

©Коллектив авторов

РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА НА ОСНОВЕ ПРОГНОЗА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

С.М. Иванов^{1,2*}, А.А. Лагунин^{1,2}, В.В. Поройков¹

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул., 10; *эл. почта: smivanov7@gmail.com

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6

Большое депрессивное расстройство (БДР) — одно из самых распространённых заболеваний, которым страдают миллионы людей во всем мире. Использование существующих антидепрессантов во многих случаях не позволяет добиться устойчивой ремиссии, вероятно, из-за недостаточного понимания этиопатогенеза заболевания. Это указывает на необходимость разработки более эффективных лекарств на основе глубокого понимания патофизиологии БДР. Поскольку разработка новых препаратов является длительным процессом и требует больших финансовых затрат, репозиционирование лекарств является многообещающей альтернативой. В данном исследовании мы применили недавно разработанный нами подход DIGEP-Pred для поиска лекарств, вызывающих изменения в экспрессии генов, связанных с БДР, с последующей идентификацией их потенциальных мишеней, также связанных с БДР, и молекулярных механизмов антидепрессивных эффектов. Анализ включал следующие этапы. Во-первых, мы выполнили прогноз лекарственно-индуцированных изменений экспрессии генов для 3690 лекарств, зарегистрированных в разных странах мира, с использованием связей “структура-активность” (ССА). Анализ обогащения заболеваний, применённый к предсказанным генам, позволил идентифицировать лекарства, которые оказывали существенное влияние на экспрессию генов, связанных с БДР. Во-вторых, потенциальные белки-мишени лекарств, являющиеся мастер-регуляторами, которые ответственны за наблюдаемые изменения экспрессии генов, были идентифицированы с помощью прогноза на основе ССА и анализа молекулярных сетей. Для дальнейшего анализа были отобраны только те лекарства, потенциальные мишени которых, согласно опубликованным данным, были связаны с БДР. В-третьих, поскольку новые антидепрессанты должны действовать в тканях мозга, нами были выбраны лекарства с пероральным способом применения, а их проницаемость через гематоэнцефалический барьер была оценена с использованием имеющихся экспериментальных данных и прогноза *in silico*. В результате мы выявили 19 лекарств, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии БДР. Эти лекарства относятся к различным терапевтическим категориям, включая адренергические/дофаминергические средства, противорвотные, антигистаминные, противокашлевые средства и миорелаксанты. Для многих из найденных лекарств известны или предсказаны взаимодействия с белками-мишенями, связь которых с БДР хорошо изучена, включая моноаминовые (серотонин, адреналин, дофамин) и ацетилхолиновые рецепторы и транспортеры, а также с менее тривиальными мишенями, включая рецептор галанина типа 3 (GALR3), эстрогеновый рецептор 1, связанный с G-белком (GPER1), протеинкиназы JAK3 и ULK1. Важно, что большинство из 19 лекарств воздействуют на две или более мишени, связанные с БДР, что может приводить к более сильному воздействию на экспрессию генов и, как следствие, к более выраженному терапевтическому эффекту. Таким образом, идентифицированные 19 лекарств могут являться перспективными кандидатами для терапии БДР.

Ключевые слова: репозиционирование лекарств; большое депрессивное расстройство; лекарственно-индуцированная генная экспрессия; мастер-регуляторы; сигнальная сеть; взаимосвязи структура-активность

DOI: 10.18097/PBMC20247006403

ВВЕДЕНИЕ

Большое депрессивное расстройство (БДР) — одно из самых распространённых заболеваний, которым страдают миллионы людей во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), депрессивные расстройства диагностируются примерно у 5% взрослых людей [1], и с увеличением возраста (особенно в группах старше 60 лет) число людей с депрессией только растёт. БДР является третьей по значимости причиной нетрудоспособности в мире [2], связанной с 700 тысячами самоубийств в год [1]. Несмотря на распространённость депрессивных расстройств, существующие в настоящее время антидепрессанты

недостаточно эффективны и не позволяют достичь полной ремиссии более чем в половине случаев [3]. Это указывает на необходимость разработки более эффективных лекарств на основе более глубокого понимания этиопатогенеза БДР. Однако разработка новых лекарств обычно занимает 10–15 лет, средняя же стоимость разработки составляет 2,5 млрд долларов. Подходы, основанные на репозиционировании лекарств, могут ускорить их разработку, в том числе благодаря возможности обойтись без некоторых фаз доклинических и клинических исследований, что позволяет создавать новые лекарства гораздо быстрее и с меньшими затратами [4–8]. “Connectivity Map” является одним из наиболее широко используемых подходов для репозиционирования

