliferation, so that they play an important role in the cancer process with excessive activity. This study shows that controlling and inhibiting the kinase family to overcome cancer cell growth has good benefits.

Keywords: *Human Kinome, Kinase, Post-translational Modifications, Cancer, Kinase Inhibitor*.

Cite this article: Mokhtariye A, Naseri N, Arab H, Mofid MR. The Human Kinome: Its Role and Importance in Cancer and the Associated Therapeutic Strategies. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2024; 26: e7.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

کینوم انسانی: نقش و اهمیت آن در سرطان و استراتژی‌های درمانی

آرمین مختاریه (MSc)[۱]، نیما ناصری (MSc)[۲]، حورالعین عرب (MSc)[۱]، محمدرضا مفید (PhD)[۱*]

۱. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

نوع مقاله
مقاله مروری

دریافت:
۱۴۰۱/۱۰/۲
اصلاح:
۱۴۰۱/۱۲/۲۲
پذیرش:
۱۴۰۲/۲/۱۷

چکیده

سابقه و هدف: کینوم به مجموعه کامل پروتئین کینازهایی که در ژنوم کد گذاری شده‌اند، گفته می‌شود. رایج‌ترین نوع تغییرات پس از ترجمه مربوط به فسفریلاسیون است، به طوری که بیش از دو سوم کل پروتئین‌های کد شده انسانی توسط پروتئین کینازها فسفریله شده‌اند. فسفریلاسیون به عنوان یک عامل تنظیمی مهم در فعالیت پروتئین‌ها انعطاف پذیری اپی ژنوم را تا حد زیادی گسترش می‌دهد. بنابراین، پروتئین کینازها با مشارکت در مسیرهای داخل سلولی غالباً باعث افزایش تکثیر، بقا و مهاجرت سلولی می‌شوند و زمانی که بیش از حد بیان یا فعال شوند با سرطان‌زایی مرتبط هستند. هدف اصلی این مطالعه، بررسی نقش آنزیم‌های کیناز در ایجاد سرطان و بررسی پتانسیل آن‌ها به عنوان دارو در درمان انواع سرطان است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Web of Science و ScinceDirect، مقالات منتشر شده طی سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۲ با استفاده از واژه‌های کلیدی "سرطان، کینوم انسانی، کیناز و مهار کننده کیناز" انتخاب و بررسی گردید.

یافته‌ها: تعداد ۶۴ مقاله با توجه به موضوع تحقیق انتخاب شد و ۱۱ مقاله به دلیل عدم ارتباط بین کلید واژه‌های اصلی از مطالعه خارج شده‌اند. در این مطالعه نقش کینازها در تکثیر سلولی و سرطان‌های انسانی بررسی شده است و از مهارکننده‌های کیناز در ترکیب با سایر درمان‌های رایج مثل شیمی درمانی یا پرتو درمانی به عنوان یک رویکرد جدید و امیدوار کننده در درمان سرطان می‌توان نام برد.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، کینازها یکی از مهم‌ترین اجزای رشد و تکثیر سلول شناخته می‌شوند، به طوری که با فعالیت بیش از حد در پروسه سرطان نقش مهمی بازی می‌کنند. این مطالعه نشان می‌دهد که کنترل و مهار خانواده کیناز جهت غلبه بر رشد سلول سرطانی دارای مزایای مناسبی است.

واژه‌های کلیدی: کینوم انسانی، کیناز، تغییرات پس از ترجمه، سرطان، مهار کننده کیناز.

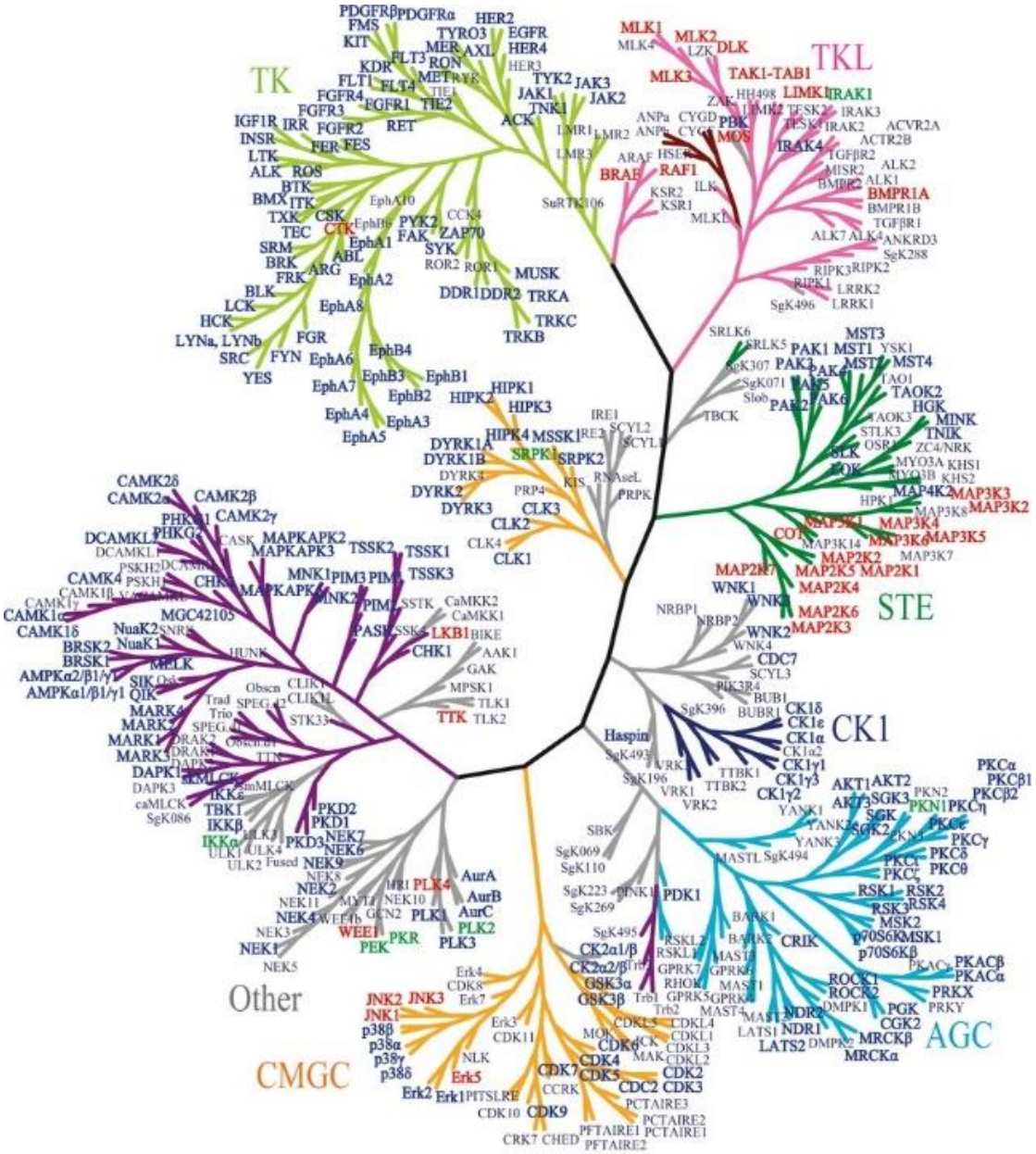
استناد: آرمین مختاریه، نیما ناصری، حورالعین عرب، محمدرضا مفید. کینوم انسانی: نقش و اهمیت آن در سرطان و استراتژی‌های درمانی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۳؛ ۲۶: e۷.

