

مروری بر استفاده از گزینه‌های دارویی برای درمان سرطان پوست

فاطمه یزدانی حمید

واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی،
تهران، ایران

نویسنده مسئول:

فاطمه یزدانی حمید

تهران، خیابان دکتر شریعتی، خیابان
یخچال، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم
دارویی
پست الکترونیک:

f.yhamidi@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

سرطان‌های پوستی، بدخیمی‌های بسیار شایعی هستند که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهند و شامل انواع ملانوم‌ها و سرطان‌های پوست غیرملانومایی می‌شود. ملانوم‌ها جزو خطرناک‌ترین سرطان‌ها هستند، درحالی‌که سرطان‌های پوست غیرملانوما به‌طور کلی، الگوی بالینی خوش‌خیم‌تری را نشان می‌دهند. با این حال، گاهی ممکن است تهاجمی و متاستاتیک باشند. ملانوم‌ها معمولاً در نواحی از بدن که در معرض نور خورشید هستند ظاهر می‌شوند، اگرچه ممکن است در مناطقی که معمولاً در معرض نور خورشید قرار نمی‌گیرند نیز ظاهر شوند بنابراین، توسعه آنها چندعاملی است که شامل عوامل خطر درون‌زا و برون‌زا است. مدیریت سرطان پوست به نوع آن بستگی دارد و معمولاً مبتنی بر جراحی، شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی و درمان هدف‌مند است. در این راستا، درمان‌های انکولوژیک پیشرفت‌هایی را در سال‌های گذشته نشان داده‌اند. با این حال درمان‌های کنونی هنوز معایب مختلفی مانند ویژگی کم سلولی، عودهای مکرر، سمیت بالا و افزایش هزینه‌ها دارند. علاوه بر این، پیگیری داروهای جدید پرهزینه است و مجوز برای استفاده بالینی آنها، ممکن است ۱۵-۱۰ سال طول بکشد بنابراین، جابه‌جایی داروهایی که قبلاً تأیید شده‌اند و برای سایر بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گرفتند، به‌عنوان یک جایگزین عالی ظاهر شده است. در این بررسی کوچک، هدف ما ارائه یک نمای کلی و به‌روز از استفاده مجدد داروها برای درمان سرطان پوست و بحث در مورد دیدگاه‌های آینده آنهاست.

کلیدواژه‌ها: سرطان پوست، ملانوم، نانوحامل‌ها، سیستم دارورسانی

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۵/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۶/۱۰

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۲): ۱۱۸-۱۰۷

مقدمه

خطرناک‌ترین سرطان‌ها می‌دانند^۱. بیماران در مراحل پیشرفته معمولاً پیش‌آگهی دل‌سردکننده‌ای دارند و بقای پنج ساله در این بیماران، کمتر از ۵٪ است. قابل توجه است که بیماران بدون درمان، میانگین بقای بین شش تا نه ماه را نشان می‌دهند^۲.

انواع اصلی NMSC شامل کارسینوم سلول بازال (BCC) و کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) است.

CSMN‌ها نسبت به ملانوما بروز بیشتری دارند؛ اما کمتر کشنده هستند، به‌خصوص اگر زود تشخیص داده شوند^۳.

BCC‌ها تومورهای پوستی هستند که در اثر رشد غیرطبیعی سلول‌های پایه ایجاد می‌شوند. این

سرطان‌های پوست، بدخیمی‌های بسیار شایع در سراسر جهان هستند که در رتبه بیستم بروز قرار دارند^۱. تخمین زده می‌شود که در طول سال ۲۰۲۰، ۱۰۰ هزار مورد جدید ملانوم در ایالات متحده ثبت شده که حدود ۶۸۵۰ نفر فوت کرده‌اند. شیوع در مردان بیشتر است و میزان بروز آن براساس منطقه جغرافیایی و کشور متفاوت است^۲.

سرطان‌های پوست شامل ملانوم و سرطان پوست غیرملانومایی (NMSC) non melanoma skin cancer می‌شود. ملانوما تومورهایی هستند که در آن ایجاد می‌شوند. ملانوسیت‌ها ممکن است در نواحی مختلف بدن ظاهر شوند. متخصصان، ملانوما را یکی از

هدف ما ارائه یک نمای کلی به‌روز از استفاده مجدد داروها برای درمان سرطان پوست و بحث در مورد دیدگاه‌های آینده بود.

استفاده مجدد از داروها برای سرطان پوست

استفاده مجدد از داروها، فرآیند ارائه کاربردهای جدید برای داروهای موجود است که می‌تواند به‌طور قابل توجهی، هزینه‌های توسعه (و زمان) جست‌وجوی استراتژی‌های مؤثر برای درمان سرطان پوست را کاهش دهد.^{۱۳} داروهای استفاده مجدد، مزایای مختلفی دارند، از جمله در دسترس بودن داده‌ها در مورد آزمایش‌های بالینی، ترکیب شیمیایی و سمیت احتمالی که می‌تواند کاربرد آنها را در کارآزمایی‌های بالینی تسریع کند.^{۱۴} اگرچه داروهای مختلفی برای استفاده مجدد در سرطان پوست پیشنهاد شده است^{۱۵} اما اکثر آنها فقط در مطالعات پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی گسترده ارزیابی شده‌اند. با این وجود، این داروها جایگزین امیدوارکننده‌ای هستند؛ زیرا تقریباً ارزان بوده و اثرات نامطلوب قابل توجهی روی دوزهای درمانی ندارند.