лекарств. Он используется для идентификации лекарств, которые индуцируют профили экспрессии генов в клеточных линиях, обратные тем, которые наблюдаются в клетках и тканях больных людей [9–12]. В качестве примера можно привести работу Bortolaschi и соавт., которые предложили использовать алкалоид спорыньи метерголин для лечения психических заболеваний, выполнив поиск лекарств, которые вызывают те же изменения экспрессии генов, что и атипичные антипсихотические средства [9]. Одним из основных ограничений подхода “Connectivity Map” является то, что экспериментальные данные о лекарственно-индуцированных профилях экспрессии генов (англ. drug-induced gene expression profiles, DIGEPs) отсутствуют для многих существующих лекарств, а также для миллиардов лекарственно-подобных органических соединений. В 2013 году мы разработали *in silico* подход для прогнозирования DIGEP на основе структурной формулы лекарственно-подобных соединений с использованием анализа связей структура-активность (ССА) [13]. Он был основан на использовании опубликованных данных об изменениях экспрессии генов, вызванных химическими веществами, из базы данных Comparative Toxicogenomics Database (CTD) [14] и анализа ССА, выполненного с помощью программы PASS [15–17]. Подход позволяет прогнозировать повышение и понижение экспрессии генов человека на уровне мРНК и белка на основе структурной формулы лекарственно-подобного соединения. Недавно мы расширили этот подход анализом молекулярных сетей и реализовали его в виде свободно доступного веб-приложения DIGEP-Pred 2.0 [18]. DIGEP-Pred 2.0 основан на использовании значительно большего количества данных по DIGEP, включая данные, полученные в различных клеточных линиях. Наиболее важно то, что мы реализовали два типа анализа предсказанных генов с изменённой экспрессией. Во-первых, для идентификации путей, биологических процессов и заболеваний, связанных с прогнозируемыми изменениями экспрессии генов, может быть выполнен анализ обогащения. Во-вторых, в дополнение к прогнозированию изменений экспрессии генов, программа PASS также используется для предсказания непосредственных белков-мишеней соединения по его структурной формуле. Анализ молекулярных сетей применяется для реконструкции сигнальной и регуляторной сети, связывающей предсказанные мишени соединения с предсказанными генами. В результате пользователь может получить информацию о потенциальных белках-мишенях, которые отвечают за лекарственно-индуцированные изменения экспрессии генов. Для того, чтобы получить всю эту информацию, требуется только структурная формула соединения, введённая пользователем.

В данном исследовании мы применили подход DIGEP-Pred для поиска лекарств, вызывающих изменения в экспрессии генов, связанных с этиопатогенезом БДР, с последующей идентификацией их потенциальных мишеней и молекулярных механизмов антидепрессивного действия. Исследование включало три основных этапа.

Во-первых, мы предсказали DIGEP для более чем 3000 лекарств, одобренных к применению в клинике в разных странах мира. Анализ обогащения заболеваний, применённый к предсказанным генам, позволил идентифицировать лекарства, которые изменяли экспрессию генов, связанных с БДР. Во-вторых, потенциальные белки-мишени лекарств, являющиеся вероятными мастер-регуляторами, ответственными за лекарственно-индуцированное изменение экспрессии генов, были идентифицированы на основе прогноза PASS и анализа молекулярных сетей. Для дальнейшего анализа были отобраны те лекарства, для мишеней которых в литературе была найдена информация о связи с БДР. В-третьих, поскольку потенциальные антидепрессанты должны оказывать эффект в тканях мозга, для отобранных лекарств была выполнена оценка проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с использованием имеющихся экспериментальных данных и результатов прогноза *in silico*. Кроме того, для дальнейшего анализа были отобраны лекарства с пероральным способом применения. В результате мы идентифицировали 19 лекарств, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии БДР.

МЕТОДИКА

База данных World Wide Approved Drugs

Поиск лекарств, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии БДР, был выполнен среди соединений из базы данных World Wide Approved Drugs (WWAD) [19]. WWAD содержит информацию о 3776 фармацевтических субстанциях лекарственных препаратов, включая их структурные формулы, зарегистрированных как минимум в одной из 71 стран мира и не относящихся к наркотическим, психотропным и токсическим веществам. Для последующего прогноза профилей транскрипции мы отобрали 3690 из 3776 структур лекарственных соединений, которые удовлетворяют следующим условиям. Во-первых, соединение должно содержать не менее трёх атомов углерода и иметь молекулярную массу ниже 1500 Да. Во-вторых, каждая химическая связь в молекуле должна быть ковалентной, включая одинарные, двойные и тройные связи. Металлоорганические и комплексные соединения были исключены из анализа. В-третьих, общий заряд молекулы должен быть равен нулю. В-четвертых, соединение должно иметь однокомпонентную структуру. Эти критерии используются в программе PASS и представляют собой стандарт, который широко применяется при создании обучающих выборок для моделирования ССА и прогнозирования биологической активности новых соединений [17].

Предсказание лекарственно-индуцированных изменений экспрессии генов

Профили изменения транскрипции для 3690 лекарств были предсказаны с использованием ССА, которые были ранее

установлены и реализованы в веб-приложении DIGEP-Pred 2.0 [18]. Для установления ССА использовалась информация об изменении экспрессии генов на уровне мРНК из базы данных CTD. Каждое соединение из CTD было связано со списком генов, с указанием направления изменения экспрессии: повышение и понижение, например, “ADGRB3 UpRegulation”. Структурные формулы соединений, удовлетворяющих вышеприведённым критериям, были импортированы из базы данных PubChem. Полученная обучающая выборка содержала 2620 структур. Соответствующие модели ССА для каждого гена и направления изменения экспрессии были построены при помощи программы PASS. В PASS используются дескрипторы многоуровневых атомных окрестностей (англ. Multilevel Neighborhoods of Atoms, MNA) и модифицированный наивный байесовский подход для одновременного прогнозирования многих видов биологической активности, включая изменения экспрессии конкретных генов. Например, соединения с меткой “ADGRB3 UpRegulation” считались “активными”, тогда как другие соединения обучающей выборки без соответствующей метки считались “неактивными”. На основе этих данных создавалась бинарная классификационная модель ССА. Соответствующий анализ ССА был выполнен для всех генов и направлений изменения экспрессии, представленных в обучающей выборке. После обучения PASS можно осуществлять прогноз 18425 видов активности, связанных с мРНК (повышение или понижение транскрипции определённых генов) и соответствующих 13377 отдельным генам человека со средней точностью 86,5% и минимальной точностью 75%, вычисленной при помощи скользящего контроля с исключением по одному [18]. PASS вычисляет две оценки вероятностей для каждой биологической активности нового химического соединения: P_a — вероятность того, что соединения активно, P_i — вероятность того, что соединение неактивно. Соединение с оценками $P_a > P_i$ можно считать активным. Чем больше значения P_a и $P_a - P_i$, тем больше вероятность подтверждения активности в эксперименте. Более подробную информацию о предсказании профилей изменения экспрессии и программе PASS можно найти в наших предыдущих публикациях [15–18].

