

УДК 616-092

Перепрофилирование лекарств: от случайного наблюдения к системной разработке

Малышев И.Ю.^{1,2}, Кузнецова Л.В.¹, Буданова О.П.², Гусева М.Н.³, Лобанов Е.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Государственный университет управления».

125993, Москва, Рязанский проспект, д. 99

Появление таких новых заболеваний, как COVID-19, и устойчивость опасных заболеваний к существующим лекарствам, породили спрос на быструю разработку новых лекарственных средств. Для повышения эффективности, сокращения сроков и финансовых затрат на разработку медицинских препаратов была предложена концепция перепрофилирования лекарств. Перепрофилирование – это стратегия выявления новых медицинских показаний для уже одобренных лекарств. В обзоре представлены современные вычислительные и экспериментальные подходы к поиску лекарств – кандидатов на перепрофилирование, а также проблемы, лежащие на этом пути.

Ключевые слова: лекарства; перепрофилирование; терапия.

Для цитирования: Малышев И.Ю., Кузнецова Л.В., Буданова О.П., Гусева М.Н., Лобанов Е.В. Перепрофилирование лекарств: от случайного наблюдения к систематической разработке. *Патогенез*. 2023; 21(4): 13–22

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.13-22

Для корреспонденции: Малышев Игорь Юрьевич, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

Финансирование: обзор поддержан Госзаданием Министерства здравоохранения РФ, Соглашение от 17.12.2020 г. № 056-00035-21-00, и грантом Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 08.08.2023.

Drug repurposing: from random observation to systematic development

Malyshev I.Yu.^{1,2}, Kuznetsova L.V.¹, Budanova O.P.², Guseva M.N.³, Lobanov E.V.¹

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya St. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

³ State University of Management, Ryazanskiy Prospekt 99, Moscow 125993, Russian Federation

The emergence of new diseases such as COVID-19 and the resistance of dangerous diseases to existing drugs have created a demand for the rapid development of new drugs. The concept of drug repurposing has been proposed to improve the efficiency, reduce time and financial costs of drug development. Repurposing is a strategy for identifying new medical indications for already approved medicines. The review presents modern computational and experimental approaches to the search for drug candidates for repurposing, as well as the problems that lie along the way.

Key words: drugs; repurposing; therapy.

For citation: Malyshev I.Yu., Kuznetsova L.V., Budanova O.P., Guseva M.N., Lobanov E.V. [Drug repurposing: from random observation to systematic development]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(4): 13–22 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.13-22

For correspondence: Malyshev Igor Yurievich, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

Funding: The review was supported by the grant for the fulfillment of the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 17, 2020, #056-00035-21-00, and the grant of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry/

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Received: 08.08.2023.

Концепция перепрофилирования лекарств

Появление новых заболеваний, таких как COVID-19, и устойчивость опасных заболеваний к существующим лекарствам породили спрос на быструю

разработку новых лекарственных средств. Однако традиционные способы разработки лекарств не смогли удовлетворить эту потребность, поскольку этот процесс занимает 13–15 лет, требует от 2 до 3 миллиардов долларов США и не гарантирует от отсева некоторого коли-

чества разрабатываемых препаратов [1–3]. Сложилась классическая ситуация, когда «спрос рождает предложение», и в 2004 г. для повышения эффективности, сокращения сроков и финансовых затрат на разработку лекарств была предложена концепция перепрофилирования лекарств [4]. Перепрофилирование — это стратегия выявления новых медицинских показаний для уже одобренных лекарств [5].

Привлекательность перепрофилирования состоит в следующем. Так как перепрофилируемый препарат уже прошел фазу доклинических исследований и фазу I клинических исследований во время его первоначальной разработки, эти фазы можно было исключить и перейти к фазе II. В результате финансовые расходы и сроки разработки лекарств могут быть сокращены, а риск побочных эффектов и отсева уменьшены, поскольку препарат уже был признан безопасным [6].

Сильную мотивацию для перепрофилирования лекарств дал в 2010 году Джастин Томас из Оксфордского университета. В экспериментах на бактериях и мышцах Томас обнаружил, что лекарство эбселен, предназначенное для людей, перенесших инсульт, подавляет ферменты, вовлечённые в биполярное расстройство [7, 8]. После этого Оксфордский университет объединился с фармацевтической компанией для проведения клинических испытаний эбселена при биполярном расстройстве сразу начиная с фазы II: тестирование эффективности.

Дополнительное вдохновение концепция перепрофилирования получила после классической истории успеха с силденафилом. Силденафил, разработанный в 1989 г. для лечения гипертонии и стенокардии, был перепрофилирован компанией Pfizer в эффективный препарат под названием Виагра для лечения эректильной дисфункции.

Преимущества перепрофилирования произвели сильное впечатление на академическое сообщество и представителей фарминдустрии. В 2021 г. было опубликовано 993 статьи на эту тему, что в 20 раз больше, чем общее количество статей до 2011 г. [9]. Не удивительно было обнаружить, что в последние годы 90% статей были связаны с вирусом SARS-CoV-2 [9]. Причиной этого, являлось чрезвычайно опасный характер и быстрое распространение SARS-CoV-2 с конца 2019 года. Поскольку времени на разработку нового препарата против вируса не было, для быстрого нахождения лечения COVID-19 была выбрана стратегия перепрофилирования существующих препаратов.

Фарминдустрия также дала несколько примеров торжества концепции перепрофилирования лекарств. В качестве терапии SARS-CoV-2 был предложен перепрофилированный гидроксихлорохин, первоначально разработанный как противомаларийный препарат [10]. Другой пример, благодаря перепрофилированию рифампицин, противотуберкулезный препарат, и метформин, разработанный для лечения диабета, стали использоваться как анальгетики [5]; экулизумаб, первоначально

показанный при уремии, стал использоваться для лечения миастении [11]; и, наконец, паклитаксел, препарат для лечения артериального стеноза, стал эффективным против опухолей.

Комбинация лекарств может увеличить успех перепрофилирования за счет синергетического эффекта и снижения цитотоксичности. Например, комбинация преднизолона и перфеназина, 6-тиомочевины, стали значать при гистиоцитозе [12]. Талидомид и метотрексат, применявшиеся как противорвотные средства и заменители фолиевой кислоты, были перепрофилированы для лечения аутоиммунных заболеваний [9].

В сферу интересов перепрофилирования также стали входить активные вещества, которые не прошли клинические стадии из-за токсичности или низкой эффективности [13]. Например, азидотимидин, который потерпел неудачу как химиотерапевтический препарат, был перепрофилирован для лечения ВИЧ [14].

Перепрофилирование обеспечило разработку лекарств с более низкими затратами и более быстрым возвратом инвестиций. Так, затраты на перепрофилирование лекарства в среднем оцениваются в 300 миллионов долларов США и занимает 6,5 лет, по сравнению с 2–3 миллиардами долларов США и 13–15 годами, необходимыми для нового лекарства [15].

Системный подход к поиску лекарств-кандидатов на перепрофилирование

Исторически начиналось так, что как только случайно обнаруживалось нецелевое действие лекарства, и его пытались использовать по новым показаниям. Наблюдения врачей помогли обнаружить побочные, но положительные эффекты уже упоминавшегося антигипертензивного препарата силденафил. Благодаря ретроспективному анализу клинического эффекта силденафила его стали использовать для лечения эректильной дисфункции. Ещё пример: талидомид, седативное средство, в 1957 г. было отозвано из-за его связи с врожденными дефектами скелета у детей, рожденных от матерей, принимавших препарат во время беременности. Однако позже было случайно обнаружено, что он может быть эффективным при миеломе [16].