داروهایی که برای تغییر موقعیت در سرطان پوست پیشنهاد شده‌اند، در ادامه به ترتیب حروف الفبا به‌عنوان نمونه‌ای از برجسته‌ترین پیشنهادات تا به امروز مورد بحث قرار می‌گیرند.

دیگوکسین

دیگوکسین ترکیبی است که برای درمان آریتمی و علائم نارسایی قلبی استفاده می‌شود. مکانیسم اثر آن شامل مهار فاکتور 1a (HIF-1a) القاکننده هیپوکسی است^{۲۴} که به رگ‌زایی، متاستاز و مقاومت تومور در بسیاری از سرطان‌ها کمک می‌کند.^{۲۵} در این رابطه، Eskiocak و همکاران، اثر درمانی دیگوکسین را در برابر ملانوما پیشنهاد کردند.^{۱۴} نویسندگان گزارش کردند که دیگوکسین، فعالیت سیتوتوکسیک پایینی

شایع‌ترین نوع سرطان پوست است و در بسیاری از موارد با تشخیص به‌موقع قابل درمان است.^۵ از سوی دیگر، SCC دومین نوع سرطان شایع پوست است که در سلول‌های سنگفرشی واقع در اپیدرم ایجاد می‌شود.^۶ SCC به‌طور کلی یک الگوی بالینی خوش‌خیم را نشان می‌دهد. با وجود این، گاهی اوقات ممکن است تهاجمی و متاستاتیک باشد.^۷ سرطان‌های پوست بیشتر در نواحی بدن که در معرض نور خورشید هستند ایجاد می‌شود. با این حال، ممکن است در مناطقی که معمولاً در معرض نور خورشید قرار نمی‌گیرند نیز ظاهر شوند بنابراین، توسعه آنها چند عاملی است و شامل عوامل خطر درون‌زا (نوع پوست و عوامل ژنتیکی) و آگزوزن (درجه قرارگرفتن در معرض نور خورشید و رفتار محافظت از خورشید) است.^۸ در میان جنبه‌های برون‌زا، اشعه ماوراءبنفش (UVR) قابل توجه‌ترین عامل خطر است. UVR می‌تواند به DNA، جهش، پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو وارد آورد که منجر به ایجاد سرطان پوست می‌شود.^۹ در میان انواع UVR، اشعه ماوراءبنفش A (UVA) به عمق پوست نفوذ می‌کند و آسیب پوستی قابل توجهی نسبت به اشعه ماوراءبنفش B (UVB) ایجاد می‌کند. مدیریت سرطان پوست به نوع آن بستگی دارد و معمولاً مبتنی بر جراحی، شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی و درمان هدفمند است.

در این راستا، درمان‌های انکولوژیک، پیشرفت‌هایی در سال‌های گذشته داشته‌اند. با این حال درمان‌های کنونی هنوز معایب مختلفی دارند؛ مانند ویژگی سلولی کم، عودهای مکرر، سمیت بالا و افزایش هزینه‌ها.^{۱۰} علاوه بر این، پیگیری برای داروهای جدید پرهزینه است و مجوز برای استفاده بالینی آنها ممکن است ۱۰ تا ۱۵ سال طول بکشد^{۱۱} بنابراین، جابه‌جایی داروهایی که قبلاً تأیید شده و برای سایر بیمارها مورد استفاده قرار می‌گرفتند، به‌عنوان یک جایگزین عالی در نظر گرفته شده است.^{۱۲} در این بررسی کوچک،

فعال سازی کاسپاز ۸ - واسطه شود^{۳۲}. به همین ترتیب، داکسی سایکلین از چسبندگی و مهاجرت رده سلولی ملانوم با القای آپوپتوز بعدی جلوگیری کرد^{۳۳}. به نظر می رسد که این فعالیت با مهار چسبندگی کانونی کیناز، که در مهاجرت و تنظیم چسبندگی سلولی شرکت می کند، واسطه می شود. به همین ترتیب، یک مطالعه بسیار جدید نشان داد که داکسی سایکلین با کاهش سطح درون سلولی تیول های کاهش یافته و اختلال در هموستاز سلول ها، حیات و تکثیر رده سلولی ملانوما سلول های COLO829 را کاهش می دهد^{۱۵}. در نهایت، یک کارآزمایی بالینی که اخیراً به پایان رسید، نشان داد که تجویز همزمان داکسی سایکلین، تموزولوماید و ایپیلیوماب، هیچ بهبود بالینی قابل توجهی در بیماران مبتلا به ملانوم (NCT01590082) ایجاد نکرد.

اگرچه این یافته می تواند ناامیدکننده به نظر برسد؛ اما مطالعات پیش بالینی، سودمندی درمانی داکسی سایکلین را نشان می دهند که آزمایشات بالینی بیشتری را ایجاب می کند.