* مسئول مقاله: دکتر محمدرضا مفید
آدرس: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه بیوشیمی بالینی. تلفن: ۰۳۱-۳۷۹۲۷۰۴۷
رایانامه: mofid@pharm.mui.ac.ir

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

مقدمه

کینوم به عنوان مجموعه کامل کینازهایی که در ژنوم کد گذاری شده‌اند، شناخته می‌شود (۱). بین ۱/۷ تا ۲/۵٪ از ژنوم (تقریباً ۵۰۰ ژن) مسئول کد گذاری کینوم انسانی هستند. کینوم یکی از بزرگ‌ترین ابرخانواده‌های پروتئین‌های همولوگ با ۵۳۸ عضو آنزیم کیناز است (۲). کینازها آنزیم‌هایی هستند که انتقال فسفات گاما از آدنوزین تری فسفات (ATP) را به گروه‌های الکلی آمینواسیدهای سرین، ترئونین و یا تیروزین در پروتئین‌ها کاتالیز می‌کنند (۳). تغییر در فعالیت پروتئین، جهت گیری متفاوت درون سلولی و ارتباط متفاوت با سایر پروتئین‌ها، نتیجه فسفریلاسیون در سوبسترای پروتئینی است (۴). شکل ۱ درخت فیلوژنیک کینوم انسانی را نشان داده است (۵).

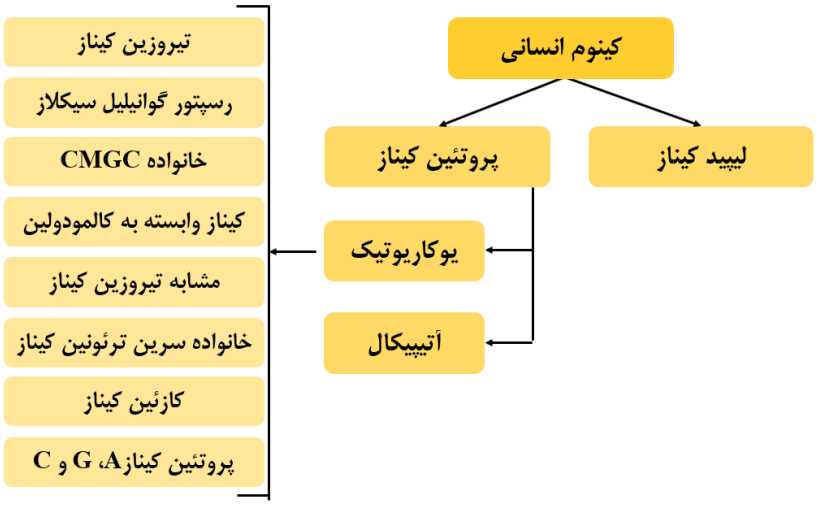


شکل ۱. درخت فیلوژنیک کینوم انسانی و خانواده‌های آن (۵). کینوم انسانی حداقل دارای ۸ زیر خانواده اصلی است و هر زیر گروه شامل چندین آنزیم کیناز است.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

پایگاه‌های داده تحت وب UniProt، PhosphoSitePlus و PhosphoNET جهت شناسایی فسفریلاسیون و جایگاه‌های مختلف آن استفاده می‌شوند. بر اساس آمارها و داده‌های گزارش شده در پایگاه داده UniProt رایج‌ترین نوع تغییرات پس از ترجمه (Post-translational modification, PTM) مربوط به فسفریلاسیون است و بیش از دو سوم کل پروتئین‌های کد شده انسانی توسط کینازها فسفریله شده‌اند (۶و۷). بیشتر از ۲۰۰ هزار ناحیه فسفریله شده روی پروتئین‌ها در پایگاه‌های داده PhosphoSitePlus و PhosphoNET گزارش شده است و همچنین تعداد ۷۶۰ هزار ناحیه که پتانسیل بالایی برای فسفریله شدن دارند، پیش بینی شده است (۸). در نتیجه، فسفریلاسیون به عنوان یک عامل تنظیمی مهم در فعالیت پروتئین‌ها انعطاف پذیری اپی ژنوم را تا حد زیادی گسترش می‌دهد (۹).

