

## مکانیسم بالقوه آفتیمون بر سرطان پستان: یک مطالعه فارماکولوژی شبکه و داکینگ مولکولی

عیسی کاوه ورنوسفادرانی<sup>۱،۲</sup>، گلرخ فرنام<sup>۳</sup>، فرشاد حسینی شیرازی<sup>۲،۳</sup>

۱- آیفارمز، کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، جمهوری اسلامی ایران

۲- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، جمهوری اسلامی ایران

۳- گروه فارماکوتوکسیکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، جمهوری اسلامی ایران

عیسی کاوه ورنوسفادرانی: eisakaveh@gmail.com

### چکیده

هدف: در سال ۲۰۲۲، مؤسسه ملی سرطان آمریکا گزارش داد که سرطان پستان، با نرخ مرگ و میر ۱۵ درصد، شایع ترین نوع سرطان در خانمها است. در طب سنتی ایران، از گیاهی به نام آفتیمون یا *Cuscuta epithymum*، که یک گیاه انگلی از تیره پیچکیان است، برای درمان بدخیمیها و اختلالات عصبی استفاده می شده است.

مواد و روشها: برای یافتن مواد شیمیایی موجود در آفتیمون، ابتدا با مرور مقالات پس از سال ۲۰۰۰ در پایگاههای گوگل اسکالر و پابمد، مطالعات مروری انجام شد. سپس با بهره گیری از پایگاههای داده مختلف از جمله Binding DB، GeneCards، DAVID، Way2Drug، DisGeNET، اهداف مرتبط با سرطان پستان برای هر ترکیب شیمیایی یافته شد. همچنین، با استفاده از پایگاههای داده GeneMANIA و STRING، تعاملات ژن-ژن و پروتئین-پروتئین مرتبط با سرطان پستان تحت تأثیر ترکیبات آفتیمون بررسی شدند و این تعاملات با کمک برنامه Cytoscape 3.10.0 به تصویر کشیده شدند. همچنین، ساختار کریستالوگرافی پروتئینها از بانک دادههای پروتئین RCSB به دست آمد و با استفاده از نرم افزار Chimera 1.17.1 بهینه سازی شدند. یافتهها: بر اساس نتایج فارماکولوژی شبکه ای، آفتیمون بیشترین تأثیر را بر گیرنده آندروژن (AR) و آروماتاز (CYP19A1) دارد. مسیرهای مهم دیگری که ترکیبات آفتیمون می توانند بر آنها تأثیر بگذارند، مسیر KEGG مقاومت در برابر مهارکننده تیروزین کیناز EGFR و مسیر سیگنال دهی استروژن هستند.

نتیجه گیری: تحقیقات نشان می دهد که ترکیبات آفتیمون می توانند رشد رده های سلولی سرطان پستان را با القای آپوپتوز و کاهش مهاجرت سلولها مهار کنند. مطالعه جعفریان و همکاران نیز نتایج این تأثیر را در یک رده سلولی سرطان پستان تأیید می کند. با توجه به نتایج این مطالعه و یافته های به دست آمده، به نظر می رسد که ترکیبات موجود در آفتیمون از طریق مسیرهای زیستی مختلف، به ویژه مسیرهای مرتبط با استروژن، می توانند بر سرطان پستان تأثیر بالقوه ای داشته باشند. این نتایج می توانند مبنا و راهنمای مطالعات آینده در زمینه درمان و کاهش اثرات سرطان پستان با استفاده از ترکیبات آفتیمون باشند.

واژه های کلیدی: آفتیمون، سرطان پستان، داروشناسی شبکه ای، داکینگ مولکولی



# Potential Mechanism of *Cuscuta epithymum* in Effecting Breast Cancer: A Network Pharmacology and Molecular Docking Analysis

Eisa Kaveh Vernousfaderani<sup>1,2</sup>, Golrokh Farnam<sup>3</sup>, Farshad H. Shirazi<sup>2,3</sup>

1- IPHarmS, Student research committee, Pharmaceutical Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

2- Pharmacology and Toxicology Department, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

3- Pharmaceutical Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

Eisa Kaveh Vernousfaderani: eisakaveh@gmail.com

**Introduction:** Breast cancer (BC) is the most prevalent cancer in women, with a mortality rate of 15%, as reported by the National Cancer Institute in 2022. *Cuscuta epithymum* (CE), a parasitic genus in the Convolvulaceae family, has historical use in Iranian Traditional Medicine for anti-malignancy and neural disorder treatment.

**Methods and Materials:** First of all, we have done a literature review in Google Scholar and PubMed from 2000 to 2023 to find phytochemicals found in CE. Then utilized Pubchem, Binding DB, GeneCards, Way2Drug, DAVID, and DisGeNET to find these compounds (CEC) targets associated with BC. The GeneMANIA and String database allowed us to investigate Gene-Gene and Protein-Protein interactions of BC-related genes and proteins respectively, under the effect of CEC. Cytoscape 3.10.0 depicted the network of data. The Crystallographic structure of proteins obtained from RCSB Protein Data Bank and optimized with Chimera 1.17.1. PyRx conducted the in-silico study based on Autodock Vina 4.2. The Biovia Discovery Studio 4.5 illustrated docking results.

**Results:** According to network pharmacology, AR (Androgen Receptor) and CYP19A1 (Aromatase) are the most influential targets with CEC. Due to the KEGG pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance and the Estrogen signaling pathway are the most applicable pathways that CEC can affect. In addition, estimations demonstrated that they are more effective against the HT29 cell line. The affinity of kaempferol-3-O-galactoside to PTGS2 with releasing the energy of 11.1 Kcal/mol is the highest affinity of CEC to BC targets.

**Conclusion:** Recent research has demonstrated that CE can reduce the growth of BC cell lines by via inducing apoptosis and suppression of migration. Moreover, additional study validates our finding on CEC activities on viability of a BC cell line. Considering the results and the most recent study, CECs appears to be potent agents against Breast Cancer with various pathways, especially estrogen related ones.

**Keywords:** Breast Cancer, *Cuscuta epithymum*, Network Pharmacology, Molecular Docking