Анализ обогащения заболеваний

Мы провели анализ обогащения для каждого из 3690 лекарств, используя гены с повышенной и пониженной экспрессией, предсказанные со значениями P_a , превышающими 0,5. Порог $P_a > 0,5$ был выбран для того, чтобы получить более близкие значения чувствительности и специфичности прогноза [17]. Если бы мы выбрали высокий порог P_a , шансы обнаружить активность в эксперименте были бы довольно высоки, но найденные таким образом соединения представляли бы собой близкие структурные аналоги соединений из обучающей выборки. Это могло бы привести к тому, что было бы отобрано слишком мало лекарств в качестве

кандидатов для репозиционирования или их не было бы найдено вовсе. Если мы выберем $P_a > 0,5$ в качестве порога, то вероятность обнаружения активности в эксперименте будет ниже, но найденные соединения будут менее похожи на соединения обучающей выборки [17]. Это позволит идентифицировать большее количество лекарств — кандидатов для репозиционирования, тогда как анализ мастер-регуляторов, учитывающий экспериментально подтверждённые и предсказанные лекарственные мишени (см. ниже), позволит избежать получения большого количества ложноположительных результатов. Информация о 265 генах, связанных с БДР (см. Дополнительные материалы, таблица S1), была получена из курируемой части базы данных DisGeNET [20]. На сегодняшний день DisGeNET является крупнейшей базой данных, содержащей ассоциации между генами и заболеваниями. Мы использовали версию DisGeNET, актуальную на 26 января 2024 года и используемую в веб-приложении DIGEP-Pred. Анализ обогащения был выполнен для каждого лекарства с использованием объединённых списков генов с повышенной и пониженной экспрессией. Для этого список генов, ассоциированный с конкретным лекарством, сравнивался с 265 генами, связанными с БДР, и между ними находилось пересечение. Затем референтный список из 23335 генов человека, используемый в DIGEP-Pred, также сравнивался с 265 генами, связанными с БДР, и между ними также было найдено пересечение. Наконец, точный тест Фишера использовался для оценки значимости различий между размерами пересечений для изучаемого и референтного списков генов. Этот анализ позволил идентифицировать лекарства со списками предсказанных генов, которые были “обогащены” генами с известной связью с БДР. Для выполнения дальнейшего анализа (см. ниже) мы выбрали 1460 лекарств со значениями p менее 0,05 и более 50 предсказанными генами, для которых известна связь с БДР.

Предсказание непосредственных белков-мишеней лекарств и молекулярных механизмов действия

Информация об известных белках-мишенях человека идентифицированных 1460 лекарств была получена из баз данных DrugBank [21], DrugCentral [22] и WWAD [19]. Для некоторых лекарств и мишеней в этих базах данных была доступна информация о молекулярных механизмах действия, таких как стимулятор или ингибитор функции белка. Дополнительные белки-мишени человека были предсказаны для 1460 лекарств с использованием ССА, реализованных в веб-приложении DIGEP-Pred 2.0 [18]. Для установления ССА использовалась информация о лиганд-белковых взаимодействиях из баз данных PubChem и ChEMBL. Соединения считались активными, если их значения K_i или IC_{50} были менее 10 мкМ или если процент ингибирования был более 50%. Для каждого лиганд-белкового взаимодействия также учитывалась информация о молекулярных механизмах действия, таких как агонист или антагонист мишени, например,

“Substance-P receptor antagonist”, “Serine/threonine-protein kinase ULK1 activator” [18, 23]. В результате нами была получена обучающая выборка, содержащая 656011 соединений. Для установления ССА использовалась программа PASS. После обучения PASS полученная модель ССА позволяла осуществлять прогноз 2170 механизмов действия, соответствующих 1940 уникальным белкам человека, со средней точностью 97,9% и минимальной точностью 80%, рассчитанной при помощи скользящего контроля с исключением по одному.

Анализ мастер-регуляторов для идентификации лекарственных мишеней, ответственных за индуцированные изменения экспрессии генов

Для оценки белков-мишеней, потенциально ответственных за лекарственно-индуцированные изменения экспрессии генов и антидепрессивный эффект, был проведен анализ молекулярных сетей. В результате анализа была реконструирована сигнальная и регуляторная сеть, связывающая известные и предсказанные мишени лекарств с предсказанными генами [18]. Соответствующий анализ включает два этапа: (1) анализ обогащения транскрипционных факторов используется для выявления факторов транскрипции, потенциально ответственных за изменение экспрессии генов, и (2) “восходящий” анализ выполняется для установления связи между выявленными транскрипционными факторами и предсказанными белками-мишенями. Данные о транскрипционных факторах и генах, транскрипцию которых они регулируют, были получены из базы данных CollecTRI [24]. Эти данные были использованы для анализа обогащения, который был выполнен с использованием точного теста Фишера. Транскрипционные факторы со значениями p меньше 0,05 и ассоциированные по крайней мере с двумя генами были отобраны для “восходящего” анализа в сигнальной сети, полученной из базы данных OmniPath [25]. Для того чтобы связать известные и предсказанные лекарственные мишени с идентифицированными транскрипционными факторами, мы вычислили кратчайшие пути между ними в сигнальной сети, принимая во внимание направление ребер. Оценка, отражающая вероятность того, что действие лекарства на данную мишень ответственно за наблюдаемое изменение экспрессии генов, была рассчитана с использованием гиперболической функции [18]. Оценка представляет собой сумму обратных длин кратчайших путей от белка-мишени до транскрипционных факторов. Эта функция была выбрана потому, что изменения в клеточной сигнализации и экспрессии генов, вызванные действием лекарства на белок-мишень, уменьшаются с увеличением расстояния между этим белком и транскрипционными факторами [26, 27]. Статистическая значимость оценок определялась с использованием перестановочного теста, и для дальнейшего анализа были отобраны белки-мишени со значениями $p < 0,05$. В результате были отобраны 1047 из 1460 лекарств, для которых были найдены мишени — мастер-регуляторы.