فنوفیبرات

فنوفیبرات، آگونیست گیرنده a فعال شده توسط پراکسی زوم است که برای مدیریت دیس لیپیدمی مختلط و هیپرتری گلیسیریدمی نشان داده شده است^{۳۴}. مطالعات مختلفی گزارش کرده اند که فنوفیبرات در چندین سرطان^{۱۷}، از جمله ملانوم، فعالیت ضد توموری دارد. فنوفیبرات به طور قابل توجهی از تکثیر سلول های ملانوما (F10_B16) جلوگیری می کند و رشد تومورهای اولیه را در داخل بدن در یک مدل موش سرکوب می کند. این اثرات با مهار التهاب و رگ زایی در بافت میزبان اطراف واسطه شد. علاوه بر این، فنوفیبرات به طور قابل توجهی متاستازهای ملانوما را در صورت تجویز خوراکی در موش کاهش داد^{۳۵}، که نشان می دهد این ترکیب فعالیت پیشگیری کننده شیمیایی دارد^{۱۸}. جالب توجه است که یک تنظیم

را در موهای پیوند زده شده با ملانوم متاستاتیک مشتق شده از بیماران نشان داد. با این حال، مشاهده شد که اگر به طور همزمان با یک مهارکننده MEK (شامل داروهای ترامتینیب، بینیمتینیب، سلومتینیب، یا کامیمتینیب) تجویز کردند، اثر مفید هم افزایی پیدا کرده و بقای موش های آزمایشی را افزایش دادند.

مکانیسم احتمالی اثر شامل اسیدی شدن سیتوپلاسم، افزایش سطح Ca^{2+} میتوکندری، کاهش ATP و کاهش عملکرد میتوکندری بود. به همین ترتیب، ترکیب دیگوکسین و (DMXAA) یک عامل ضدعروقی، رشد مجدد تومورها را در موهایی با تومور ملانوما B16F10 مهار کرد^{۲۶}. افزایش کارایی ممکن است با مهار HIF-1a و تحریک عملکرد ایمنی توضیح داده شود. در مورد مطالعات انسانی، یک کارآزمایی بالینی، اخیراً اثرات تجویز موازی دیگوکسین و ترامتینیب را بر روی بیماران ملانوم متاستاتیک نوع وحشی BRAF بررسی کرد^{۲۷}. نتایج، میزان معقولی از کنترل بیماری را در این بیماران تا ده ماه نشان داد بنابراین، این رویکرد می تواند در بیماران ملانوم متاستاتیک مقاوم یا عدم تحمل ایمونوتراپی، مفید باشد. با این وجود، کارآزمایی های بالینی اضافی با تعداد بیشتری از بیماران بسیار مهم خواهد بود.

داکسی سایکلین

داکسی سایکلین یک آنتی بیوتیک تتراسایکلین با طیف وسیع است، برخی از مطالعات گزارش کردند که داکسی سایکلین ممکن است چندین متالوپروتئیناز ماتریکس را که در متاستاز سرطان های مختلف شرکت می کنند، مهار کند^{۲۹} بنابراین، پیشنهاد شده است که این دارو می تواند به عنوان یک درمان ضد سرطان جایگزین شود^{۳۰}. یک مطالعه جالب نشان داد که داکسی سایکلین، رشد سلول های ملانوما را مهار می کند^{۳۱}. اثرات ضد تومور ممکن است با مکانیسم های مختلفی از جمله مهار مسیر، BNF کاهش پروتئین های ضد آپوپتوز، آزادسازی سیتوکروم C و

کاهشی در فسفوریلایسون Akt، ممکن است این اثر ضدمتاستاتیک را توضیح دهد. در نهایت یک مطالعه بسیار جدید پیشنهاد کرد که اثرات فنوفیرات بر رشد و متاستاز ملانوم می‌تواند با مهار مسیر سیگنالینگ وابسته به TLR4 ایجاد شود.^{۳۶} با وجود مطالعاتی که حاکی از اثرات مفید فنوفیرات در ملانوما است، در حال حاضر هیچ آزمایش بالینی در حال انجام وجود ندارد بنابراین، این دارو ممکن است نیاز به مطالعات بیشتری در مدل‌های حیوانی قبل از ارزیابی آن در بیماران داشته باشد.

فلوبندازول

فلوبندازول یک ترکیب ضدکرم است.^{۳۷} مکانیسم اثر آن به اختلال در ساختار و عملکرد میکروتوبول‌ها بستگی دارد. این فعالیت، توجه زیادی را به این دارو به‌عنوان یک درمان ضدسرطان احتمالی جلب کرد.^{۳۸} بنابراین، مطالعات اخیر تأثیر درمانی فلوبندازول در برابر سرطان پوست را بررسی کردند.^{۱۶} به‌عنوان مثال Canova و همکاران، مهار رشد و تکثیر سلولی را در سه نوع متمایز از رده‌های سلولی ملانوم و RPMi-7951 و A375-BOWES نشان دادند.^{۱۶} که در نهایت، منجر به آپوپتوز وابسته به کاسپاز شد. گزارش بعدی نشان داد که اثرات مربوط به رونویسی افزایش یافته که در نهایت، باعث توقف چرخه سلولی و اختلال در شبکه میکروتوبول‌ها می‌شود.^{۴۰} به همین ترتیب، مطالعه دیگری بر روی فلوبندازول نشان داد که رشد تومور را سرکوب می‌کند و از متاستاز در موش‌ها با پیوند سلول‌های ملانوم انسانی جلوگیری می‌کند.^{۳۹} به گفته پژوهش‌گران، این فعالیت‌های ضدتومور با کاهش سطح STAT3 و PD-1 ایجاد شد. این دارو در هیچ کارآزمایی بالینی مورد ارزیابی قرار نمی‌گیرد بنابراین، کاربرد آن ممکن است نیاز به ارزیابی‌های بیشتری در مدل‌های سلولی و حیوانی داشته باشد.