کینوم انسانی از دو زیر گروه اصلی لیپید کینازها و پروتئین کینازها تشکیل شده است (شکل ۲) (۱۰). لیپیدکینازها تقریباً دارای ۲۰ عضو هستند و اعضای این گروه شامل اسفنگولیپیدکیناز و فسفواینوزیتید کینازها هستند و در سیگنال‌های پایین دست بسیاری از پروتئین کینازها نقش مهمی بازی می‌کنند (۱۱). پروتئین کینازها دارای دو زیر گروه یوکاریوتی (Eukaryotic Protein Kinase, ePK) و غیر معمول یا آتیپیکال (Atypical Protein Kinase, aPK) هستند (۱۲). پروتئین کینازهای یوکاریوتی ۴۷۸ آنزیم کیناز را شامل می‌شوند و دارای ۸ زیرخانواده هستند (جدول ۱) (۱۳). پروتئین کینازهای غیر معمول از نظر توالی شباهتی با گروه یوکاریوتی ندارند و ۴۰ آنزیم کیناز را شامل می‌شوند (۱۴).



شکل ۲. طبقه بندی کینوم انسانی به همراه زیرخانواده‌ها. کینوم انسانی شامل دو زیر خانواده اصلی پروتئین کیناز و لیپید کیناز است.

جدول ۱. زیرخانواده‌های پروتئین کینازهای یوکاریوتی (۲۱-۱۴)

زیرخانواده پروتئین کیناز	منشا اسم	توضیحات	منبع
STE	Sterile kinase	شامل بسیاری از پروتئین کینازهایی که در آبشارهای MAP کیناز دخیل هستند و به طور متوالی یکدیگر را فعال می‌کنند.	(۱۴)
AGC	از پروتئین کینازهای A، G و C (PKA, PKG, PKC)	زیر گروهی از سرین تروئونین کینازها هستند که بر اساس توالی دومن کاتالتیک خود تقسیم می‌شوند. PKA وابسته به cAMP، PKG وابسته به cGMP و PKC وابسته به کلسیم است.	(۱۵)
CAMK	پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم– کالمودولین	سرین تروئونین کینازهایی که در پاسخ به افزایش غلظت یون کلسیم داخل سلولی عمل می‌کنند و در واقع بیان چندین فاکتور رونویسی در مسیرهای مختلف را کنترل می‌کند.	(۱۶)

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

زیرخانواده پروتئین کیناز	منشا اسم	توضیحات	منبع
CK1	ابتدا Casein kinase 1 و در حال حاضر Cell kinase 1	سرین تروئونین کینازهایی که به عنوان تنظیم کننده مسیرهای انتقال سیگنال عمل می‌کنند.	(۱۷)
CMGC	از اعضای خانواده CDK, MAPK, GSK3 and CLK	CDK پیشرفت چرخه سلولی را در مراحل مختلف تنظیم می‌کنند. MAPK کینازها نقش کلیدی در فرآیندهای تکثیر، تمایز و مرگ دارند. GSK3 ابتدا یک آنزیم کلیدی در متابولیسم گلیکوژن شناخته شد و اکنون تنظیم کننده مجموعه‌ای از عملکردها از جمله مسیر wnt است. CLK فسفریلاسیون پروتئین‌هایی را انجام می‌دهد که در پردازش قبل از mRNA نقش دارند و آن‌ها را در نوکلئوپلاسم رها می‌کند.	(۱۸)
TK	Tyrosine Kinase	اعضای این گروه به طور ویژه آمینواسید تیروزین روی پروتئین را فسفریله می‌کنند. TKها به عنوان گیرنده در سطح سلول (RTK) قرار دارند و یا در سیتوزول (CTK) عمل می‌کنند.	(۱۹و۲۰)
TKL	Tyrosine Kinase-Like	این گروه از نظر توالی شبیه به تیروزین کینازها هستند، ولی از نظر عملکرد سرین تروئونین کینازند.	(۱۴)
RGC	Receptor Guanylyl Cyclase	این‌ها گیرنده‌های تک گذر غشایی هستند و در سمت داخل سلولی دارای یک دامنه گوانیلات سیکلاز فعال و دامنه کیناز غیر فعال کاتالیتیک هستند. دامنه گوانیلات سیکلاز پیام رسان cGMP را می‌سازد و دامنه کیناز ممکن است نقش تنظیمی داشته باشد و منجر به اتصال به ATP شود.	(۲۱)

در مطالعه Zhang و همکاران (۴) نقشه درون سلولی کینوم انسانی گزارش شده است. بیشترین درصد کینوم به ترتیب مربوط به سیتوزول (۵۰/۲٪)، هسته (۱۶/۴٪) و غشای پلاسمایی (۱۰/۳٪) است و هر یک از ساختارهای میتوکندری، شبکه آندوپلاسمی، گلژی و وزیکول کمتر از ۵٪ از کینوم را در خود جای داده‌اند (۴). جدول ۲ توزیع کینازها در سلول با توجه به عملکرد آن‌ها را نشان می‌دهد (۲۲).

به عنوان نمونه، پروتئین IGFBP-3 (Insulin-like growth factor-binding protein 3) که به عنوان ناقل اصلی IGF (Insulin-like growth factor) شناخته می‌شود و همچنین می‌تواند و مستقل از IGF (مسیرهای TMEM219، EGFR و LRP) در تنظیم رشد، بقا و مرگ سلول عمل کند (۲۶–۲۳). فسفریلاسیون IGFBP-3 در ناحیه سرین ۱۵۶ توسط آنزیم کازئین کیناز ۲ برای مهار رشد سلول و ارتقاء آپوپتوز ضروری است، همچنین فسفریلاسیون IGFBP-3 برای ورود آن به هسته و تعامل با اجزای درون هسته مورد نیاز است (۲۶). در واقع، فسفریلاسیون IGFBP-3 منجر به از دست رفتن میل ترکیبی آن برای IGF-I شده و آزادی آن را از کمپلکس IGFBP-3/IGF-I قبل از ورود به هسته تضمین می‌کند. بنابراین، تغییرات پس از ترجمه می‌تواند ترکیب سه بعدی پروتئین IGFBP-3 را تغییر دهد و فرآیندهای وابسته و مستقل از IGF آن را تنظیم نماید (۲۶–۲۳).