Оценка проницаемости лекарств через гематоэнцефалический барьер

Информация о проницаемости через ГЭБ для 408 из 1047 лекарств была получена из ресурса B3DB, агрегирующего данные из 50 сторонних ресурсов, категоризованных в соответствии с их достоверностью [28]. B3DB содержит как качественные, так и количественные экспериментальные данные о проницаемости лекарств через ГЭБ. Считалось, что лекарство проникает через ГЭБ, если значение $\log BB$ было больше -1. Поскольку для многих из 1047 лекарств не было соответствующих экспериментальных данных, то для них проницаемость через ГЭБ была предсказана при помощи веб-приложений ADMETlab 3.0 [29] и pkCSM [30]. ADMETlab 3.0 позволяет рассчитать вероятность того, что соединение проникает через ГЭБ. Согласно рекомендациям авторов, соединение с вероятностью более 0,7 считается проницаемым через ГЭБ [29]. pkCSM вычисляет значения $\log BB$ для изучаемого соединения. Авторы рекомендуют считать соединение проницаемым через ГЭБ, если предсказанное значение $\log BB$ больше -1 [30]. Мы считали, что лекарство может проникать через ГЭБ, если оба веб-приложения предсказали его проницаемость. Мы выбрали для дальнейшего анализа 325 из 1047 лекарств, которые согласно экспериментальным данным и результатам прогноза, проникают через ГЭБ.

Данные о способах применения и терапевтических категориях лекарств

Информация о способах применения и терапевтических категориях 325 лекарств была получена из баз данных ATC/DDD 2024 и DrugBank. Для дальнейшего анализа мы отобрали лекарства с пероральным способом применения. Гормоны и противоопухолевые препараты были исключены из анализа из-за большого количества нежелательных эффектов. Мы также исключили из анализа препараты для лечения заболеваний нервной системы (см. Дополнительные материалы, таблица S2), такие как известные антидепрессанты, анальгетики, противоэпилептические, противопаркинсонические, седативные препараты, поскольку большинство из них изучалось на предмет наличия антидепрессивного эффекта. Кроме того, мы отобрали только те лекарства, мишени — мастер-регуляторы которых имеют установленную связь с БДР, описанную в литературе. В результате мы идентифицировали 19 лекарств, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии БДР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы применили подход DIGEP-Pred для поиска лекарств, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии БДР. Был выполнен прогноз DIGEP для 3690 зарегистрированных лекарств и отобраны те, которые были связаны с выраженными изменениями экспрессии генов, связанных с БДР. Анализ молекулярных сетей,

применённый к данным по экспериментально подтверждённым и предсказанным белкам-мишеням лекарств, позволил выявить вероятные мишени — мастер-регуляторы, которые могут быть потенциально ответственны за наблюдаемые лекарственно-индуцированные изменения экспрессии генов. Участие многих идентифицированных лекарственных мишеней в этиопатогенезе БДР подтверждается данными литературы. Мы отобрали только те лекарства, которые используются перорально, и, согласно экспериментальным данным или результатам прогноза, проникают через ГЭБ, поскольку для лечения БДР необходимо, чтобы они проявляли эффект в тканях мозга. Среди идентифицированных лекарств было 64 препарата, которые используются для лечения патологий нервной системы, включая 14 антидепрессантов (см. Дополнительные материалы, таблица S2). Эти результаты подтверждают применимость разработанного нами подхода к репозиционированию лекарств для терапии БДР. Другие лекарства для лечения патологий нервной системы включают анальгетики, противозипилептические, противопаркинсонические и седативные препараты, которые также ранее изучались в клинических испытаниях и исследованиях на животных на наличие антидепрессивного эффекта. В нашем исследовании мы сосредоточились на лекарствах, показания к применению которых не связаны с лечением патологий нервной системы. В результате мы идентифицировали 19 лекарств с различными показаниями к применению, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии БДР.

Таблица 1 содержит информацию о 19 лекарствах, включая терапевтические категории, количество генов, связанных с БДР, экспрессия которых, согласно результатам прогноза, меняется под действием лекарства, значения *p*, вычисленные в результате анализа обогащения заболеваний, и данные о белках-мишенях, выявленных в результате анализа сигнальной сети в качестве мастер-регуляторов и потенциально ответственных за изменение экспрессии генов. Большинство предсказанных взаимодействий лекарств с мишенями были подтверждены экспериментальными данными из DrugBank, DrugCentral и WWAD. Большинство взаимодействий также были связаны с информацией о молекулярном механизме действия: стимуляция или ингибирование функции белков-мишеней, например, агонист или антагонист рецептора.