После единичных успешных перепрофилирований лекарств быстро зародилась простая мысль: если случайно обнаруженные кандидаты на перепрофилирование дают такие хорошие результаты с точки зрения лечения заболеваний и сокращения затрат, то почему бы не перейти к научно обоснованному системному поиску препаратов на перепрофилирование. Поэтому дальше всё чаще случайность, ответственная за открытие нового использования старых лекарств, стала уступать место системному подходу. Однако, справедливости ради, надо сказать, что «прародителем» системного подхода стали именно методы случайного поиска, основанные на: 1) скрининге непатентованных препаратов, 2) анализе наблюдений врачей за интересными/

новыми эффектами лекарств, и 3) анализе неудачных лекарств, которые не прошли ту или иную фазу клинических испытаний.

Первый метод случайного поиска основан на скрининге непатентованных препаратов, обращает внимание на лекарства, которые давно присутствуют на рынке и их легко получить для клинических испытаний, поскольку срок действия их патентов истек. Если в процессе перепрофилирования такого лекарства разрабатываются новые составы или способы введения, они могут быть запатентованы. Поэтому они остаются привлекательными объектами для фармкомпаний. Некоторые компании, например, проводят скрининг доступной информации о дженериках, от научных статей до данных о побочных эффектах. Так компания «Биовиста» обнаружила, что пирлиндол – генерический антидепрессант, разработанный в России, может быть потенциальным средством для лечения рассеянного склероза. Препарат успешно прошел клинические исследования на людях с рассеянным склерозом [17] и компания получила патент на новое применение пирлиндола.

Второй метод случайного поиска основан на анализе того, что врачи видят в клинике, и на основе своего опыта начинают применять известное лекарство не только по прямому, но и по новому показанию. Поэтому более или менее системный опрос практикующих врачей может помочь в поисках кандидата на перепрофилирование. Так, пример, аспирин назначался как анальгетик, но позже врачи случайно обнаружили, а исследователи подтвердили, что аспирин также обладает антитромбоцитарным свойством [18]. И опять же ещё хороший пример – силденафил [19].

Третий метод случайного поиска – анализ неудачных лекарств, которые прошли испытания фазы I, но не проходят фазу II, потому что не оказывают на людей такого же эффекта, как на животных. Но тем не менее эти препараты обладают какой-то биологической активностью и при этом безопасны для человека. Так что было целесообразно попробовать найти для них «подходящее» заболевание. Пример был выше – это азидотимидин, который не прошел клинические испытания как химиотерапевтический препарат, но стал использоваться для лечения ВИЧ [14].

В этих методах случайного поиска кандидатов на перепрофилирование исследователи всё больше и больше начинали использовать сетевой анализ [20–22]. Так, Shahreza и соавт. предсказали целесообразность перепрофилирования лекарств, анализируя разные базы данных и используя программное обеспечение для создания метаболических и молекулярных сетей, сетей регуляции генов и сетей взаимодействия белков [23–26]. Таким образом появился более эффективный, чем случайный, системный поиск кандидатов на перепрофилирование.

Современное перепрофилирование препарата состоит из трёх шагов, которые предшествуют продвинутому фазам клинических исследований. Это: 1) идентификация препарата-кандидата для определенного меди-

цинского показания – генерация гипотезы; 2) оценка действия препарата на доклинических моделях; и 3) оценка эффективности в клинических испытаниях фазы II, при условии, что имеются данные по безопасности из исследований фазы I, проведенных в рамках исходной разработки препарата. Шаг 1 имеет решающее значение. Именно здесь системные подходы к генерации гипотез могут быть наиболее полезными. Системный анализ опирается на вычислительные и экспериментальные подходы.

Вычислительные подходы

Вычислительные подходы основаны на системном анализе разных данных, таких как данные об экспрессии генов, химической структуре, протеоме или данных из электронных медицинских карт (ЭМК). Успешный анализ может помочь сформулировать хорошую гипотезу и повысить успех перепрофилирования лекарства. Ниже представлены основные вычислительные подходы для генерации гипотезы перепрофилирования.

Совпадение подписей/сигнатур (Signature matching). Подход сопоставления сигнатур основан на сравнении уникальных характеристик, называемых «сигнатурой», лекарства с другими лекарствами или заболеваниями [27]. Сигнатура лекарственного средства может быть получена из трёх типов данных: 1) транскриптома; 2) данных о химических структурах; и 3) данных о побочных эффектах.

Транскриптомную сигнатуру лекарства получают путём сравнения экспрессии генов биоматериала, такого как клетка или ткань, до и после действия лекарства. Полученную сигнатуру экспрессии генов после воздействия лекарства затем можно сравнить с транскриптомной сигнатурой заболевания, полученной с помощью анализа экспрессии генов при заболевании. Если сопоставление сигнатур показывает, что гены, активированные при заболевании, подавляются лекарством, или наоборот, выдвигается гипотеза, что это лекарство может быть перепрофилировано для лечения этого заболевания [28]. Сопоставление транскриптомных сигнатур лекарства и болезни помогло достичь успеха в перепрофилировании лекарств для метаболических нарушений [29].

Сравнение транскриптомных сигнатур двух лекарств направлено на выявление общих механизмов действия лекарств, принадлежащих к разным классам и несходных по структуре. Такое сравнение помогает в идентификации неизвестных мишеней лекарств и может выявить нецелевые эффекты, которые можно использовать в клинике [27]. Общая транскриптомная сигнатура двух лекарственных препаратов может означать, что они могут иметь одинаковое терапевтическое применение, независимо от различия их химических структур.

Сопоставление химических сигнатур позволяет определить, есть ли химическое сходство у лекарств разных классов, которое может указывать на общую те-

рапевтическую активность [30]. Если химические структуры/свойства двух лекарств совпадают и известны терапевтические мишени одного лекарства, то с помощью хемоинформатического алгоритма можно предсказать взаимодействие с такими же мишенями другого лекарства. Используя сопоставление химических сигнатур Keiser и соавт. [27] после анализа 878 низкомолекулярных лекарств, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), и 2787 фармацевтических соединений смогли идентифицировать 23 новых ассоциации лекарство-мишень. Соответственно, появились 23 кандидата на перепрофилирование. Однако подход, основанный на химическом сходстве лекарств, имеет свои подводные камни. Это физиологические эффекты за рамками структурных отношений, например, когда терапевтической молекулой может быть метаболит исходного лекарства с измененной химической структурой [31].

Наконец, каждое лекарство имеет относительно уникальный профиль побочных эффектов. Определение лекарства-кандидата на перепрофилирование с помощью сопоставления сигнатур побочных эффектов двух лекарств основано на гипотезе, что два препарата, вызывающие одинаковые побочные эффекты, могут действовать на общую мишень или на один и тот же сигнальный путь [31], и, соответственно, обладать похожим терапевтическим эффектом. Трудность этого подхода состоит в сложности извлечения информации о побочных эффектах лекарств [31]. Однако технологии искусственного интеллекта могут помочь преодолеть эти ограничения.

Вычислительный молекулярный докинг (Computational molecular docking). Молекулярный докинг — это основанная на знании структур лекарства и потенциальных терапевтических мишеней вычислительная техника, которая может предсказать возможность связывания лекарства с мишенью, например — с рецептором, вовлечённым в заболевание [32]. Идея поиска на основе молекулярного докинга заключается в том, что чем больше у молекулы лекарства обнаруживается теоретических возможностей взаимодействовать с рецептором, вовлечённым в заболевание, или с патологической молекулой, тем больше шансов, что это лекарство станет хорошим кандидатом на перепрофилирование. Дополнительный бонус молекулярного докинга появляется тогда, когда обнаруживается, что белок, с которым может связаться лекарство, также участвует в развитии другого заболевания. Например, эверолимус, назначаемый для профилактики отторжения трансплантата органа, был перепрофилирован для лечения рака на основании открытия, что белок, на который он нацелен, также участвует в развитии рака [33]. Используя молекулярный докинг и высокопроизводительную вычислительную технику, Dakshanamurthy с соавт. [34] провели расчеты для 3671 одобренного FDA лекарства и обнаружили, что мебендазол, антипаразитарное лекарство,

обладает потенциалом ингибировать рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 — медиатора ангиогенеза.