هدف اصلی این مقاله مروری، مطالعه نقش آنزیم‌های کیناز در سرطان و ضرورت بررسی پتانسیل آن به عنوان دارو در درمان انواع سرطان است.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

جدول ۲. توزیع کینازها در سلول با توجه به عملکرد (۲۲)

ردیف	موقعیت سلولی	خانواده پروتئین کیناز	عملکرد سلولی	مثال
۱	روی غشای سلول	خانواده گیرنده تیروزین کیناز (RTK)	نقش گیرنده برای هورمون‌ها و فاکتورهای رشد جهت تنظیم پاسخ‌های سلولی مثل تکثیر، بقا و مهاجرت دارند.	INSR, ERBB, EPH, FGFR, PDGFR, VEGFR, MET, RET, etc.
		خانواده گیرنده فاکتور رشد ترانسفورمه کننده بتا (TGFβR)	از طریق تأثیر بر تکثیر سلولی، مهاجرت و جذب سلولی عمدتاً در توقف چرخه سلول نقش دارند.	ACVR1B, ACVR2A, ACVR2B, TGFβR2, BMPR2, etc.
۲	در سیتوپلاسم و نزدیک به غشای سلول	خانواده تیروزین کینازهای سیتوپلاسمی (CTK)	این کینازها معمولاً در پایین دست گیرنده‌های سطح سلولی خاص که فاقد فعالیت کاتالیزوری هستند، عمل می‌کنند.	JAK1, JAK2, JAK3, ABL1, SRC, etc.
۳	سیتوپلاسم	فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ فسفات کیناز (PI3K)	در کنترل رشد، تکثیر و بقای سلولی دخیل هستند.	PI3KCA, mTOR, AKT, etc.
		خانواده MAPK	کنترل تکثیر، تمایز، بقای سلولی، آپوپتوز و التهاب را بر عهده دارند.	MAPK cascade
		کینازهای مرتبط با سیتواسکلتون	کنترل مهاجرت و انقباضات سلولی را بر عهده دارند.	DCLK1, KALRN, MYO3A, TRIO, BRSK1, etc.
		کینازهای مرتبط با چرخه سلولی	در کنترل چرخه سلول و تکثیر نقش دارند.	CDK4, CDK6, PLK2, AURKA, NEK9, etc.
۴	هسته	کینازهای مرتبط با DNA	کنترل کننده ترمیم DNA هستند.	ATM, ATR, CHEK.
		کینازهای مرتبط با رونویسی	در کنترل رونویسی و بیان ژن‌های خاص نقش دارند.	TAF1, CDK12, BRD4, etc.

مواد و روش ها

در این مطالعه مروری، منابع موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Web of Science و ScinceDirect، طی سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۲ با استفاده از واژه‌های کلیدی "سرطان، کینوم انسانی، کیناز و مهار کننده کیناز" بررسی گردید.

یافته ها

تعداد ۶۴ مقاله با توجه به موضوع تحقیق یافت شد و ۱۱ مقاله به دلیل عدم ارتباط بین کلید واژه‌های اصلی از مطالعه خارج شده‌اند.

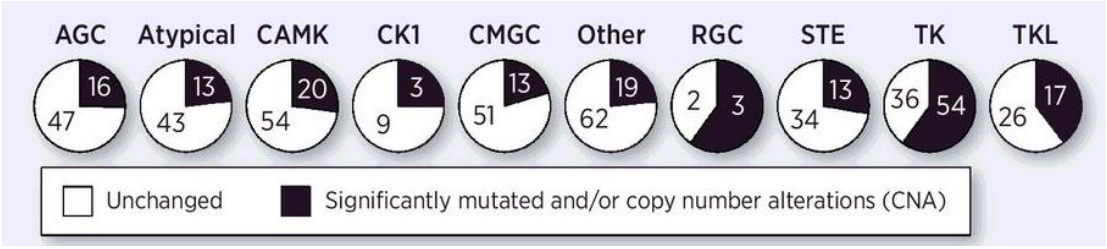
کینازها واسطه انتقال سیگنال در سلول هستند و در نتیجه بسیاری از فرآیندهای سلولی از جمله تکثیر، تمایز، بقا، رونویسی، مهاجرت سلولی، متابولیسم، تعامل با سیستم ایمنی و تمایز اسکلت سلولی را کنترل می‌کنند (۲۷). بنابراین، زمانی که کینازها بیش از حد بیان یا فعال شوند با سرطان‌زایی یا انکوژنز مرتبط هستند (۹). همچنین، مطالعات گسترده ژنومی نشان داده‌اند که جهش‌های کینازها با شروع، ارتقاء، پیشرفت و عود سرطان مرتبط هستند (۹). در سال ۲۰۰۴، موسسه سرشماری ژن‌های سرطان (Cancer Gene Census, CGC) تعداد ۲۹۱ ژن که در ایجاد سرطان نقش دارند را به عنوان "ژن سرطان" گزارش کردند و نشان دادند که پروتئین کینازها (۲۷ ژن) رایج‌ترین ژن‌های درگیر در سرطان هستند (۲۲). صدها کیناز دارای نقش‌های همپوشانی و پیچیده‌ای در

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

ترانسفورماسیون سلولی، شروع تومور، بقا و تکثیر دارند (۹). بیش از ۴۵۰ کیناز در ایجاد یا پیشرفت بیماری‌ها نقش دارند و شایان ذکر است که ۴۴۸ کیناز با ژنتیک و سیگنالینگ سرطان‌ها مرتبط هستند و ۲۳۰ کیناز به طور بالقوه در ایجاد سایر بیماری‌ها نیز نقش دارند (۱۰).

مکانیسم‌های متعددی منجر به اختلال در تنظیم کینازها می‌شود که پتانسیل انکوژنیک آن‌ها را افزایش می‌دهد و شامل بیان بیش از حد، جابجایی و همجوشی، جهش‌های نقطه‌ای یا اختلال در تنظیم سیگنال‌های بالادستی است (۲۹و۲۸).