Для всех белков — мастер-регуляторов, представленных в таблице 1, установлена связь с БДР. Помимо хорошо известных белков-мишеней, связанных с БДР, таких как серотониновые, адреналиновые, дофаминовые и мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, нами были выявлены менее тривиальные мишени и связанные с ними механизмы действия, например, антагонист рецептора галанина типа 3 (GALR3) [31, 32], агонист рецептора эстрогена 1, связанного с G-белком (GPER1) [33–35], ингибитор тирозин-протеинкиназы JAK3 [36, 37], активатор серин/треонин-протеинкиназы ULK1 [38, 39]. Галанин представляет собой нейропептид,

ассоциированный с ноцицепцией, когнитивными способностями, пищевым поведением, регенерацией нервов, памятью, нейроэндокринной секрецией, формированием зависимостей. Он участвует в широком спектре физиологических и патологических состояний, включая эпилепсию, хроническую тревогу, депрессию и боль. В настоящее время известно, что ингибирование рецепторов галанина 1 и 3 приводит к ослаблению симптомов депрессии. Эти рецепторы являются перспективными мишенями для новых антидепрессантов [31]. Рецептор эстрогена 1, связанный с G-белком (GPER1), представляет собой мембранный рецептор, играющий роль в процессах обучения, депрессии, гомеостаза, боли и других неврологических процессах. Имеются данные о том, что эстрогены могут усиливать терапевтический эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина через стимуляцию GPER1 гипоталамо-гипофизарной системы [33]. Известно, что киназа JAK3 участвует в этиопатогенезе БДР [36, 37]. Транскрипция гена JAK3 повышена у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми [36]. Ранее было показано, что индукция стресса у мышей вызывала ингибирование нейрогенеза и индукцию симптомов БДР. Применение ингибиторов JAK3 приводило к нормализации нейрогенеза и тревожно-депрессивного поведения [37]. Киназа ULK1 является хорошо известным регулятором аутофагии. Хронический стресс способствует развитию депрессии и ассоциируется со снижением уровня аутофагии; таким образом, активаторы ULK1 могут потенциально проявлять антидепрессивный эффект [38, 39].

Идентифицированные 19 лекарств относятся к широкому спектру терапевтических категорий, включая адренергические/дофаминергические средства (2 лекарства), противорвотные средства (2 лекарства), антигистаминные средства (5 лекарств), противокашлевые средства (2 лекарства), миорелаксанты (2 лекарства). Для многих из этих лекарств имеются экспериментально подтверждённые взаимодействия с моноаминовыми (серотониновыми, адреналиновыми, дофаминовыми) и ацетилхолиновыми рецепторами и транспортерами, которые, согласно результатам анализа сигнальной сети, являются мастер-регуляторами. Для некоторых из идентифицированных лекарств, включая тропisetрон [40–43], ципрогептадин [44], лацидипин [45], циклобензаприн [46] и дапоксетин [47], имеются полученные в исследованиях на животных и в клинике, свидетельства разной степени достоверности, относительно наличия у них антидепрессивного эффекта.

Важно отметить, что большинство из 19 лекарств воздействуют как минимум на два белка-мишени, связанные с БДР. Мы предположили, что чем на большее количество мишеней — мастер-регуляторов воздействует лекарство, тем сильнее его влияние на экспрессию генов. На рисунке 1 показана сигнальная и регуляторная сеть, описывающая механизмы потенциального терапевтического эффекта эпразинона. Эпразинон является антагонистом рецептора субстанции P, который представляет собой одну из перспективных мишеней

РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

Таблица 1. Информация о 19 лекарствах, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии большого депрессивного расстройства

Название лекарства	Терапевтическая категория	Количество генов	$-\log_{10}(p)$	Белки-мишени – мастер-регуляторы
Дроксидопа	Адренергические/дофаминергические агенты	97	1,69	ADRA1A-(A), ADRA1B-(A), ADRA1D-(A), ADRB3-(A)
Фенилэфрин	Адренергические/дофаминергические агенты	151	3,45	ADRA1A-(A), ADRA1B-(A), ADRA1D-(A)
Метенамин	Антибактериальные средства	173	3,66	JAK3-(I)*, TYK2-(I)*
Дифенидол	Противорвотные средства	170	4,01	CHRM2-(I), DRD2, DRD3, HTR2A, SIGMAR1 [#]
Трописетрон	Противорвотные средства	159	4,46	HTR1A, HTR3-(I) [#] , SLC6A4 [#]
Изоброминдион	Противоподагрические средства	125	3,71	GALR3-(I)*, GPER1-(A)*, HTR2B-(I)*
Циклизин	Антигистаминные средства	53	1,59	ADRA1D, ADRA2A, CHRM2, DRD3, HTR2A, HTR2B, HTR2C, MAOB [#] , SLC6A3 [#]
Ципрогептадин	Антигистаминные средства	89	2,08	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, CHRM2_1, DRD2, DRD3, HTR1A, HTR1D, HTR2A-(I), HTR2B-(I), HTR2C-(I), HTR6, HTR7-(I), SLC6A2 [#] , SLC6A4 [#]
Дифенгидрамин	Антигистаминные средства	51	2,02	CHRM2-(I), HTR2A, HTR2B, HTR2C, HRH4, SLC6A2 [#] , SLC6A3 [#] , SLC6A4 [#]
Дифенилпиралин	Антигистаминные средства	95	1,96	SLC6A3-(I) [#] , DRD4-(I)*
Пиметиксен	Антигистаминные средства	80	2,78	CHRM2-(I), DRD2-(I), HTR1A-(I), HTR2A-(I), HTR2B-(I), HTR2C-(I), HTR6-(I), HTR7-(I)
Гомариламин	Противокашлевые средства	97	2,22	GALR3-(I)*
Эпразинон	Противокашлевые средства	157	4,27	TACR1-(I), ULK1-(A)*
Пропранолол	Бета-блокаторы	95	2,16	ADRB3-(I), HTR1A-(I), HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR6, SIGMAR1 [#] , SLC6A4 [#]
Лацидипин	Блокаторы кальциевых каналов	81	1,86	DRD3, SLC6A2 [#]
Циклобензаприн	Миорелаксанты	203	4,85	CHRM2, HTR2A-(I), HTR2B-(I), HTR2C-(I), HTR6-(I), HTR7-(I), SLC6A2-(I) [#] , SLC6A4-(I) [#]
Придинол	Миорелаксанты	172	4,28	CHRM2
Троспий	Урологические препараты — антагонисты мускариновых рецепторов	65	1,32	CHRM2-(I)
Дапоксетин	Урологические заболевания — лечение преждевременной эякуляции	81	4,79	HTR1A, HTR1B, HTR2C, SLC6A4-(I) [#]