Вместе с тем у молекулярного докинга есть проблемы. Например, 3D-структуры некоторых представляющих интерес белковых мишеней могут быть недоступны. Кроме того, предсказательная точность алгоритмов молекулярного докинга для прогнозирования сродства связывания далека от 100% [35].

Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS). GWAS направлен на выявление генов, связанных с заболеваниями. Эти гены могут оказаться потенциальными мишенями для лекарств. Логика GWAS следующая. Если заболевание А лечится лекарством А и имеет общий ген или группу генов, вовлечённых как в заболевание А, так и заболевание Б, то почему бы не попробовать перепрофилировать лекарство А для лечения заболевания Б [36]. Это одна возможность предсказания кандидата на перепрофилирование. Другая возможность определяется тем, что гены, связанные с признаками болезни, с большей вероятностью кодируют белки, которые являются «лекарственными» или «биофармацевтическими», то есть являются потенциальными мишенями для лекарств [36]. Это позволяет оценить разные лекарства, нацеленные на белковые продукты этих генов по новым медицинским показаниям. Grover и соавт. [37] использовали биоинформатику для сопоставления генов-мишеней, идентифицированных для ишемической болезни сердца, с информацией о лекарствах из трёх баз данных (DrugBank, Therapeutic Target Database и PharmGKB) и успешно использовали полученную информацию для выявления кандидатов на перепрофилирование.

Вместе с тем с использованием GWAS для перепрофилирования лекарств есть некоторые проблемы. Информацию GWAS о богатых генами локусах с сильным неравновесием по сцеплению трудно использовать для идентификации причинного гена [36]. Другая проблема состоит в том, что для интерпретации данных GWAS необходима патофизиологическая информация, которая часто отсутствует. Следует также иметь в виду, что нынешнее понимание генома человека не является окончательным, и может быть открыто ещё много новых генов.

Картирование пути или сети (Pathway or network mapping). Сетевой анализ разных связей в многокомпонентных системах (клетка, ткань, орган, организм) с использованием данных о генах, белках или заболеваниях может помочь в идентификации кандидатов на перепрофилирование [38]. Сетевой анализ позволяет получить информацию не только о гене/генах, вовлечённом в действие лекарства или развитие патологии, но и о сигнальных путях, приводящих к активации гена и сигнальных путях, запускаемым геном, а также белковых взаимодействиях, происходящих в этой сети. Это повышает вероятность предсказания успеха перепрофилирования лекарства. Так исследование, проведенное Greene с соавторами [39], объединило информацию о генах, полученную в результате GWAS, с сетями функ-

циональных взаимодействий метаболитов и макромолекул, полученную методом общесетевого ассоциативного исследования (NetWAS), и получили более точную идентификацию ассоциаций заболевания и генов, чем только из данных GWAS. Применяя этот подход к гипертонической болезни и сопоставляя полученные данные с данными о лекарствах и мишенях из DrugBank, Greene и соавт. [39] обнаружили, что NetWAS дает более надёжную информацию о мишенях для антигипертензивных препаратов, чем с GWAS.

Другой пример: сетевой анализ данных об экспрессии генов при заражении человека респираторными вирусами выявил 67 общих биологических путей, вовлечённых в вирусные инфекции [38]. Изучение этих путей в базе данных DrugBank выявило препараты с потенциальным эффектом против вирусных мишеней. К ним относятся пранлукаст, антагонист лейкотриеновых рецепторов 1, используемый при астме, и амринон, ингибитор фосфодиэстеразы, используемый при лечении сердечной недостаточности. Оба этих препарата могли бы быть перепрофилированы для лечения вирусных инфекций.

Ретроспективный клинический анализ. Ретроспективные клинические данные можно получить из электронных медицинских карт (ЭМК), данных постмаркетингового наблюдения и данных клинических испытаний. ЭМК содержат огромное количество структурированных данных, таких как патологоанатомические и лабораторные данные. ЭМК также содержат значительное количество неструктурированной информации, такой как клиническое описание симптомов пациента и данные визуализации. Все эти данные могут подсказать какое лекарство может быть перепрофилировано для нового показания. Например, Paik с соавт. [40] провели системный анализ клинических данных из ЭМК за 13 лет, включая 9,4 миллиона лабораторных тестов полумиллиона пациентов, и разных геномных сигнатур и идентифицировали тербуталин сульфат, противоастматическое средство в качестве кандидата на перепрофилирование для лечения бокового амиотрофического склероза.

Есть несколько баз данных, которые содержат сведения о пациентах, заболеваниях и лекарствах, которые после вычислительного анализа и привлечения методов машинного обучения и искусственного интеллекта могут подсказать идею на перепрофилирование того или иного лекарства. Это The UK Clinical Practice Research Datalink, the Yellow Card scheme of the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, the FDA Adverse Event Reporting System and the World Health Organization global database for adverse drug reactions. Однако, перед доступом к этой информации и данным ЭМК и их использованием стоят этические и юридические препятствия.

Данные постмаркетингового наблюдения и описание клинических испытаний также являются хорошими источниками для построения гипотезы о перепрофилировании лекарства, но доступ к ним может быть

ограничен по коммерческим причинам или из соображений конфиденциальности. Тем не менее, в 2016 года ЕМА начало предоставлять доступ к данным клинических испытаний (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdr/home>), которые могут быть использованы для поиска кандидатов на перепрофилирование.

Новые источники данных для прогнозирования кандидатов на перепрофилирование. В качестве новых источников, полезных для определения лекарства-кандидата на перепрофилирование в настоящее время рассматриваются высокопроизводительный скрининг лекарств на моделях заболеваний, большие биобанки ДНК, а также онлайн-данные о пациентах.

Так Huang [41] и Weinstein [42] на линии раковых клеток человека (ССL) провели высокопроизводительный скрининг сотен одобренных и экспериментальных соединений для оценки их влияния на раковые клетки. Полученные данные были сопоставлены с геномной характеристикой ССL. Это позволило идентифицировать связи между молекулярными особенностями опухолевой клетки и реакцией на лекарство. Выявление таких парных геномных и фармакологических данных на ССL было предложено в качестве нового ресурса для поиска возможностей перепрофилирования лекарств. То лекарство, которое подавляло жизнеспособность ССL и обратно коррелировало с геномной сигнатурой ССL (то есть подавляло гены, активируемые в ССL, или активировало гены неактивные в ССL), рассматривалось как хороший кандидат на перепрофилирование в качестве противоопухолевого препарата.

Большие биобанки ДНК людей, связанные с информацией из ЭМК, могут стать ещё одним источником данных для повышения эффективности перепрофилирования лекарств. Так компания GlaxoSmithKline использовала China Kadoorie Biobank, в котором хранилась ДНК и данные ЭМК полумиллиона человек, для изучения роли вариантов гена PLA2G7 в сосудистых заболеваниях [43] после неудачи испытаний III фазы дарапладиба (ингибитора продукта гена PLA2G7 Lp-PLA2) при ишемической болезни сердца и остром коронарном синдроме. Варианты гена PLA2G7 не показали какой-либо связи с сосудистым заболеванием, что ещё раз подтверждает результаты фазы III. Хотя биобанк использовался для подтверждения отсутствия эффективности лекарства, тот же подход можно было использовать для подтверждения генных мишеней для перепрофилированного лекарства. Таким образом, вычислительный анализ данных биобанков и ЭМК могут указать терапевтические цели как для открытия новых лекарств, так и для перепрофилирования известных лекарств.