ایتراکونازول

ایتراکونازول یک داروی ضدقارچ است که معمولاً

در سراسر جهان استفاده می‌شود و پتانسیل درمانی خوبی را برای درمان سرطان پوست نشان داده است. در این رابطه کیم و همکاران^{۴۱} نشان دادند که ایتراکونازول، رشد BCC در موش‌ها را با مهار مسیر سیگنال‌دهی سرکوب می‌کند.^{۴۲} این یافته هیجان‌انگیز، اساس یک کارآزمایی بالینی دیگر را نیز فراهم آورد.^{۲۲} در این تحقیق نشان دادند که تجویز خوراکی ایتراکونازول، باعث کاهش تکثیر سلولی در ناحیه تومور می‌شود بنابراین، نتیجه گرفته شد که ایتراکونازول اثرات مفیدی در برابر BCC انسان دارد. هم‌چنین گزارش شد که ایتراکونازول، از تکثیر سلول‌های ملانوم انسانی (A735-SK-MEL) در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند. این دارو رشد ملانوم را در داخل بدن یک مدل موش کامل سرکوب کرد.^{۱۸} آزمایش‌های بیشتر نشان داد که اثرات سرکوب در مسیرهای سیگنالینگ انجام می‌شود. این مطالعات، مبنایی برای آزمایشات بالینی فراهم کردند و سه کارآزمایی بالینی در حال بررسی اثرات ایتراکونازول در بیماران مبتلا به سرطان پوست هستند که دو مورد از آن‌ها بر روی اثرات مولکولی ایتراکونازول استفاده‌شده به‌صورت موضعی بر رشد BCC متمرکز هستند (NCT02735356) و (NCT02120677)، در حالی که یکی دیگر از ارزیابی‌ها بر اثربخشی و ایمنی ایتراکونازول خوراکی در بیماران مبتلا به BCC است.

لفلونومید

Leflunomide ترکیبی است که برای مدیریت آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود.^{۴۳} این دارو آنزیم دی‌هیدروئات دهیدروژناز (DHODH) را که در سنتز پیریمیدین نقش اساسی دارد، مهار می‌کند.^{۴۴} از آنجایی که این دارو از تکثیر سلول‌های در حال تقسیم جلوگیری می‌کند، پیشنهاد استفاده از آن را در مطالعات پیش‌بالینی سرطان ارائه کردند.^{۴۵} وایت و همکاران، مزایای احتمالی استفاده از این دارو را برای درمان سرطان پوست بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان

مؤثری از تکثیر سلول‌های ملانوم مشتق شده از بیماران حامل NRASmut/BRAFwt جلوگیری کرد^{۵۳} بنابراین، تجویز مبندازول با سایر داروها می‌تواند جایگزینی برای درمان ملانوما باشد. با این حال این دارو در هیچ کارآزمایی بالینی با بیماران مبتلا به سرطان پوست ارزیابی نشده است و ارزیابی بالینی آن، به شواهد بیشتری از مطالعات پیش بالینی نیاز دارد.

متفورمین

متفورمین دارویی است که معمولاً در دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود و سطح گلوکز سرم را از طریق مکانیسم‌های مختلف کاهش می‌دهد^{۵۴}. از آنجایی که ملانوما به شدت به متابولیسم گلوکز وابسته است^{۵۵} و چندین مطالعه اپیدمیولوژیک، رابطه بین استفاده از متفورمین و کاهش خطر ابتلا به سرطان پوست را نشان داد^{۵۶}. با توجه به این موضوع، بررسی‌ها نشان داد که متفورمین، رشد تومور را در موش‌های تحت پیوند ملانومای انسانی با سلول‌های SCC مهار می‌کند. به نظر می‌رسد که این اثر ناشی از مهار سیگنال‌های mTOR و NF- κ B^{۵۷}، تومیک و همکاران نشان دادند که متفورمین باعث کاهش تکثیر سلول‌های ملانوما در شرایط آزمایشگاهی و کاهش رشد تومور در داخل بدن می‌شود. این اثر با توقف چرخه سلولی همراه است.

مطالعات دیگر، مکانیسم‌های مولکولی مختلفی را برای توضیح خواص ضدملانومای متفورمین پیشنهاد کردند، از جمله کاهش بیان پروتئین TRIB3^{۵۸} تنظیم مثبت بیان miRNAs^{۵۹} و القای پاسخ ایمنی در اطراف تومور^{۶۰}. علاوه بر این متفورمین با فعال کردن پروتئین سرکوب‌گر تومور p53 و AMPK، از ایجاد متاستاز در محیط آزمایشگاهی جلوگیری کرد^{۶۱}. متفورمین اثرات ضدتکثیری binimetinib (یک مهارکننده MEK) را در مدلی از سلول‌های ملانوم متاستاتیک افزایش داد^{۶۲}. مکانیسم مولکولی شامل کاهش تنظیم P-ERK و تنظیم افزایشی AMPK است. با توجه به این شواهد پیش‌بالینی، مطالعات بالینی مختلفی انجام شده است.