در مطالعه Wilson و همکاران تعداد ۱۲۲ کیناز با میزان قابل توجهی موتاسیون و تعداد ۷۸ کیناز با تغییرات در تعداد نسخه‌های ژنی در انواع سرطان گزارش شده است (۱۰). شکل ۳ توزیع جهش‌ها و تغییرات انواع کینازها در هر خانواده را نشان می‌دهد.



شکل ۳. جهش‌ها و تغییرات نسخه‌های انواع خانواده‌های کیناز در سرطان (۱۰). رنگ سیاه نشان دهنده جهش یا تغییرات در تعداد کپی‌های آنزیم در آن خانواده است و رنگ سفید نشان دهنده عدم تغییر می‌باشد.

بیشترین تغییر در بدخیمی‌های انسانی به خانواده تیروزین کیناز مرتبط می‌شود (۱۰). جهش در گیرنده‌های تیروزین کیناز منجر به فعال سازی گیرنده و به دنبال آن فعال سازی کنترل نشده مسیرهای انتقال سیگنال می‌شود (۳۰). تیروزین کینازهای غیر گیرنده مانند خانواده ژانوس کیناز (JAK) و Src هستند و در تکثیر، بقا و تهاجم سلول سرطانی نقش مهمی بازی می‌کنند (۳۱). در واقع، c-Src در سال ۱۹۷۸ به عنوان اولین پروتوانکوژن شناخته شده مطرح است (۳۲).

در میان سرین/ ترئونین کینازها، پروتئین کیناز A، MAPK، RAF، پروتئین کیناز B، mTOR، GSK-3 و کینازهای وابسته به سیکلین (CDKs) از شایع‌ترین محرک‌های سرطان در انسان هستند (۳۳). با اتصال cAMP به زیرواحدهای تنظیمی پروتئین کیناز A فعال می‌شود و به دنبال آن می‌تواند انواع پروتئین‌های هدف را فسفریله و تنظیم کند، همچنین نشان داده شده است که بیان بیش از حد پروتئین کیناز A وابسته به cAMP با تکثیر سلولی و تغییرات نئوپلاستیک همراه است (۳۵و۳۴). MAPK یک سری پیچیده از مسیرهای انتقال سیگنال است که سیگنال‌های خارج سلول را به درون سلول متصل می‌کند و عملکرد آن تنظیم فرآیندهای مهم مانند تکثیر سلولی، تمایز و مرگ است (۳۶). RAF کیناز توسط فاکتورهای رشد فعال می‌شود و عملکرد آن تحریک تقسیم و رشد سلولی است و بخشی از مسیر RTKs/RAS/RAF/MEK/ERK را تشکیل می‌دهد (۳۷). اکثر تومورهای جامد به صراحت با جهش در امتداد ژن‌های مسیر سیگنالینگ فوق مشخص می‌شوند (۳۸). پروتئین کیناز B یا Akt با فسفریله کردن GSK-3 آن را برای تخریب پروتئازوم هدف قرار می‌دهد (۳۹). غالباً در سرطان‌های انسانی Akt فعال است، بنابراین GSK-3 اغلب غیر فعال می‌شود (۳۳). کینازهای وابسته به سیکلین، سرین/ ترئونین کینازهای درون سلولی هستند که فعالیت مرکزی آن‌ها تنظیم چرخه سلول است و مسئول پیشرفت سلول از طریق نقاط بازرسی مختلف آن هستند (۴۰). اختلال در تنظیم کینازهای وابسته به سیکلین مختلف مانند CDK1، CDK2، CDK3، CDK4 و CDK6 یک نشانه شناخته شده از سرطان هستند (۳۳).

بررسی کینوم به عنوان مجموعه کامل پروتئین کینازهای کد گذاری شده در ژنوم نه تنها به پیشرفت زمینه بیولوژی سرطان کمک کرده است، بلکه منجر به ظهور درمان هدفمند در سرطان شده است و به یک هدف جذاب برای درمان انواع متعدد سرطان تبدیل شده است (۴۱). در واقع هدف قرار دادن کینازهایی که در تغییرات انکوژنیک و ایجاد متاستاز نقش پر رنگی دارند، منجر به تغییر قابل توجهی در مدیریت بالینی سرطان شده است (۹). امروزه انواع مهارکننده‌های کیناز به عنوان استراتژی‌های درمانی هدفمند در بدخیمی‌های انسانی مطرح هستند (۹). داروهای مهار کننده کیناز دارای طیف وسیعی هستند و همچنین برای سلول‌های غیر سرطانی سمیت کمتری دارند، بنابراین حذف سلول‌های تومور به صورت انتخابی را با سمیت بسیار پایین‌تر نشان می‌دهند (۹). در نتیجه مهار فعالیت کینازها در بیماران تحت درمان مکانیسم‌های ضد تکثیری متعددی ایجاد شده که منجر به بهبود بالینی سرطان شده است (۹). در حال حاضر ۳۵ داروی مهار کننده کیناز توسط سازمان جهانی غذا و دارو تایید شده است و لیست آن در جدول ۳ قرار گرفته است (۹).

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

جدول ۳. لیست داروهای مهار کننده کیناز تایید شده توسط سازمان جهانی غذا و دارو

کیناز مورد هدف	سوبسترای پروتئینی	دارو
ALK	تیروزین	Crizotinib، Ceritinib، Alectinib و Brigatinib
BCR-ABL	تیروزین	Bosutinib، Dasatinib، Imatinib، Nilotinib و Ponatinib
B-Raf	سرین/ تروئونین	Vemurafenib و Dabrafenib
BTK	تیروزین	Ibrutinib
CDK family	سرین/ تروئونین	Palbociclib، Sorafenib و Ribociclib
c-Met	تیروزین	Crizotinib و Cabozantinib
EGFR family	تیروزین	Gefitinib، Erlotinib، Lapatinib، Vandetanib، Afatinib و Osimertinib
JAK family	تیروزین	Ruxolitinib و Tofacitinib
MEK1/2	خاصیت دوگانه	Trametinib
PDGFR α/β	تیروزین	Axitinib، Gefitinib، Imatinib، Lenvatinib، Nintedanib، Pazopanib، Regorafenib، Sorafenib و Sunitinib
RET	تیروزین	Vandetanib
Src family	تیروزین	Bosutinib، Dasatinib، Ponatinib و Vandetanib
VEGFR family	تیروزین	Axitinib، Lenvatinib، Nintedanib، Regorafenib، Pazopanib، Sorafenib و Sunitinib