Наконец, в качестве ещё одного нового источника для обоснования перепрофилирования лекарств были предложены онлайн-данные о пациентах, которые они сообщили сами [44]. Однако этот подход сопряжен с рисками с точки зрения предвзятости и безопасности пациента, если он предполагает самостоятельные назначения пациентом.

Экспериментальные подходы

Анализ связывания для выявления целевых взаимодействий. Экспериментальные методы аффинной хроматографии и масс-спектрометрии сделали возможным идентифицировать биомолекулы, с которыми могут связываться разные лекарства [45], а метод Cellular ThermoStability Assay позволил картировать мишени в клетке с предсказанием стабильности белков-мишеней лекарство-подобными лигандами [46]. Эксперименты на аффинных матрицах, содержащих разные протеинкиназы [47], помогли выявить новые нецелевые мишени для известных лекарств. Подобный подход лежал в основе перепрофилирования ингибитора BCR-ABL иматиниба, в препарат для лечения стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта [48]. С помощью экспериментальных методов были подтверждены клеточные мишени для ингибитора тирозинкиназы кризотиниба [49] и обнаружена хинонредуктаза 2 (NQO2) как нецелевая мишень ацетаминофена [50]. Экспериментальные методы помогли решить проблему неразборчивости ингибиторов протеинкиназ и обнаружить лекарственные препараты с селективным действием на ту или иную протеинкиназу, вовлечённую в заболевание [51]. Эти данные могут мотивировать исследователей на перепрофилирование препарата. При этом важно понимать, что обнаруженная у лекарства способность ингибировать патологически активированную протеинкиназу *in vitro* не гарантирует терапевтический эффект *in vivo*. Так, оказалось, что некоторые ингибиторы протеинкиназ, когда их тестировали на клетках, парадоксальным образом активировали протеинкиназы [52]. Это могло привести к опухоли у пациентов [53].

Чтобы понять сложность эффектов лекарств ингибиторов протеинкиназ Кагапан с соавт. [54] анализировали *in vitro* связывание 38 ингибиторов киназ на панели из 317 различных протеинкиназ человека. Такой анализ идентифицировал 3175 связываний. Интересно, что ингибиторы киназ сорафениб и дазатиниб показали более высокую аффинность к вторичным мишеням киназы, чем к их известной первичной мишени. Некиназные мишени ингибиторов протеинкиназ открыли новые возможности для перепрофилирования этих препаратов и их использования для лечения рака [55] и вируса Зика [56].

Фенотипический скрининг. Фенотипический скрининг может идентифицировать соединения, которые проявляют значимые для заболевания эффекты в модельных системах без предварительного знания о мишенях [57]. Как правило, для фенотипического скрининга *in vitro* используется широкий спектр клеточных анализов в 96-луночном формате. Например, Ijjin с соавт. [58] провели высокопроизводительный клеточный скрининг 4910 лекарствоподобных соединений на четырёх линиях клеток рака предстательной железы и двух незлокачественных эпителиальных клеточных линиях предстательной железы. Они идентифицировали дисульфирам — препарат, используемый при злоупотреблении алкоголем, как селективный противоопухоле-

вый агент, что затем было подтверждено с помощью GWAS. Фенотипические анализы всего организма также используются при перепрофилировании лекарств. Так Cousin и соавт. [59] использовали рыбок данио для оценки 39 препаратов, одобренных FDA для использования при табачной зависимости, и обнаружили, что апоморфин и топирамат модифицируют индуцированное никотином и этанолом поведение рыбок.

Проблемы и пути перепрофилирования лекарств

Хотя перепрофилирование лекарств имеет явные преимущества, этот подход порождает и некоторые проблемы [2].

Одной из таких проблем является сложность патентования перепрофилированных препаратов, особенно когда товарный знак препарата уже зарегистрирован. Это может затруднить для фармацевтических компаний возврат инвестиций в разработку лекарств и ограничить стимулы для исследований в этой области [60].

Ещё одна проблема, заключается в том, что разработка лекарств для новых показаний всё равно требует значительного финансирования и не гарантирует 100% успеха. Перепрофилируемые препараты всё равно должны пройти фазы II и III клинических испытаний для их нового показания — испытания, которые могут отсеять по разным причинам 70% и 40% соединений, соответственно.

Третья проблема в том, что побочные эффекты, приемлемые при опасном для жизни заболевании, могут быть неприемлемы для хронического. И стандартное экономическое обоснование перепрофилирования — снижение затрат, поскольку тесты на безопасность уже пройдены — работает только в том случае, если доза и способ введения остаются прежними. Если для нового заболевания потребуется более высокая доза, лекарству придется снова пройти I фазу испытаний. В конце концов, затраты на перепрофилирование могут быть такими же, как и на новую молекулу [61].

Все эти проблемы могут ограничить энтузиазм фармкомпаний к перепрофилированию лекарств. Тем не менее, в настоящее время ежегодно создаются три-четыре компании по перепрофилированию лекарств и по некоторым оценкам [62] количество лекарств с измененными показаниями к применению, растёт и может составлять до 30% от всех препаратов, ежегодно утверждаемых к применению.

Список литературы

1. Jin G.X., Wong S.T.C. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discov. Today*. 2014; 19(5): 637–644. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.005
2. Pushpakom S., Iorio F., Eyers P.A., Escott K.J., Hopper S., Wells A., Doig A., Guilliams T., Latimer J., McNamee C., Norris A., Sanseau P., Cavalla D., Pirmohamed M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2019; 18(1): 41–58. DOI: 10.1038/nrd.2018.168
3. Adasme M.F., Parisi D., Sveshnikova A., Schroeder M. Structure-based drug repositioning: potential and limits. *Semin. Cancer*