داد که Leflunomide باعث کاهش چشم‌گیر ملانوما در شرایط آزمایشگاهی می‌شود. مهار DHODH باعث کاهش طول رونویسی ژن‌های لازم رشد ملانوما مانند myc و mitf می‌شوند^{۴۶}. مطالعات جدیدتر اطلاعات بیشتری در مورد اهداف مولکولی برای Leflunomide ارائه کرده است. به عنوان مثال اودانل و همکاران بیان کردند که اثرات ضدتکثیر Leflunomide بر سلول‌های ملانوما وابسته به گیرنده هیدروکربنی آریل است^{۴۷} و مطالعه‌ای مشابه نشان از توقف چرخه سلولی و اتوفژی از طریق فسفوریلاسیون پروتئین کیناز فعال Uik1 و AMPK در سلول‌های ملانوم A375 می‌شود^{۴۸}. در نهایت مطالعه دیگری نشان داد که ترکیب Leflunomide و Selumetinib (یک مهارکننده) اثر سینرژیک در کاهش تکثیر سلول‌های BRAFwt ملانومای جهش‌یافته و رشد تومورهای ملانوم در موش‌های تحت پیوند ملانومای انسانی دارد^{۱۹}. در این زمینه یک کارآزمایی بالینی دیگر با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی ترکیب Leflunomide و مورافنیب در بیماران مبتلا به ملانوم متاستاتیک جهش یافته V600 به دلیل عوارض جانبی بیش از انتظار خاتمه یافت (NCT011611675) بنابراین، علی‌رغم اطلاعات موجود در مورد داروهای تأییدشده، سمیت احتمالی آن‌ها می‌تواند یک نگرانی مهم در استفاده مجدد از داروها به صورت ترکیب با یکدیگر باشد.

مبندازول

مبندازول دارویی است که برای آلودگی به کرم‌ها استفاده می‌شود^{۴۹}. این دارو برای استفاده مجدد در درمان سرطان پوست نیز پیشنهاد شده است^{۵۰}. یک مطالعه در این مورد نشان می‌دهد که مبندازول در سلول‌های ملانوما آپوپتوز ایجاد می‌کند و پاسخ آپوپتوز توسط فسفوریلاسیون سلول B ارتقا می‌یابد^{۲۱}. ترکیب مبندازول تموزولومااید و آنتی‌سنس Bcl-2 اثر سینرژیک در مهار رشد سلولی ملانوما داشت^{۵۲}. به همین ترتیب، ترکیب مبندازول و ترامتینیب به‌طور

سلول‌های A375 ملانوم نداشته^{۷۳} که نشان می‌دهد فعالیت ضدسرطان آن برای SCC اختصاصی است. با این وجود این دارو در هیچ کارآزمایی بالینی با بیماران مبتلا به SCC مورد ارزیابی قرار نگرفته است بنابراین، اثر بالینی آن هنوز ثابت نشده است.

توسعه درمان‌های مؤثر برای سرطان پوست پرهزینه و زمان‌بر است از این‌رو، جایگزینی داروهای قدیمی به‌عنوان یک رویکرد مقرون‌به‌صرفه مطرح شده است. این روش مستلزم یک جست‌وجوی کامل از طریق تجزیه و تحلیل داده‌های متعدد و غربالگری مجازی مبتنی بر ساختار برای انتخاب یک ترکیب مناسب برای تغییر کاربری است^{۷۴}. علاوه بر این، و هم‌چنین آنالیزهای *in vitro* گسترده در قبل از انجام کارآزمایی‌های بالینی و هم‌چنین پیشرفت در دانش سرطان پوست سلولی و مکانیسم‌های مولکولی، اطلاعات ضروری را برای استفاده مجدد از داروها مهیا می‌کند. اگرچه اجرای کارآزمایی بالینی، برای اثبات امنیت و کارایی، معمولاً به زمان طولانی نیاز دارد؛ اما جابه‌جایی داروها برای سرطان پوست نسبت به توسعه داروهای جدید، زمان کمتری صرف می‌کند.

جالب است که حتی با وجود شواهدی برای تغییر داروهای قدیمی سرطان پوست، شواهد محدودی از آزمایشات بالینی در حال انجام وجود دارد و احتمالاً درجه بهبود و ارتباط بالینی را پشتیبانی نمی‌کند. سودآوری تجاری اکتشافات، به‌جز متفورمین با حداقل پنج کارآزمایی بالینی که یکی از آن‌ها در فاز ۲ قابل توجه است که متفورمین، ایتراکونازول، لفلونوماید و داکسی‌سایکلین به‌عنوان گزینه‌های پیشنهادی‌اند، بنابراین احتمالاً آن‌ها یکی از گزینه‌های اصلی و اول نخواهند بود و استفاده هم‌زمان از داروها، با هدف قراردادن مسیرهای سیگنالینگ مختلف و کاهش خطر عود، ممکن است اثر ضدسرطان را تقویت کند و بقای بیماران را افزایش دهد. هم‌چنین، این استراتژی بالینی منجر به کاهش هزینه‌های مربوط به داروهای

قابل توجه است که حداقل پنج کارآزمایی بالینی برای بررسی اثرات درمانی متفورمین در سرطان پوست در حال انجام است (NCT03311308، NCT02143050، NCT01840007، NCT01638676 و CT04114136).

پیموزاید

ترکیب پیموزاید با سایر داروها ممکن است فعالیت ضدملانوم آن را افزایش دهد. به‌عنوان مثال استفاده هم‌زمان پیموزاید و یک مهارکننده ایندول آمین ۲-۳ دیاکسیژناز، اثر هم‌افزایی علیه ملانوم در مدل موش تحت پیوند داشت^{۶۴}. پیموزاید هم‌چنین STAT3 و STAT5 را مهار و ایمنی تومور را تنظیم می‌کند. ترکیب پیموزاید و siRNA باعث افزایش اثر ضدتومور با القای آپوپتوز و افزایش عملکرد ایمنی نشان می‌دهد. با وجود تمام این یافته‌ها، هیچ آزمایش بالینی با این دارو تاکنون انجام نشده است.