انواع مهار کننده‌های کینازها بر اساس مکانیسم اثر به پنج دسته نوع I ، II، III، IV و V تقسیم می‌شوند:

مهار کننده‌های کیناز نوع I به دلیل شباهت به حلقه پورین مولکول ATP در اتصال به آنزیم با ATP رقابت می‌کنند (۴۲). این مهار کننده‌ها با کانفورماسیون فعال کینازها تعامل دارند و در واقع ساختار آن را تغییر می‌دهند تا عمل انتقال فسفات صورت نگیرد (۴۲). انواع داروهای این خانواده شامل Bosutinib، Cabozantinib، Ceritinib، Crizotinib، Gefitinib، Pazopanib، Ruxolitinib و Vandetanib می‌باشد (۴۲). مهارکننده‌های کیناز نوع I در مقیاس بزرگ موفقیت بالینی خوبی داشتند، اما عوارض جانبی نامطلوب آن‌ها نیز گزارش شده است. این خانواده گزینش پذیری کمتری برای کیناز دارند، بنابراین پتانسیل عوارض جانبی خارج از هدف مانند مسمومیت قلبی و مشکلات در عملکرد بافت قلبی دیده شده است (۴۳و۴۲و۹).

مهار کننده‌های کیناز نوع II با هدف قرار دادن کانفورماسیون غیر فعال کینازها عمل می‌کنند و با جایگاه کاتالتیک فسفریله نشده کینازها به صورت برگشت پذیر تعامل دارند (۴۲). در واقع، این مهار کننده‌ها منجر به تشکیل پیوندهای هیدروژنی منفرد یا چندگانه با ناحیه لولا در کیناز می‌شوند (۴۴). انواع داروهای این خانواده شامل Imatinib، Sorafenib، Axitinib و Nilotinib هستند (۹). مهار کننده‌های کیناز نوع II در مقایسه با مهار کننده‌های کیناز نوع I، گزینش‌پذیری بالاتری در مهار آنزیم دارند و در نتیجه خطر کمتری برای سایر سلول‌های غیر سرطانی ایجاد خواهند کرد (۴۳و۴۲و۹).

مهار کننده‌های کیناز نوع III در ناحیه آلوستریک، خارج از جایگاه کاتالتیک و پاکت ATP، آنزیم را مهار می‌کنند و به عنوان مهار کننده آلوستریک نیز شناخته می‌شوند (۴۳). انواع داروهای این خانواده شامل Trametinib و GnF2 است (۴۴). مهار کننده‌های نوع III یا آلوستریک بالاترین درجه انتخاب پذیری کیناز را نشان می‌دهند؛ زیرا جایگاه آلوستریک در هر کیناز منحصر به فرد است (۴۳). به طور کلی، هدف قرار دادن کینازها با استفاده از مهار کننده‌های آلوستریک، رویکردی حیاتی برای غلبه بر موانع در مهار کننده کیناز مثل انتخاب پذیری محدود، عوارض جانبی خارج از هدف و مقاومت دارویی است (۴۵و۴۳و۹).

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

مهار کننده‌های کیناز نوع IV در جایگاه سوبسترای آنزیم متصل می‌شوند و در واقع به عنوان مهار کننده‌های مستقیم سوبسترا نیز شناخته می‌شوند. داروی اصلی این خانواده ONO12380 است. مهار کننده‌های کیناز نوع IV با ATP رقابت نمی‌کنند و درجه انتخاب پذیری بالاتری را در برابر کینازهای نوع I و II ارائه می‌دهند (۴۶و۴۳و۹).

مهار کننده‌های کیناز نوع V یک پیوند کووالانسی برگشت ناپذیر با جایگاه فعال کیناز تشکیل می‌دهند، در واقع سیستئین نوکلئوفیل جایگاه فعال را آنزیم هدف قرار می‌دهند؛ بنابراین به عنوان مهار کننده های کووالانسی کیناز نیز شناخته می‌شوند (۴۷). انواع داروهای این خانواده شامل Afatinib، Ibrutinib و HK1-272 می‌باشد (۴۳و۹). مهار کننده‌های کیناز نوع V نیمه عمر طولانی‌تری را دارند، در نتیجه عوارض جانبی خارج از هدف را به حداقل می‌رساند (۴۳و۹). مهار کننده‌های کووالانسی پتانسیل قابل‌توجهی برای اکتشاف دارند؛ زیرا ۲۰۰ کیناز مختلف دارای یک زنجیره سیستئین هستند که در نزدیکی پاکت ATP در جایگاه فعال قرار دارد (۴۳و۹).

اخیراً گزارش شده است که مهار کننده‌های کیناز در برخی سرطان‌ها مقاومت دارویی ایجاد می‌کنند که می‌تواند به عنوان یک چالش اساسی در این بیماران مطرح باشد. به عنوان نمونه در سرطان ریه (به علت جهش در ALK کیناز (Anaplastic Lymphoma Kinase)) پس از یک دوره مصرفِ مهار کننده کیناز نوع I مثل Crizotinib یا نوع II مثل Alectinib جهش‌های مقاومت در ALK توسط تومور دیده شده است (۴۸). یک استراتژی جدید جهت غلبه بر مقاومت دارویی مهار کننده‌های کینازی، استفاده از سیستم جدید پروتئولیز هدفمند ALK (ALK-PROTAC) می‌باشد. PROTAC یا Proteolysis Targeting Chimera با ورود به سلول هدف به عنوان یک رابط، کمپلکسی از ALK و E3 یوبی‌کوئیتین لیگاز ایجاد کرده و ALK در معرض پلی یوبی کوئیتینه شدن قرار می‌گیرد و نهایتاً تحویل سیستم تجزیه‌ای می‌شود و میزان آن در سلول هدف کاهش می‌یابد (۴۸). در حال حاضر، تکنیک PROTAC جهت تخریب انتخابی اهداف پروتئینی مختلف مانند BCR-ABL، TBK1، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR)، HER-2 و c-MET با موفقیت به کار گرفته شده است. در نتیجه، سیستم پروتئولیز یک استراتژی امیدوار کننده برای درمان بیماران سرطانی و غلبه بر مقاومت دارویی در آینده ارائه می‌کند (۵۱-۴۹).