Примечание. “Терапевтическая категория” представляет собой основное показание к применению лекарства. “Количество генов” представляет собой количество генов, связанных с большим депрессивным расстройством, экспрессия которых, согласно результатам прогноза, меняется под действием лекарства. “ $-\log_{10}(p)$ ” – отрицательный десятичный логарифм от значения p , полученного в результате анализа обогащения заболеваний. “Белки-мишени – мастер-регуляторы” – это белки-мишени лекарств, выявленные в результате анализа сигнальной сети в качестве мастер-регуляторов и потенциально ответственные за изменение экспрессии генов. (A) и (I) означают, что лекарство является активатором или ингибитором функции белка, например, является агонистом или антагонистом рецептора. Звёздочка (*) означает, что взаимодействие лекарства с белком-мишенью было предсказано с помощью PASS, но на текущий момент не было подтверждено в эксперименте. Решётка (#) означает, что белок является известной мишенью для терапии большого депрессивного расстройства, но при этом он не был выявлен в качестве мастер-регулятора при анализе сигнальной сети.

для лечения БДР [48, 49]. Согласно прогнозу PASS Эпразинон также является активатором киназы ULK1. Обе мишени, согласно результатам анализа сигнальной сети, являются мастер-регуляторами, которые могут инициировать сигнальные каскады, приводящие к изменениям активности транскрипционных факторов. Рисунок 1 содержит информацию по 22 наиболее значимым транскрипционным факторам, выявленным с помощью анализа обогащения предсказанных

генов со значениями $p < 0,05$ (с учётом поправки Беньямини-Хохберга). В свою очередь, эпразинон, согласно прогнозу, изменяет экспрессию 157 генов, связанных с БДР (см. табл. 1), и 40 из них, связанные с транскрипционными факторами в базе данных CollecTRI, показаны на рисунке 1. Из рисунка видно, что воздействие Эпразинона на рецептор субстанции P и киназу ULK1 инициирует два разных сигнальных каскада, и многие из 22 транскрипционных