پیروکسیکام

پیروکسیکام یک ترکیب ضدالتهابی غیراستروئیدی است که آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱، COX-1 و COX-2 را مسدود می‌کند^{۶۳}. چندین مطالعه نشان داده‌اند که آنزیم‌ها در ایجاد کراتوزهای اکتینیک و SCC شرکت می‌کنند^{۶۵} بنابراین، پیروکسیکام می‌تواند به پیشگیری و درمان آن‌ها کمک کند. در تأیید این فرضیه *campione* و همکاران نشان دادند که کاربرد موضعی پیروکسیکام (۱٪)، اثرات مفیدی در بیماران مبتلا به کراتوز اکتینیک دارد^{۶۶}. مطالعات متعددی که پیروکسیکام (۸٪) و کرم‌های ضدآفتاب بالاتر از SPF50 را ترکیب کرده‌اند، نتایج بسیارمشابهی نشان داده‌اند^{۶۷،۶۸} که نشان می‌دهد پیروکسیکام ممکن است به‌عنوان یک عامل پیشگیری‌کننده شیمیایی برای SCC عمل کند. ازسوی دیگر یک مطالعه اخیراً گزارش داده است که پیروکسیکام فعالیت سیتوتوکسیک را روی سلول‌های SCC در خط سلولی A431 نشان می‌دهد که پتانسیل درمانی دارو را برجسته می‌کند^{۷۲}. جالب توجه است که پیروکسیکام هیچ تأثیری بر تکثیر

اگرچه نانوسیستم‌ها برای سرطان پوست به صورت تجاری در دسترس نیستند؛ اما چندین فرمولاسیون به‌عنوان نانوحامل پیشنهاد و عوامل درمانی ضدنئوپلاستیک برای سرطان‌های پوست، مؤثر شناخته شده‌اند.^{۷۵}

گران‌قیمت فعلی ضدسرطان می‌شود. درنهایت، مانند سایر استراتژی‌های دارویی برای درمان سرطان، چندین نانوفرمولاسیون می‌توانند کارایی را افزایش و داروهایی برای درمان سرطان به ما ارائه دهند بنابراین، این رویکرد اجازه می‌دهد تا به‌خوبی داروهای مورد استفاده برای درمان سرطان پوست شناخته شوند.

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144: 1941-953.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30.
3. Ossio R, Roldán-Marín R, Martínez-Said H, et al. Melanoma: A global perspective. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 393-94.
4. Gordon R. Skin cancer: An overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs* 2013; 29: 160-69.
5. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, et al. Basal cell carcinoma : A comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1-11.
6. Lazar AD, Dinescu S, Costache M. Deciphering the molecular landscape of cutaneous squamous cell carcinoma for better diagnosis and treatment. *J Clin Med* 2020; 9: 1-23.
7. Corchado-cobos R, Garcia-Sancha N, González-Sarmiento R, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: From biology to therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1-23.
8. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687-701.
9. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol* 2010; 49: 978-86.
10. Meeran SM, Punathil T, Katiyar SK. IL-12 deficiency exacerbates inflammatory responses in UV-irradiated skin and skin tumors. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2716-727.
11. Khosravi A, Jayaram B, Goliaei B, et al. Active repurposing of drug candidates for melanoma based on GWAS , PheWAS and a wide range of omics data. *Mol Med* 2019; 25: 1-11.
12. Antoszczak M, Markowska A, Murkowski J et al. Old wine in new bottles: Drug repurposing in oncology. *Eur J Pharmacol* 2020; 866: 1-28.
13. Shim JS, Liu JO. Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 654-63.
14. Eskiocak U, Ramesh V, Gill JG, et al. Synergistic effects of ion transporter and MAP kinase pathway inhibitors in melanoma. *Nat Commun* 2016; 7: 1-19.
15. Rok J, Karkoszka M, Rzepka Z, et al. Cytotoxic and proapoptotic effect of doxycycline - An in vitro study on the human skin melanoma cells. *Toxicol In Vitro* 2020; 65: 104790.
16. á ová K, Rozkydalová L, Vokurková D, et al. Flubendazole induces mitotic catastrophe and apoptosis in melanoma cells. *Toxicol In Vitro* 2018; 46: 313-22.
17. Riedel T, Demaria O, Zava O, et al. Drug repurposing approach identifies a synergistic drug combination of an antifungal agent and an experimental organometallic drug for melanoma treatment. *Mol Pharm* 2018; 15: 116-26.