بحث و نتیجه گیری

به دنبال تغییرات پاتوفیزیولوژیکی متعدد و در نتیجه عدم تنظیم کینازها، تکثیر بی رویه سلول و پروسه متاستاز رخ می دهد. در مطالعه Chu و همکاران (۵۲) نقش مهم مسیرهای سیگنالینگ پروتئین کینازها در ایجاد تومور، عود سرطان، متاستاز و مقاومت درمانی بحث شده است و در تایید با یافته‌های این مطالعه می‌باشد.

درمان‌های هدفمند، مانند مهار کننده کینازها، با مسدود کردن مسیرهای خاص القا کننده سرطان یا مسیرهایی که به طور خاص در سلول‌های سرطانی با مکانیسم‌های مختلف فعال می‌شوند بسیار حایز اهمیت هستند و در مقایسه با اثرات سمی ناشی از شیمی درمانی بر روی بافت‌های غیر هدفمند می‌توانند رویکردی موثرتری داشته باشند و کیفیت زندگی بیمار را ارتقاء دهند (۵۳).

کینازها نماد یک استراتژی هدفمند مهم برای توسعه داروهای ضد سرطان هستند به طوری که امروزه حدود یک سوم از کل اهداف پروتئینی در حال تحقیق در سرطان بر پایه مهار کیناز است. مهار کننده‌های کیناز عمدتاً بین سلول‌های غیر بدخیم و سلول‌های سرطانی در حال تکثیر تمایز قایل می‌شوند و بر این اشکال اساسی درمان‌های سنتی سرطان غلبه کرده‌اند.

درمان‌های رایج ضد سرطان مانند شیمی درمانی (مثل داروی تاکسول) و یا پرتو درمانی هستند که به صورت همزمان در ترکیب با مهار کننده‌های کیناز، به عنوان یک رویکرد جدید و امیدوار کننده در درمان سرطان، استفاده می‌شوند (۵۳).

تضاد منافع: هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، تعارض منافعی برای انتشار مقاله ندارند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت از تحقیق قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

References

1.Bosc N, Wroblowski B, Aci-Sèche S, Meyer C, Bonnet P. A Proteometric Analysis of Human Kinome: Insight into Discriminant Conformation-dependent Residues. ACS Chem Biol. 2015;10(12):2827-40.

2.Moret N, Liu C, Gyori BM, Bachman JA, Steppi A, Hug C, et al. A resource for exploring the understudied human kinome for research and therapeutic opportunities. BioRxiv. 2020. [Preprint] doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.02.022277

3.Cheng HC, Qi RZ, Paudel H, Zhu HJ. Regulation and function of protein kinases and phosphatases. Enzyme Res. 2011;2011:794089.

4.Zhang H, Cao X, Tang M, Zhong G, Si Y, Li H, et al. A subcellular map of the human kinome. Elife. 2021;10:e64943.

5.Kitagawa D, Yokota K, Gouda M, Narumi Y, Ohmoto H, Nishiwaki E, et al. Activity-based kinase profiling of approved tyrosine kinase inhibitors. Genes Cells. 2013;18(2):110-22.

6.Pagel O, Loroch S, Sickmann A, Zahedi RP. Current strategies and findings in clinically relevant post-translational modification-specific proteomics. Expert Rev Proteomics. 2015;12(3):235-53.

7.Oppermann FS, Gnad F, Olsen JV, Hornberger R, Greff Z, Kéri G, et al. Large-scale proteomics analysis of the human kinome. Mol Cell Proteomics. 2009;8(7):1751-64.

8.Ardito F, Giuliani M, Perrone D, Troiano G, Lo Muzio L. The crucial role of protein phosphorylation in cell signaling and its use as targeted therapy (Review). Int J Mol Med. 2017;40(2):271-80.

9.Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP, et al. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. Mol Cancer. 2018;17(1):48.

10.Wilson LJ, Linley A, Hammond DE, Hood FE, Coulson JM, MacEwan DJ, et al. New perspectives, opportunities, and challenges in exploring the human protein kinome. Cancer Res. 2018;78(1):15-29.

11.Heath CM, Stahl PD, Barbieri MA. Lipid kinases play crucial and multiple roles in membrane trafficking and signaling. Histol Histopathol. 2003;18(3):989-98.

12.Eid S, Turk S, Volkamer A, Rippmann F, Fulle S. KinMap: a web-based tool for interactive navigation through human kinome data. BMC Bioinformatics. 2017;18(1):16.

13.Theivendren P, Kunjiappan S, Hegde YM, Vellaichamy S, Gopal M, Dhramalingam SR, et al. Importance of Protein Kinase and Its Inhibitor: A Review. In: Singh RK, Blumenberg M, editors. Protein Kinases: Promising Targets for Anticancer Drug Research. IntechOpen; 2021. p. 75-100.

14.Duong-Ly KC, Peterson JR. The human kinome and kinase inhibition. Curr Protoc Pharmacol. 2013;Chapter 2:Unit2.9.

15.Pearce LR, Komander D, Alessi DR. The nuts and bolts of AGC protein kinases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010;11(1):9-22.

16.Brzozowski JS, Skelding KA. The Multi-Functional Calcium/Calmodulin Stimulated Protein Kinase (CaMK) Family: Emerging Targets for Anti-Cancer Therapeutic Intervention. Pharmaceuticals (Basel). 2019;12(1):8.

17.Jiang S, Zhang M, Sun J, Yang X. Casein kinase 1α: biological mechanisms and theranostic potential. Cell Commun Signal. 2018;16(1):23.