- Biol.* 2021; 68: 192–198. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.01.010
4. Ashburn T.T., Thor K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3(8): 673–683. DOI: 10.1038/nrd1468
 5. Gazerani P. Identification of novel analgesics through a drug repurposing strategy. *Pain Manag.* 2019; 9(4): 399–415. DOI: 10.2217/pmt-2018-0091
 6. Breckenridge A., Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18(1): 1–2. DOI: 10.1038/nrd.2018.92
 7. Singh N., Halliday A.C., Thomas J.M., Kuznetsova O.V., Baldwin R., Woon E.C., Aley P.K., Antoniadou I., Sharp T., Vasudevan S.R., Churchill G.C. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1332. DOI: 10.1038/ncomms2320
 8. Singh N., Sharpley A.L., Emir U.E., Masaki C., Herzallah M.M., Gluck M.A., Sharp T., Harmer C.J., Vasudevan S.R., Cowen P.J., Churchill G.C. Effect of the Putative Lithium Mimetic Ebselen on Brain Myo-Inositol, Sleep, and Emotional Processing in Humans. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(7): 1768–1778. DOI: 10.1038/npp.2015.343
 9. Lang X., Liu J., Zhang G., Feng X., Dan W. Knowledge Mapping of Drug Repositioning's Theme and Development. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023; 17: 1157–1174. DOI: 10.2147/DDDT.S405906
 10. Gautret P., Lagier J.C., Honoré S., Hoang V.T., Colson P., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2021; 57(1): 106243. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106243
 11. Scherman D., Fetro C. Drug repositioning for rare diseases: knowledge-based success stories. *Therapie.* 2020; 75(2): 161–167. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.007
 12. Matsuki E., Tsukada Y., Nakaya A., Yokoyama K., Okamoto S. Successful treatment of adult onset Langerhans cell histiocytosis with multi-drug combination therapy. *Intern. Med.* 2011; 50(8): 909–914. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4808
 13. Jourdan J.P., Bureau R., Rochais C., Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *J. Pharm. Pharmacol.* 2020; 72(9): 1145–1151. DOI: 10.1111/jphp.13273
 14. Еременко Н.Н., Губенко А.И., Зебрев А.И., Лысикова И.В. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2014; 2: 40–45.
 15. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 2016; 534(7607): 314–316. DOI: 10.1038/534314a
 16. Singhal S., Mehta J., Desikan R., Ayers D., Roberson P., Eddlemon P., Munshi N., Anaissie E., Wilson C., Dhodapkar M., Zeddis J., Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(21): 1565–1571. DOI: 10.1056/NEJM19991183412102
 17. Lekka E., Deftereos S.N., Persidis A., Persidis A., Andronis C. Literature analysis for systematic drug repurposing: a case study from Biovista. *Drug Discov. Today: Ther. Strategies.* 2011; 8(3–4): 103–108. DOI: 10.1016/j.ddstr.2011.06.005
 18. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 1971; 231(25): 232–235. DOI: 10.1038/newbio231232a0
 19. Melnik T., Abdo C.H., de Moraes J.F., Riera R. Satisfaction with the treatment, confidence and 'naturalness' in engaging in sexual activity in men with psychogenic erectile dysfunction: preliminary results of a randomized controlled trial of three therapeutic approaches. *BJU Int.* 2012; 109(8): 1213–1219. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10516.x
 20. AlQuraishi M. ProteinNet: a standardized data set for machine learning of protein structure. *BMC Bioinformatics.* 2019; 20(1): 311. DOI: 10.1186/s12859-019-2932-0
 21. Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repositioning strategies for the identification of novel therapies for rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2017; 43(3): 467. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.04.010
 22. Wallach I., Dzamba M., Heifets A. *AtomNet: a deep, convolutional neural network for bioactivity prediction in structure-based drug discovery.* Режим доступа: <https://arxiv.org/pdf/1510.02855.pdf> Дата обращения: 07.07.2023.
 23. Alaimo S., Bonnici V., Cancemi D., Ferro A., Giugno R., Pulvirenti A. DT-Web: a web-based application for drug-target interaction and drug combination prediction through domain-tuned network-based inference. *BMC Syst Biol.* 2015; 9 Suppl 3(Suppl 3): S4. DOI: 10.1186/1752-0509-9-s3-s4
 24. *Data Mining Techniques for the Life Sciences* / Eds.: Carugo O., Eisenhaber F. NY: Humana Press, 2016: 391 p. Режим доступа: https://download.bibis.ir/Books/Artificial-Intelligence/2022/Data-Mining-Techniques-for-the-Life-Sciences-by-Oliviero-Carugo_bibis.ir.pdf Дата обращения: 07.07.2023.
 25. Brown A.S., Patel C.J. A standard database for drug repositioning. *Sci. Data.* 2017; 4: 170029. DOI: 10.1038/sdata.2017.29
 26. Shahreza M.L., Ghadiri N., Mousavi S.R., Varshosaz J., Green J.R. A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform.* 2018; 19(5): 878–892. DOI: 10.1093/bib/bbx017
 27. Keiser M.J., Setola V., Irwin J.J., Laggner C., Abbas A.I., Hufeisen S.J., Jensen N.H., Kuijer M.B., Matos R.C., Tran T.B., Whaley R., Glennon R.A., Hert J., Thomas K.L., Edwards D.D., Shoichet B.K., Roth B.L. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature.* 2009; 462(7270): 175–181. DOI: 10.1038/nature08506
 28. 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. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(96): 96ra77. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001318
 29. Wagner A., Cohen N., Kelder T., Amit U., Liebman E., Steinberg D.M., Radonjic M., Ruppin E. Drugs that reverse disease transcriptomic signatures are more effective in a mouse model of dyslipidemia. *Mol. Syst. Biol.* 2015; 11(3): 791. DOI: 10.15252/msb.20145486
 30. Oprea T.I., Tropsha A., Faulon J.L., Rintoul M.D. Systems chemical biology. *Nat. Chem. Biol.* 2007; 3(8): 447–450. DOI: 10.1038/nchembio0807-447
 31. Dudley J.T., Deshpande T., Butte A.J. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Brief Bioinform.* 2011; 12(4): 303–311. DOI: 10.1093/bib/bbr013
 32. Kitchen D.B., Decornez H., Furr J.R., Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3(11): 935–949. DOI: 10.1038/nrd1549
 33. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(4): 620–625. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4403
 34. Dakshanamurthy S., Issa N.T., Assefnia S., Seshasayee A., Peters O.J., Madhavan S., Uren A., Brown M.L., Byers S.W. Predicting new indications for approved drugs using a proteochemometric method. *J. Med. Chem.* 2012; 55(15): 6832–6848. DOI: 10.1021/jm300576q
 35. Warren G.L., Andrews C.W., Capelli A.M., Clarke B., LaLonde J., Lambert M.H., Lindvall M., Nevins N., Semus S.F., Senger S., Tedesco G., Wall I.D., Woolven J.M., Peishoff C.E., Head M.S. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J. Med. Chem.* 2006; 49(20): 5912–5917. DOI: 10.1021/jm050362n
 36. Sanseau P., Agarwal P., Barnes M.R., Pastinen T., Richards J.B., Cardon L.R., Mooser V. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nat. Biotechnol.* 2012; 30(4): 317–320. DOI: 10.1038/nbt.2151
 37. Grover M.P., Ballouz S., Mohanasundaram K.A., George R.A., Goscinski A., Crowley T.M., Sherman C.D., Wouters M.A. Novel therapeutics for coronary artery disease from genome-wide association study data. *BMC Med. Genomics.* 2015; 8 Suppl 2(Suppl 2): S1. DOI: 10.1186/1755-8794-8-S2-S1
 38. Smith S.B., Dampier W., Tozeren A., Brown J.R., Magid-Slav M. Identification of common biological pathways and drug targets across multiple respiratory viruses based on human host gene expression analysis. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33174. DOI: 10.1371/journal.pone.0033174
 39. Greene C.S., Krishnan A., Wong A.K., Ricciotti E., Zelaya R.A., Himmelstein D.S., Zhang R., Hartmann B.M., Zaslavsky E., Seal-ton S.C., Chasman D.I., FitzGerald G.A., Dolinski K., Grosser T., Troyanskaya O.G. Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. *Nat. Genet.* 2015; 47(6): 569–576. DOI: 10.1038/ng.3259
 40. Paik H., Chung A.Y., Park H.C., Park R.W., Suk K., Kim J., Kim H., Lee K., Butte A.J. Repurpose terbutaline sulfate for amyotrophic lateral sclerosis using electronic medical records. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8580. DOI: 10.1038/srep08580