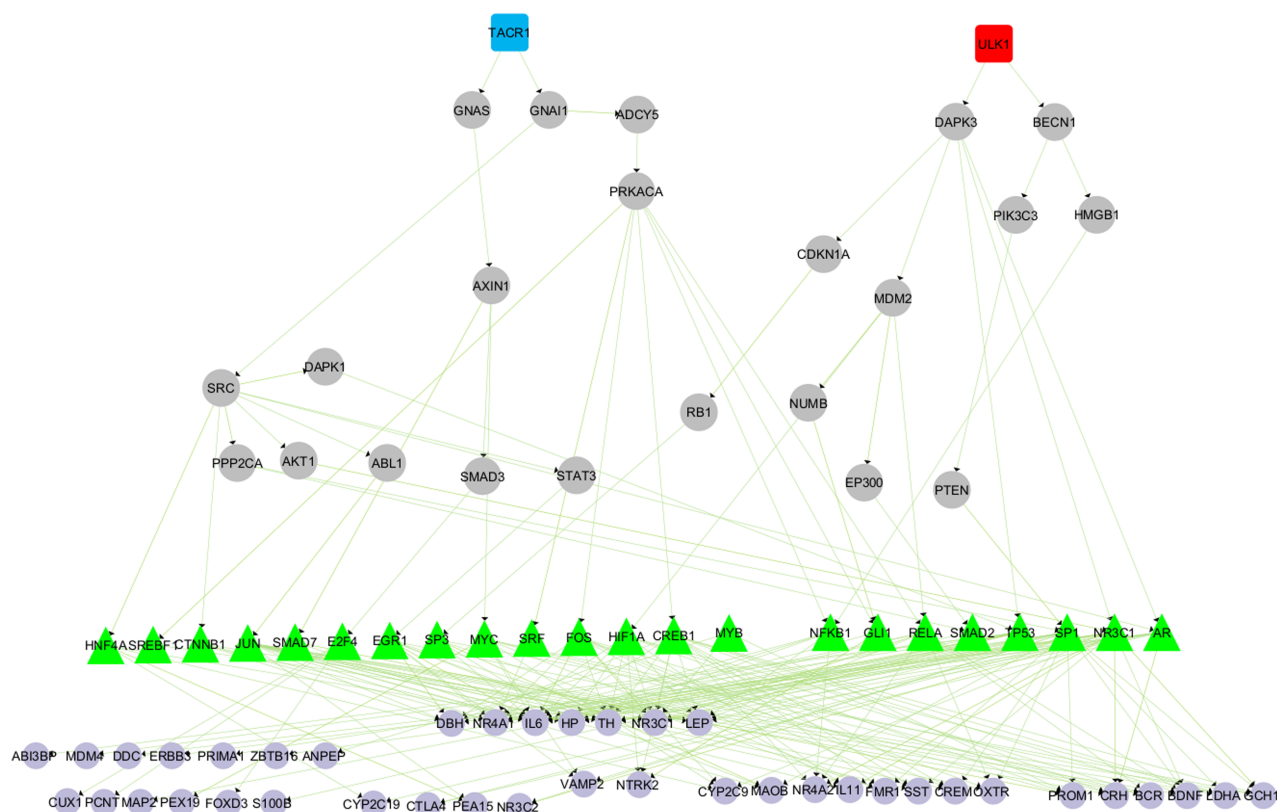


Рисунок 1. Сигнальная и регуляторная сеть, описывающая механизмы потенциального терапевтического эффекта Эпразинона при большом депрессивном расстройстве. Прямоугольники соответствуют известным (TACR1) и предсказанным (ULK1) мишеням Эпразинона. Красный (синий) цвет прямоугольника означает, что Эпразинон активирует (ингибирует) соответствующую мишень. Маленькие фиолетовые кружки соответствуют генам, экспрессия которых, согласно прогнозу, изменяется под действием Эпразинона. Зелёные треугольники соответствуют транскрипционным факторам, регулирующим экспрессию генов. Серые кружки соответствуют промежуточным белкам, которые связывают белки-мишени Эпразинона с транскрипционными факторами. Цветной вариант рисунка доступен в электронной версии статьи на сайте журнала.

факторов регулируются только одним из них. Та же относительная специфичность справедлива для регуляции экспрессии генов транскрипционными факторами. Это может означать, что значительные изменения в экспрессии генов, связанных с БДР, могут быть вызваны только при воздействии на несколько белков-мишеней, а не на одну мишень. Sadri предположил, что мишень-ориентированная разработка лекарств может оказаться неэффективной при создании новых препаратов для лечения многих заболеваний, таких как БДР. Было показано, что одобренные к применению лекарства вызывают соответствующие терапевтические эффекты путём воздействия на множественные мишени, которые не были известны на этапе их разработки [50]. Таким образом, для достижения желаемого терапевтического эффекта необходимо воздействие лекарства на несколько мишеней или применение синергических комбинаций лекарств. Эффективные лекарства должны воздействовать на сложную систему взаимодействующих белков, а не на отдельные белки-мишени. Предложенный нами подход DIGEP-Pred полностью согласуется с данным принципом сетевой фармакологии [51]. Таким образом, идентифицированные нами 19 лекарств представляя собой перспективные кандидаты для лечения БДР.

Разработанный нами подход также имеет некоторые ограничения. Поскольку он основан на моделировании ССА, соответствующие прогнозы не могут быть выполнены для лекарственных соединений, структуры которых значительно отличаются от тех, что входят в обучающие выборки. Анализ также не может быть выполнен для лекарств, которые не изменяют экспрессию генов, и лекарственных соединений, структуры которых не подходят для анализа ССА, таких как неорганические, металлоорганические и комплексные соединения, а также макромолекулы. Наконец, как и любой другой метод, основанный на ССА, предлагаемый подход не позволяет различать соединения с похожей структурой, но имеющие разные свойства, включая профили изменения генной экспрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы продемонстрировали возможность использования подхода DIGEP-Pred для репозиционирования лекарств на примере большого депрессивного расстройства. Было идентифицировано 19 лекарств, включая адренергические/дофаминергические соединения,

противорвотные, антигистаминные, противокашлевые средства и миорелаксанты, которые потенциально могут быть репозиционированы для терапии депрессии. Для многих из найденных лекарств известны или предсказаны взаимодействия с белками-мишенями, связь которых с БДР хорошо изучена, включая моноаминовые (серотонин, адреналин, дофамин) и ацетилхолиновые рецепторы и транспортеры, а также с менее тривиальными мишенями, включая рецептор галанина типа 3 (GALR3), эстрогеновый рецептор 1, связанный с G-белком (GPER1), тирозин-протеинкиназу JAK3, серин/треонин-протеинкиназу ULK1. Большинство из 19 лекарств воздействуют на два и более белка-мишени, что может приводить к выраженным изменениям экспрессии генов, участвующих в этиопатогенезе большого депрессивного расстройства, и, в свою очередь, вызывать выраженный терапевтический эффект. Таким образом, идентифицированные в результате исследования 19 лекарств могут являться перспективными кандидатами для лечения большого депрессивного расстройства.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (Проект № 24-25-00453).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные материалы доступны в электронной версии статьи на сайте журнала (pbmc.ibmc.msk.ru).