18.Varjosalo M, Keskitalo S, Van Drogen A, Nurkkala H, Vichalkovski A, Aebersold R, et al. The protein interaction landscape of the human CMGC kinase group. Cell Rep. 2013;3(4):1306-20.

19.Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. Mol Cancer. 2018;17(1):58.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

20.Thiriet M. Cytoplasmic Protein Tyrosine Kinases. In: Thiriet M, editors. Intracellular Signaling Mediators in the Circulatory and Ventilatory Systems (Biomathematical and Biomechanical Modeling of the Circulatory and Ventilatory Systems, vol 4). Springer; 2013. p. 137-73.
21.Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. Physiol Rev. 2016;96(2):751-804.
22.Fleuren ED, Zhang L, Wu J, Daly RJ. The kinome 'at large' in cancer. Nat Rev Cancer. 2016;16(2):83-98.
23.Ansari A, Gheysarzadeh A, Mofid MR. The Interaction of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 (IGFBP-3) in Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Independent System. J Isfahan Med Sch. 2017;35(451):1452-61. [In Persian]
24.Ansari A, Gheysarzadeh A, Bakhtiari H, Razavi AE, Siavoshi A, Mofid MR. Decreased expression of Insulin-like growth factor binding protein 3 and its death receptor in association with poor prognosis of the patients with gastric cancer. Res Square. 2020. [Preprint] doi: https://doi.org/10.21203/rs.2.23614/v1
25.Mofid MR, Gheysarzadeh A, Bakhtiyari S. Insulin-like growth factor binding protein 3 chemosensitizes pancreatic ductal adenocarcinoma through its death receptor. Pancreatology. 2020;20(7):1442-50.
26.Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. Front Cell Dev Biol. 2020;8:286.
27.Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science. 2001;291(5507):1304-51.
28.Tsatsanis C, Spandidos DA. Oncogenic kinase signaling in human neoplasms. Ann N Y Acad Sci. 2004;1028:168-75.
29.Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(12):735-48.
30.Schmidt-Arras D, Böhmer FD. Mislocalisation of Activated Receptor Tyrosine Kinases - Challenges for Cancer Therapy. Trends Mol Med. 2020;26(9):833-47.
31.Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. Gene. 2002;285(1-2):1-24.
32.Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. Nature. 1976;260(5547):170-3.
33.Turdo A, D'Accardo C, Glaviano A, Porcelli G, Colarossi C, Colarossi L, et al. Targeting Phosphatases and Kinases: How to Checkmate Cancer. Front Cell Dev Biol. 2021;9:690306.
34.Caretta A, Mucignat-Caretta C. Protein kinase a in cancer. Cancers (Basel). 2011;3(1):913-26.
35.Cho YS, Park YG, Lee YN, Kim MK, Bates S, Tan L, et al. Extracellular protein kinase A as a cancer biomarker: its expression by tumor cells and reversal by a myristate-lacking Calpha and RIIbeta subunit overexpression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(2):835-40.
36.Raman M, Chen W, Cobb MH. Differential regulation and properties of MAPKs. Oncogene. 2007;26(22):3100-12.
37.Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. Nature. 2001;410(6824):37-40.
38.Stern DF. Keeping Tumors Out of the MAPK Fitness Zone. Cancer Discov. 2018;8(1):20-3.
39.Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. Nature. 1995;378(6559):785-9.
40.Harper JW, Adams PD. Cyclin-dependent kinases. Chem Rev. 2001;101(8):2511-26.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]

41.Kannaiyan R, Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18(12):1249-70.
42.Zhao Z, Bourne PE. Overview of current type I/II kinase inhibitors. In: Shapiro P, editors. Next Generation Kinase Inhibitors. Springer, Cham; 2020. p. 13-28.
43.Martinez R III, Defnet A, Shapiro P. Avoiding or Co-Opting ATP Inhibition: Overview of Type III, IV, V, and VI Kinase Inhibitors. In: Shapiro P, editors. Next Generation Kinase Inhibitors. Springer Nature Switzerland AG; 2020. p. 29-59.
44.Lee PY, Yeoh Y, Low TY. A recent update on small-molecule kinase inhibitors for targeted cancer therapy and their therapeutic insights from mass spectrometry-based proteomic analysis. FEBS J. 2023;290(11):2845-64.
45.Roskoski Jr R. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. Pharmacol Res. 2016;103:26-48.
46.Das R, Choithramani A, Shard A. A molecular perspective for the use of type IV tyrosine kinase inhibitors as anticancer therapeutics. Drug Discov Today. 2022;27(3):808-21.
47.Yadav S, Mathur P. Orthosteric and allosteric modulation of human kinases: A mechanistic view. Front Biosci (Landmark Ed). 2020;25(8):1462-87.
48.Song X, Zhong H, Qu X, Yang L, Jiang B. Two novel strategies to overcome the resistance to ALK tyrosine kinase inhibitor drugs: Macrocyclic inhibitors and proteolysis-targeting chimeras. MedComm (2020). 2021;2(3):341-50.
49.Lai AC, Toure M, Hellerschmied D, Salami J, Jaime-Figueroa S, Ko E, et al. Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL. Angew Chem Int Ed Engl. 2016;55(2):807-10.
50.Crew AP, Raina K, Dong H, Qian Y, Wang J, Vigil D, et al. Identification and Characterization of Von Hippel-Lindau-Recruiting Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) of TANK-Binding Kinase 1. J Med Chem. 2018;61(2):583-98.
51.Burslem GM, Smith BE, Lai AC, Jaime-Figueroa S, McQuaid DC, Bondeson DP, et al. The Advantages of Targeted Protein Degradation Over Inhibition: An RTK Case Study. Cell Chem Biol. 2018;25(1):67-77.e3.
52.Chu CN, Lee TKW. Targeting protein kinases in cancer stem cells. Essays Biochem. 2022;66(4):399-412.
53.Kajani AA, Moghim S, Mofid MR. Optimization of the basal medium for improving production and secretion of taxanes from suspension cell culture of Taxus baccata L. Daru. 2012;20(1):54.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.7]