18. Liang G, Liu M, Wang Q, et al. Itraconazole exerts its anti-melanoma effect by suppressing Hedgehog, Wnt, and PI3K/Mtor signaling pathways. *Oncotarget* 2017; 8: 28510-25.
19. Hanson K, Robinson SD, Al-Yousuf K, et al. The anti-rheumatic drug, leflunomide, synergizes with MEK inhibition to suppress melanoma growth. *Oncotarget* 2017; 9: 3815-829.
20. Raff AB, Thomas CN, Chuang GS, et al. Lidocaine-induced potentiation of thermal damage in skin and carcinoma cells. *Lasers Surg Med* 2019; 51: 88-94.
21. Doudican N, Rodriguez A, Osman I, et al. Mebendazole induces apoptosis via Bcl-2 inactivation in chemoresistant melanoma cells. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 1308-315.
22. González Maglio DH, Paz ML, Ferrari A, et al. Alterations in skin immune response throughout chronic UVB irradiation-skin cancer development and prevention by naproxen. *Photochem Photobiol* 2010; 86: 146-52.
23. Campione E, Diluvio L, Paterno EJ, et al. Topical treatment of actinic keratoses with piroxicam 1% gel: A preliminary open-label study utilizing a new clinical score. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 45-50.
24. Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 251-66.
25. Masoud GN, Li W. HIF-1a pathway: Role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5: 378-89.
26. Smolarczyk R, Cicho T, Pilny E, et al. Combination of anti-vascular agent - DMXAA and HIF-1a inhibitor - digoxin inhibits the growth of melanoma tumors. *Sci Rep* 2018; 8:1-9.
27. Frankel AE, Eskiocak U, Gill JG, et al. Digoxin plus trametinib therapy achieves disease control in BRAF wild-type metastatic melanoma patients. *Neoplasia* 2017; 19: 255-60.
28. Gaillard T, Briolant S, Madamet M, et al. The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malar J* 2017; 16: 1-5.
29. Gomez DE, Yoshiji H, Kim JC, et al. Ulex europaeus I lectin induces activation of matrix-metalloproteinase-2 in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216: 17782.
30. Barbie DA, Kennedy BK. Doxycycline: new tricks for an old drug. *Oncotarget* 2015; 6: 19336.
31. Lamb R, Ozsvári B, Lisanti C, et al. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: Treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget* 2015; 6: 1-16.
32. Alexander-Savino CV, Hayden MS, Richardson C, et al. Doxycycline is an NF-kB inhibitor that induces apoptotic cell death in malignant T-cells. *Oncotarget* 2016; 7:75954-5967.
33. Sun T, Zhao N, Ni C, et al. Doxycycline inhibits the adhesion and migration of melanoma cells by inhibiting the expression and phosphorylation of focal adhesion kinase (FAK). *Cancer Lett* 2009; 285: 141-50.
34. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate: A review of its use in dyslipidaemia. *Drugs* 2011; 71: 1917-946.
35. Grabacka M, Placha W, Plonka PM, et al. Inhibition of melanoma metastases by fenofibrate. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 54-8.
36. Dana N, Haghjooy Javanmard S, Vaseghi G. The effect of fenofibrate, a PPARa activator on toll-like receptor-4 signal transduction in melanoma both in vitro and in vivo. *Clin Transl Oncol* 2020; 22: 486-94.

37. Feldmeier H, Bienzle U, Döhning E, Dietrich M. Flubendazole versus mebendazole in intestinal helminthic infections. *Acta Trop* 1982; 39: 185-89.
38. Čánová K, Rozkydalová L, Rudolf E. Anthelmintic flubendazole and its potential use in anticancer therapy. *Acta Med (Hradec Kralove)* 2017; 60: 5-11.
39. Li Y, Acharya G, Elahy M, Xin H, et al. The anthelmintic flubendazole blocks human melanoma growth and metastasis and suppresses programmed cell death protein-1 and myeloid-derived suppressor cell accumulation. *Cancer Lett* 2019; 459: 268-76.
40. Rudolf K, Rudolf E. An analysis of mitotic catastrophe induced cell responses in melanoma cells exposed to flubendazole. *Toxicol In Vitro* 2020; 68: 104930.
41. Kim J, Tang JY, Gong R, et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell* 2010; 17: 388-99.
42. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 745-51.
43. Schiff MH, Strand V, Oed C, et al. Leflunomide: Efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc)* 2000; 36: 383-94.
44. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: Mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 841-89.
45. Zhang C, Chu M. Leflunomide: A promising drug with good antitumor potential. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 496: 726-30.
46. White RM, Cech J, Ratanasirintrao S. DHODH modulates transcriptional elongation in the neural crest and melanoma. *Nature* 2011; 471: 518-22.
47. O'Donnell EF, Koppurapu PR, Koch DC, et al. The aryl hydrocarbon receptor mediates leflunomide-induced growth inhibition of melanoma cells. *PLoS One* 2012; 7: e40926.
48. Liu L, Dong Z, Lei Q, et al. Inactivation/deficiency of DHODH induces cell cycle arrest and programmed cell death in melanoma. *Oncotarget* 2017; 8: 112354-1235470.
49. Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of nonclinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop* 2003; 86: 141-59.
50. Guerini AE, Triggiani L, Maddalo M, et al. Mebendazole as a candidate for drug repurposing in oncology: An extensive review of current literature. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1-22.
51. Doudican NA, Byron SA, Pollock PM, et al. XIAP downregulation accompanies mebendazole growth inhibition in melanoma xenografts. *Anticancer Drugs* 2013; 24: 181-88.
52. Doudican NA, Pennell R, Byron S, et al. Mebendazole in the treatment of melanoma: The role of Bcl-2 in predicting response and enhancing efficacy. *J Clin Oncol* 2010; 28: e19021.
53. Simbulan-Rosenthal CM, Dakshanamurthy S, Gaur A, et al. The repurposed anthelmintic mebendazole in combination with trametinib suppresses refractory NRASQ61K melanoma. *Oncotarget* 2017; 8: 12576-25795.
54. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci* 2014; 19: 658-64.
55. Haq R. Metabolic dysregulation in melanoma: Cause or consequence? *Cancer Discov* 2014; 4: 390-91.
56. Tseng C-H. Metformin is associated with decreased skin cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 694-700.