41. Huang Y.H., Vakoc C.R. A Biomarker Harvest from One Thousand Cancer Cell Lines. *Cell*. 2016; 166(3): 536–537. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.010
42. Weinstein J.N. Drug discovery: Cell lines battle cancer. *Nature*. 2012; 483(7391): 544–545. DOI: 10.1038/483544a
43. Millwood I.Y., Bennett D.A., Walters R.G., Clarke R., Waterworth D., Johnson T., Chen Y., Yang L., Guo Y., Bian Z., Hacker A., Yeo A., Parish S., Hill M.R., Chissoe S., Peto R., Cardon L., Collins R., Li L., Chen Z.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. A genome-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45(5): 1588–1599. DOI: 10.1093/ije/dyw08
44. Wicks P., Vaughan T.E., Massagli M.P., Heywood J. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29(5): 411–414. DOI: 10.1038/nbt.1837
45. Brehmer D., Greff Z., Godt K., Blencke S., Kurtenbach A., Weber M., Müller S., Klebl B., Cotten M., Kéri G., Wissing J., Daub H. Cellular targets of gefitinib. *Cancer Res.* 2005; 65(2): 379–382. DOI: 10.1158/0008-5472.379.65.2
46. Martinez Molina D., Jafari R., Ignatushchenko M., Seki T., Larsson E.A., Dan C., Sreekumar L., Cao Y., Nordlund P. Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay. *Science*. 2013; 341(6141): 84–87. DOI: 10.1126/science.1233606
47. Duncan J.S., Whittle M.C., Nakamura K., Abell A.N., Midland A.A., Zawistowski J.S., Johnson N.L., Granger D.A., Jordan N.V., Darr D.B., Usary J., Kuan P.F., Smalley D.M., Major B., He X., Hoadley K.A., Zhou B., Sharpless N.E., Perou C.M., Kim W.Y., Gomez S.M., Chen X., Jin J., Frye S.V., Earp H.S., Graves L.M., Johnson G.L. Dynamic reprogramming of the kinome in response to targeted MEK inhibition in triple-negative breast cancer. *Cell*. 2012; 149(2): 307–321. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.053
48. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(4): 620–625. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4403
49. Alshareef A., Zhang H.F., Huang Y.H., Wu C., Zhang J.D., Wang P., El-Sehemy A., Fares M., Lai R. The use of cellular thermal shift assay (CETSA) to study Crizotinib resistance in ALK-expressing human cancers. *Sci. Rep.* 2016; 6: 33710. DOI: 10.1038/srep33710
50. Miettinen T.P., Björklund M. NQO2 is a reactive oxygen species generating off-target for acetaminophen. *Mol. Pharm.* 2014; 11(12): 4395–4404. DOI: 10.1021/mp5004866
51. Cohen P. Protein kinases – the major drug targets of the twenty-first century? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1(4): 309–315. DOI: 10.1038/nrd773
52. Hall-Jackson C.A., Evers P.A., Cohen P., Goedert M., Boyle F.T., Hewitt N., Plant H., Hedge P. Paradoxical activation of Raf by a novel Raf inhibitor. *Chem. Biol.* 1999; 6(8): 559–568. DOI: 10.1016/s1074-5521(99)80088-x
53. Su F., Viros A., Milagre C., Trunzer K., Bollag G., Spleiss O., Reis-Filho J.S., Kong X., Koya R.C., Flaherty K.T., Chapman P.B., Kim M.J., Hayward R., Martin M., Yang H., Wang Q., Hilton H., Hang J.S., Noe J., Lambros M., Geyer F., Dhomen N., Niculescu-Duvaz I., Zambon A., Niculescu-Duvaz D., Preece N., Robert L., Otte N.J., Mok S., Kee D., Ma Y., Zhang C., Habets G., Burton E.A., Wong B., Nguyen H., Kockx M., Andries L., Lestini B., Nolop K.B., Lee R.J., Joe A.K., Troy J.L., Gonzalez R., Hutson T.E., Puzanov I., Chmielowski B., Springer C.J., McArthur G.A., Sosman J.A., Lo R.S., Ribas A., Marais R. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(3): 207–215. DOI: 10.1056/NEJMoa1105358
54. Karaman M.W., Herrgard S., Treiber D.K., Gallant P., Atteridge C.E., Campbell B.T., Chan K.W., Ciceri P., Davis M.I., Edeen P.T., Faraoni R., Floyd M., Hunt J.P., Lockhart D.J., Milanov Z.V., Morrison M.J., Pallares G., Patel H.K., Pritchard S., Wodicka L.M., Zarrinkar P.P. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26(1): 127–132. DOI: 10.1038/nbt1358
55. Hsieh Y.Y., Chou C.J., Lo H.L., Yang P.M. Repositioning of a cyclin-dependent kinase inhibitor GW8510 as a ribonucleotide reductase M2 inhibitor to treat human colorectal cancer. *Cell Death Discov.* 2016; 2: 16027. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.27
56. Xu M., Lee E.M., Wen Z., Cheng Y., Huang W.K., Qian X., Tew J., Kouznetsova J., Ogden S.C., Hammack C., Jacob F., Nguyen H.N., Itkin M., Hanna C., Shinn P., Allen C., Michael S.G., Simeonov A., Huang W., Christian K.M., Goate A., Brennan K.J., Huang R., Xia M., Ming G.L., Zheng W., Song H., Tang H. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat. Med.* 2016; 22(10): 1101–1107. DOI: 10.1038/nm.4184
57. Moffat J.G., Vincent F., Lee J.A., Eder J., Prunotto M. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16(8): 531–543. DOI: 10.1038/nrd.2017.111
58. Ijijn K., Ketola K., Vainio P., Halonen P., Kohonen P., Fey V., Grafström R.C., Perälä M., Kallioniemi O. High-throughput cell-based screening of 4910 known drugs and drug-like small molecules identifies disulfiram as an inhibitor of prostate cancer cell growth. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(19): 6070–6078. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1035
59. Cousin M.A., Ebbert J.O., Wiinamaki A.R., Urban M.D., Argue D.P., Ekker S.C., Klee E.W. Larval zebrafish model for FDA-approved drug repositioning for tobacco dependence treatment. *PLoS One*. 2014; 9(3): e90467. DOI: 10.1371/journal.pone.0090467
60. Sternitzke C. Drug repurposing and the prior art patents of competitors. *Drug Discov. Today*. 2014; 19(12): 1841–1847. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.09.016
61. Кузнецова Л. В., Бахтина Л. Ю., Малышев И. Ю. Фундаментальные исследования в контексте в разработки лекарственных веществ и технологий. *Патогенез*. 2018; 16(3): 84–86. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.84-86
62. Taylor T.M. The International Year of Chemistry 2011 – This Is Your Year! *J. Chem. Educ.* 2011; 88(1): 6–7. DOI: 10.1021/ed101038q

References

- Jin G.X., Wong S.T.C. Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discov. Today*. 2014; 19(5): 637–644. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.11.005
- Pushpakom S., Iorio F., Evers P.A., Escott K.J., Hopper S., Wells A., Doig A., Guilliams T., Latimer J., McNamee C., Norris A., Sanseau P., Cavalla D., Pirmohamed M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18(1): 41–58. DOI: 10.1038/nrd.2018.168
- Adasme M.F., Parisi D., Sveshnikova A., Schroeder M. Structure-based drug repositioning: potential and limits. *Semin. Cancer Biol.* 2021; 68: 192–198. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.01.010
- Ashburn T.T., Thor K.B. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3(8): 673–683. DOI: 10.1038/nrd1468
- Gazerani P. Identification of novel analgesics through a drug repurposing strategy. *Pain Manag.* 2019; 9(4): 399–415. DOI: 10.2217/pmt-2018-0091
- Breckenridge A., Jacob R. Overcoming the legal and regulatory barriers to drug repurposing. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18(1): 1–2. DOI: 10.1038/nrd.2018.92
- Singh N., Halliday A.C., Thomas J.M., Kuznetsova O.V., Baldwin R., Woon E.C., Aley P.K., Antoniadou I., Sharp T., Vasudevan S.R., Churchill G.C. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1332. DOI: 10.1038/ncomms2320
- Singh N., Sharpley A.L., Emir U.E., Masaki C., Herzallah M.M., Gluck M.A., Sharp T., Harmer C.J., Vasudevan S.R., Cowen P.J., Churchill G.C. Effect of the Putative Lithium Mimetic Ebselen on Brain Myo-Inositol, Sleep, and Emotional Processing in Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(7): 1768–1778. DOI: 10.1038/npp.2015.343
- Lang X., Liu J., Zhang G., Feng X., Dan W. Knowledge Mapping of Drug Repositioning's Theme and Development. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023; 17: 1157–1174. DOI: 10.2147/DDDT.S405906
- Gautret P., Lagier J.C., Honoré S., Hoang V.T., Colson P., Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial revisited. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2021; 57(1): 106243. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106243
- Scherman D., Fetro C. Drug repositioning for rare diseases: knowledge-based success stories. *Therapie*. 2020; 75(2): 161–167. DOI: 10.1016/j.therap.2020.02.007
- Matsuki E., Tsukada Y., Nakaya A., Yokoyama K., Okamoto S. Successful treatment of adult onset Langerhans cell histiocytosis with