57. Chaudhary SC, Kurundkar D, Elmets CA, et al. Metformin, an antidiabetic agent reduces growth of cutaneous squamous cell carcinoma by targeting mtor signaling pathway. *Photochem Photobiol* 2012; 88: 1149-156.
58. Li K, Zhang T-T, Wang F, et al. Metformin suppresses melanoma progression by inhibiting KAT5-mediated SMAD3 acetylation, transcriptional activity and TRIB3 expression. *Oncogene* 2018; 37: 2967-681.
59. Tseng H-W, Li S-C, Tsai K-W. Metformin treatment suppresses melanoma cell growth and motility through modulation of microrna expression. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1-20.
60. Pereira FV, Melo ACL, Low JS, et al. Metformin exerts antitumor activity via induction of multiple death pathways in tumor cells and activation of a protective immune response. *Oncotarget* 2018; 9: 25808-5825.
61. Cerezo M, Tichet M, Abbe P, et al. Metformin blocks melanoma invasion and metastasis development in AMPK/p53-dependent manner. *Mol Cancer Ther* 2013; 12:1605-615.
62. Ryabaya O, Prokofieva A, Akasov R, et al. Metformin increases antitumor activity of MEK inhibitor binimetinib in 2D and 3D models of human metastatic melanoma cells. *BioMed Pharmacother* 2019; 109: 2548-560.
63. Mostafa GAE, Al-Dosseri AS, Al-Badr AA. Piroxicam. Profiles drug subst Excip Relat Methodol 2020; 45: 199-474.
64. Jia H, Ren W, Feng Y, et al. The enhanced antitumour response of pimozide combined with the IDO inhibitor L-MT in melanoma. *Int J Oncol* 2018; 53: 949-60.
65. Campione E, Paternò EJ, Candi E, et al. The relevance of piroxicam for the prevention and treatment of nonmelanoma skin cancer and its precursors. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5843-850.
66. Agozzino M, Russo T, Franceschini C, et al. Effects of topical piroxicam and sun filters in actinic keratosis evolution and field cancerization: a two-center, assessor-blinded, clinical, confocal microscopy and dermoscopy evaluation trial. *Curr Med Res Opin* 2019; 35:1785-792.
67. BabinoG, Diluvio L, Bianchi L, et al. Longterm use of a new topical formulation containing piroxicam 0.8% and sunscreen: efficacy and tolerability on actinic keratosis. A proof of concept study. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1345-349.
68. Mazzilli S, Garofalo V, Ventura A, et al. Effects of topical 0.8% piroxicam and 50+ sunscreen filters on actinic keratosis in hypertensive patients treated with or without photosensitizing diuretic drugs: an observational cohort study. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2018; 11: 485-90.
69. Garofalo V, Ventura A, Mazzilli S, et al. Treatment of multiple actinic keratosis and field of cancerization with topical piroxicam 0.8% and sunscreen 50+ in organ transplant recipients: A series of 10 cases. *Case Rep Dermatol* 2017; 9:211-16.
70. Puviani M, Galloni C, Marchetti S, et al. Efficacy of a film-forming medical device containing sunscreen (50+) and piroxicam 0.8% in actinic keratosis and field cancerization: A multicenter, assessor-blinded, 3 month trial. *Curr Med Res Opin* 2017; 33:1255-259.
71. Scotti E, Deledda S, Milani M. Efficacy of a film-forming medical device containing piroxicam and sun filters in the treatment of multiple actinic keratosis lesions in a subject with a history of kaposi sarcoma. *Case Rep Dermatol* 2016; 8: 254-61.
72. Khodaie F, Khazaei-poul Y, Moini Zanjani T. Anti-proliferative effects of piroxicam and nimesulide on A431 human squamous carcinoma cell line. *Int J Cancer Manag* 2017; 10: 1-5.

73. Chiu LCM, Tong KF, Ooi VEC. Cytostatic and cytotoxic effects of cyclooxygenase inhibitors and their synergy with docosahexaenoic acid on the growth of human skin melanoma A-375 cells. *BioMed Pharmacother* 2005; 59 (Suppl 2): S293-97.
74. Kirtonia A, Gala K, Fernandes SG, et al. Repurposing of drugs: An attractive pharmacological strategy for cancer therapeutics. *Semin Cancer Biol* 2020; 68, 258-278.
75. Borgheti-Cardoso LN, Viegas JSR, et al. Nanotechnology approaches in the current therapy of skin cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2020; 153: 109-36.

Repurposing of drug candidates for treatment of skin cancer

Fatemeh Yazdani Hamid, PharmD

Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: Jul 27, 2022
Accepted: Sep 01, 2022
Pages: 107-118

Skin cancers are highly prevalent malignancies that affect millions of people worldwide. These include melanomas and nonmelanoma skin cancers. Melanomas are among the most dangerous cancers, while nonmelanoma skin cancers generally exhibit a more benign clinical pattern; however, they may sometimes be aggressive and metastatic.

Melanomas typically appear in body regions exposed to the sun, although they may also appear in areas that do not usually get sun exposure. Thus, their development is multifactorial, comprising endogenous and exogenous risk factors. The management of skin cancer depends on the type; it is usually based on surgery, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy. In this respect, oncological treatments have demonstrated some progress in the last years; however, current therapies still present various disadvantages such as little cell specificity, recurrent relapses, high toxicity, and increased costs. Furthermore, the pursuit of novel medications is expensive, and the authorization for their clinical utilization may take 10-15 years. Thus, repositioning of drugs previously approved and utilized for other diseases has emerged as an excellent alternative. In this mini-review, we aimed to provide an updated overview of drugs' repurposing to treat skin cancer and discuss future perspectives.

Keywords: skin cancer, melanoma, nanocarriers, drug delivery systems

Corresponding Author:

Fatemeh Yazdani Hamid, PharmD

Yakhchal St., Shariati St., Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email: f.yhamidi@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2022 Published by Tehran 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/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2022, Volume 13, Number 2