- multi-drug combination therapy. *Intern. Med.* 2011; 50(8): 909–914. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4808
13. Jourdan J.P., Bureau R., Rochais C., Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *J. Pharm. Pharmacol.* 2020; 72(9): 1145–1151. DOI: 10.1111/jphp.13273
 14. Eremenko N.N., Gubenko A.I., Zebrev A.I., Lysikova I.V. [Modern approaches in the treatment of HIV-infected patients]. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulaturnyye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv [Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation]*. 2014; 2: 40–45. (in Russian)
 15. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature*. 2016; 534(7607): 314–316. DOI: 10.1038/534314a
 16. Singhal S., Mehta J., Desikan R., Ayers D., Roberson P., Eddlemon P., Munshi N., Anaissie E., Wilson C., Dhodapkar M., Zeddis J., Barlogie B. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341(21): 1565–1571. DOI: 10.1056/NEJM199911183412102
 17. Lekka E., Deftereos S.N., Persidis A., Persidis A., Andronis C. Literature analysis for systematic drug repurposing: a case study from Biovista. *Drug Discov. Today: Ther. Strategies*. 2011; 8(3–4): 103–108. DOI: 10.1016/j.ddstr.2011.06.005
 18. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 1971; 231(25): 232–235. DOI: 10.1038/newbio231232a0
 19. Melnik T., Abdo C.H., de Moraes J.F., Riera R. Satisfaction with the treatment, confidence and ‘naturalness’ in engaging in sexual activity in men with psychogenic erectile dysfunction: preliminary results of a randomized controlled trial of three therapeutic approaches. *BJU Int.* 2012; 109(8): 1213–1219. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10516.x
 20. AlQuraishi M. ProteinNet: a standardized data set for machine learning of protein structure. *BMC Bioinformatics*. 2019; 20(1): 311. DOI: 10.1186/s12859-019-2932-0
 21. Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repositioning strategies for the identification of novel therapies for rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2017; 43(3): 467. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.04.010
 22. Wallach I., Dzamba M., Heifets A. *AtomNet: a deep, convolutional neural network for bioactivity prediction in structure-based drug discovery*. Available at: <https://arxiv.org/pdf/1510.02855.pdf> Retrieved: 07.07.2023.
 23. Alaimo S., Bonnici V., Cancemi D., Ferro A., Giugno R., Pulvirenti A. DT-Web: a web-based application for drug-target interaction and drug combination prediction through domain-tuned network-based inference. *BMC Syst Biol.* 2015; 9 Suppl 3(Suppl 3): S4. DOI: 10.1186/1752-0509-9-s3-s4
 24. *Data Mining Techniques for the Life Sciences / Eds.: Carugo O., Eisenhaber F.* NY: Humana Press, 2016: 391 p. Available at: https://download.bibis.ir/Books/Artificial-Intelligence/2022/Data-Mining-Techniques-for-the-Life-Sciences-by-Oliviero-Carugo_bibis.ir.pdf Retrieved: 07.07.2023.
 25. Brown A.S., Patel C.J. A standard database for drug repositioning. *Sci. Data*. 2017; 4: 170029. DOI: 10.1038/sdata.2017.29
 26. Shahreza M.L., Ghadiri N., Mousavi S.R., Varshosaz J., Green J.R. A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform.* 2018; 19(5): 878–892. DOI: 10.1093/bib/bbx017
 27. Keiser M.J., Setola V., Irwin J.J., Laggner C., Abbas A.I., Hufeisen S.J., Jensen N.H., Kuijjer M.B., Matos R.C., Tran T.B., Whaley R., Glennon R.A., Hert J., Thomas K.L., Edwards D.D., Shoichet B.K., Roth B.L. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature*. 2009; 462(7270): 175–181. DOI: 10.1038/nature08506
 28. 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. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(96): 96ra77. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001318
 29. Wagner A., Cohen N., Kelder T., Amit U., Liebman E., Steinberg D.M., Radonjic M., Ruppin E. Drugs that reverse disease transcriptional signatures are more effective in a mouse model of dyslipidemia. *Mol. Syst. Biol.* 2015; 11(3): 791. DOI: 10.15252/msb.20145486
 30. Oprea T.I., Tropsha A., Faulon J.L., Rintoul M.D. Systems chemical biology. *Nat. Chem. Biol.* 2007; 3(8): 447–450. DOI: 10.1038/nchembio0807-447
 31. Dudley J.T., Deshpande T., Butte A.J. Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Brief Bioinform.* 2011; 12(4): 303–311. DOI: 10.1093/bib/bbr013
 32. Kitchen D.B., Decornez H., Furr J.R., Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3(11): 935–949. DOI: 10.1038/nrd1549
 33. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(4): 620–625. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4403
 34. Dakshanamurthy S., Issa N.T., Assefnia S., Seshasayee A., Peters O.J., Madhavan S., Uren A., Brown M.L., Byers S.W. Predicting new indications for approved drugs using a proteochemometric method. *J. Med. Chem.* 2012; 55(15): 6832–6848. DOI: 10.1021/jm300576q
 35. Warren G.L., Andrews C.W., Capelli A.M., Clarke B., LaLonde J., Lambert M.H., Lindvall M., Nevins N., Semus S.F., Senger S., Tedesco G., Wall I.D., Woolven J.M., Peishoff C.E., Head M.S. A critical assessment of docking programs and scoring functions. *J. Med. Chem.* 2006; 49(20): 5912–5917. DOI: 10.1021/jm050362n
 36. Sanseau P., Agarwal P., Barnes M.R., Pastinen T., Richards J.B., Cardon L.R., Mooser V. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nat. Biotechnol.* 2012; 30(4): 317–320. DOI: 10.1038/nbt.2151
 37. Grover M.P., Ballouz S., Mohanasundaram K.A., George R.A., Goscinski A., Crowley T.M., Sherman C.D., Wouters M.A. Novel therapeutics for coronary artery disease from genome-wide association study data. *BMC Med. Genomics*. 2015; 8 Suppl 2(Suppl 2): S1. DOI: 10.1186/1755-8794-8-S2-S1
 38. Smith S.B., Dampier W., Tozener A., Brown J.R., Magid-Slav M. Identification of common biological pathways and drug targets across multiple respiratory viruses based on human host gene expression analysis. *PLoS One*. 2012; 7(3): e33174. DOI: 10.1371/journal.pone.0033174
 39. Greene C.S., Krishnan A., Wong A.K., Ricciotti E., Zelaya R.A., Himmelstein D.S., Zhang R., Hartmann B.M., Zaslavsky E., Sealton S.C., Chasman D.I., FitzGerald G.A., Dolinski K., Grosser T., Troyanskaya O.G. Understanding multicellular function and disease with human tissue-specific networks. *Nat. Genet.* 2015; 47(6): 569–576. DOI: 10.1038/ng.3259
 40. Paik H., Chung A.Y., Park H.C., Park R.W., Suk K., Kim J., Kim H., Lee K., Butte A.J. Repurpose terbuthalene sulfate for amyotrophic lateral sclerosis using electronic medical records. *Sci. Rep.* 2015; 5: 8580. DOI: 10.1038/srep08580
 41. Huang Y.H., Vakoc C.R. A Biomarker Harvest from One Thousand Cancer Cell Lines. *Cell*. 2016; 166(3): 536–537. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.010
 42. Weinstein J.N. Drug discovery: Cell lines battle cancer. *Nature*. 2012; 483(7391): 544–545. DOI: 10.1038/483544a
 43. Millwood I.Y., Bennett D.A., Walters R.G., Clarke R., Waterworth D., Johnson T., Chen Y., Yang L., Guo Y., Bian Z., Hacker A., Yeo A., Parish S., Hill M.R., Chissole S., Peto R., Cardon L., Collins R., Li L., Chen Z.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. A phenotype-wide association study of a lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant in 90 000 Chinese adults. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45(5): 1588–1599. DOI: 10.1093/ije/dyw08
 44. Wicks P., Vaughan T.E., Massagli M.P., Heywood J. Accelerated clinical discovery using self-reported patient data collected online and a patient-matching algorithm. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29(5): 411–414. DOI: 10.1038/nbt.1837
 45. Brehmer D., Greff Z., Godl K., Blencke S., Kurtenbach A., Weber M., Müller S., Klebl B., Cotten N., Kéri G., Wissing J., Daub H. Cellular targets of gefitinib. *Cancer Res.* 2005; 65(2): 379–382. DOI: 10.1158/0008-5472.379.65.2
 46. Martinez Molina D., Jafari R., Ignatushchenko M., Seki T., Larsson E.A., Dan C., Sreekumar L., Cao Y., Nordlund P. Monitoring drug target engagement in cells and tissues using the cellular thermal shift assay. *Science*. 2013; 341(6141): 84–87. DOI: 10.1126/science.1233606
 47. Duncan J.S., Whittle M.C., Nakamura K., Abell A.N., Midland A.A., Zawistowski J.S., Johnson N.L., Granger D.A., Jordan N.V., Darr D.B., Usary J., Kuan P.F., Smalley D.M., Major B., He X., Hoadley K.A., Zhou B., Sharpless N.E., Perou C.M., Kim W.Y., Gomez S.M., Chen X., Jin J., Frye S.V., Earp H.S., Graves L.M., Johnson G.L. Dynamic reprogramming of the kinome in response to targeted MEK inhibition in triple-negative breast cancer. *Cell*. 2012; 149(2): 307–321. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.053

48. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(4): 620–625. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.4403
49. Alshareef A., Zhang H.F., Huang Y.H., Wu C., Zhang J.D., Wang P., El-Sehemy A., Fares M., Lai R. The use of cellular thermal shift assay (CETSA) to study Crizotinib resistance in ALK-expressing human cancers. *Sci. Rep.* 2016; 6: 33710. DOI: 10.1038/srep33710
50. Miettinen T.P., Björklund M. NQO2 is a reactive oxygen species generating off-target for acetaminophen. *Mol. Pharm.* 2014; 11(12): 4395–4404. DOI: 10.1021/mp5004866
51. Cohen P. Protein kinases – the major drug targets of the twenty-first century? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1(4): 309–315. DOI: 10.1038/nrd773
52. Hall-Jackson C.A., Evers P.A., Cohen P., Goedert M., Boyle F.T., Hewitt N., Plant H., Hedge P. Paradoxical activation of Raf by a novel Raf inhibitor. *Chem. Biol.* 1999; 6(8): 559–568. DOI: 10.1016/S1074-5521(99)80088-X
53. Su F., Viros A., Milagre C., Trunzer K., Bollag G., Spleiss O., Reis-Filho J.S., Kong X., Koya R.C., Flaherty K.T., Chapman P.B., Kim M.J., Hayward R., Martin M., Yang H., Wang Q., Hilton H., Hang J.S., Noe J., Lambros M., Geyer F., Dhomen N., Niculescu-Duvaz I., Zamboni A., Niculescu-Duvaz D., Preece N., Robert L., Otte N.J., Mok S., Kee D., Ma Y., Zhang C., Habets G., Burton E.A., Wong B., Nguyen H., Kockx M., Andries L., Lestini B., Nolop K.B., Lee R.J., Joe A.K., Troy J.L., Gonzalez R., Hutson T.E., Puzanov I., Chmielowski B., Springer C.J., McArthur G.A., Sosman J.A., Lo R.S., Ribas A., Marais R. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(3): 207–215. DOI: 10.1056/NEJMoa1105358
54. Karaman M.W., Herrgard S., Treiber D.K., Gallant P., Atteridge C.E., Campbell B.T., Chan K.W., Ciceri P., Davis M.I., Edeen P.T., Faraoni R., Floyd M., Hunt J.P., Lockhart D.J., Milanov Z.V., Morrison M.J., Pallares G., Patel H.K., Pritchard S., Wodicka L.M., Zarrinkar P.P. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat. Biotechnol.* 2008; 26(1): 127–132. DOI: 10.1038/nbt1358
55. Hsieh Y.Y., Chou C.J., Lo H.L., Yang P.M. Repositioning of a cyclin-dependent kinase inhibitor GW8510 as a ribonucleotide reductase M2 inhibitor to treat human colorectal cancer. *Cell Death Discov.* 2016; 2: 16027. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.27
56. Xu M., Lee E.M., Wen Z., Cheng Y., Huang W.K., Qian X., Tew J., Kouznetsova J., Oden S.C., Hammack C., Jacob F., Nguyen H.N., Itkin M., Hanna C., Shinn P., Allen C., Michael S.G., Simeonov A., Huang W., Christian K.M., Goate A., Brennand K.J., Huang R., Xia M., Ming G.L., Zheng W., Song H., Tang H. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nat. Med.* 2016; 22(10): 1101–1107. DOI: 10.1038/nm.4184
57. Moffat J.G., Vincent F., Lee J.A., Eder J., Prunotto M. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16(8): 531–543. DOI: 10.1038/nrd.2017.111
58. Ijijn K., Ketola K., Vainio P., Halonen P., Kohonen P., Fey V., Grafström R.C., Perälä M., Kallioniemi O. High-throughput cell-based screening of 4910 known drugs and drug-like small molecules identifies disulfiram as an inhibitor of prostate cancer cell growth. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(19): 6070–6078. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1035
59. Cousin M.A., Ebbert J.O., Wiinamaki A.R., Urban M.D., Argue D.P., Ekker S.C., Klee E.W. Larval zebrafish model for FDA-approved drug repositioning for tobacco dependence treatment. *PLoS One.* 2014; 9(3): e90467. DOI: 10.1371/journal.pone.0090467
60. Sternitzke C. Drug repurposing and the prior art patents of competitors. *Drug Discov. Today.* 2014; 19(12): 1841–1847. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.09.016
61. Kuznetsova L.V., Bakhtina L.Yu., Malyshev I.Yu. [Basic research in the context of the development of medical substances and technologies]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 84–86. DOI: <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.03.84-86> (in Russian)
62. Taylor T.M. The International Year of Chemistry 2011 – This Is Your Year! *J. Chem. Educ.* 2011; 88(1): 6–7. DOI: 10.1021/ed101038q

Сведения об авторах:

Мальшев Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0002-2381-9612>

Кузнецова Лариса Вячеславовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3030-2064>

Буданова Ольга Петровна — старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-6650-5082>

Гусева Мария Николаевна — доктор экономических наук, профессор, профессор кафедры управления проектом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Государственный университет управления»; <https://orcid.org/0000-0002-5576-6164>

Лобанов Евгений Валерьевич — аспирант кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-2249-004X>