ЛИТЕРАТУРА

- WHO website. Retrieved October 9, 2024, from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Malhi G.S., Mann J.J. (2018) Depression. *Lancet*, **392**(10161), 2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2
- Caldirolì A., Capuzzi E., Tagliabue I., Capellazzi M., Marcatili M., Mucci F., Colmegna F., Clerici M., Buoli M., Dakanalis A. (2021) Augmentative pharmacological strategies in treatment-resistant major depression: A comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(23), 13070. DOI: 10.3390/ijms222313070
- di Masi J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. (2016) Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.*, **47**, 20–33. DOI: 10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
- Nosengo N. (2016) Can you teach old drugs new tricks? *Nature*, **534**(7607), 314–316. DOI: 10.1038/534314a
- Mullard A. (2012) Drug repurposing programmes get lift off. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **11**(7), 505–506. DOI: 10.1038/nrd3776
- Mullard A. (2014) Bank tests drug development waters. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **13**(9), 643–644. DOI: 10.1038/nrd4412
- Roessler H.I., Knoers N.V.A.M., van Haelst M.M., van Haaften G. (2021) Drug repurposing for rare diseases. *Trends Pharmacol. Sci.*, **42**(4), 255–267. DOI: 10.1016/j.tips.2021.01.003
- Bortolasci C.C., Jaehne E.J., Hernández D., Spolding B., Connor T., Panizzutti B., Dean O.M., Crowley T.M., Yung A.R., Gray L., Kim J.H., van den Buuse M., Berk M., Walder K. (2023) Metergoline shares properties with atypical antipsychotic drugs identified by gene expression signature screen. *Neurotox. Res.*, **41**(6), 502–513. DOI: 10.1007/s12640-023-00673-0
- Lamb J., Crawford E.D., Peck D., Modell J.W., Blat I.C., Wrobel M.J., Lerner J., Brunet J.P., Subramanian A., Ross K.N., Reich M., Hieronymus H., Wei G., Armstrong S.A., Haggarty S.J., Clemons P.A., Wei R., Carr S.A., Lander E.S., Golub T.R. (2006) The Connectivity Map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science*, **313**(5795), 1929–1935. DOI: 10.1126/science.1132939
- Musa A., Ghorai L.S., Zhang S.D., Glazko G., Yli-Harja O., Dehmer M., Haibe-Kains B., Emmert-Streib F. (2018) A review of connectivity map and computational approaches in pharmacogenomics. *Brief. Bioinform.*, **19**(3), 506–523. DOI: 10.1093/bib/bbw112
- Shoaib M., Giacomuzzi E., Pain O., Fabbri C., Magri C., Minelli A., Lewis C.M., Gennarelli M. (2021) Investigating an *in silico* approach for prioritizing antidepressant drug prescription based on drug-induced expression profiles and predicted gene expression. *Pharmacogenomics J.*, **21**(1), 85–93. DOI: 10.1038/s41397-020-00186-5
- Lagunin A., Ivanov S., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V. (2013) DIGEP-Pred: Web service for *in silico* prediction of drug-induced gene expression profiles based on structural formula. *Bioinformatics*, **29**(16), 2062–2063. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt322
- Davis A.P., Wiegers T.C., Johnson R.J., Sciaky D., Wiegers J., Mattingly C.J. (2023) Comparative Toxicogenomics Database (CTD): Update 2023. *Nucleic Acids Res.*, **51**(D1), D1257–D1262. DOI: 10.1093/nar/gkac833
- Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. (2014) Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the Pass Online web resource. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **50**(3), 444–457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1
- Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. (2000) PASS: Prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*, **16**(8), 747–748. DOI: 10.1093/bioinformatics/16.8.747
- Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глоризова Т.А., Лагунин А.А., Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Столбов Л.А., Дмитриев А.В., Тарасова О.А., Иванов С.М., Погodin П.В. (2019) Компьютерный прогноз спектров биологической активности органических соединений: возможности и ограничения. *Известия Академии наук. Серия химическая*, **12**, 2143–2154. DOI: 10.1066-5285/19/6812-1 [Poroikov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Stolbov L.A., Dmitriev A.V., Tarasova O.A., Ivanov S.M., Pogodin P.V. (2019) Computer-aided prediction of biological activity spectra

- for organic compounds: the possibilities and limitations. *Russ. Chem. Bull.*, **68**, 2143–2154.] DOI: 10.1007/s11172-019-2683-0
18. Ivanov S.M., Rudik A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2024) DIGEP-Pred 2.0: A web application for predicting drug-induced cell signaling and gene expression changes. *Mol. Inform.*, e202400032. DOI: 10.1002/minf.202400032
 19. Savosina P., Druzhilovskiy D., Filimonov D., Poroikov V. (2024) WWAD: The most comprehensive small molecule World Wide Approved Drug database of therapeutics. *Front. Pharmacol.*, **15**, 1473279. DOI: 10.3389/fphar.2024.1473279
 20. Piñero J., Ramírez-Angueta J.M., Saúch-Pitarch J., Ronzano F., Centeno E., Sanz F., Furlong L.I. (2020) The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. *Nucleic Acids Res.*, **48**(D1), D845–D855. DOI: 10.1093/nar/gkz1021
 21. Knox C., Wilson M., Klinger C.M., Franklin M., Oler E., Wilson A., Pon A., Cox J., Chin N.E.L., Strawbridge S.A., Garcia-Patino M., Kruger R., Sivakumaran A., Sanford S., Doshi R., Khetarpal N., Fatokun O., Doucet D., Zubkowski A., Rayat D.Y., Jackson H., Harford K., Anjum A., Zakir M., Wang F., Tian S., Lee B., Liigand J., Peters H., Wang R.Q.R., Nguyen T., So D., Sharp M., da Silva R., Gabriel C., Scantlebury J., Jasinski M., Ackerman D., Jewison T., Sajed T., Gautam V., Wishart D.S. (2024) DrugBank 6.0: The DrugBank knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Res.*, **52**(D1), D1265–D1275. DOI: 10.1093/nar/gkad976
 22. Avram S., Wilson T.B., Curpan R., Halip L., Borota A., Bora A., Bologa C.G., Holmes J., Knockel J., Yang J.J., Oprea T.I. (2023) DrugCentral 2023 extends human clinical data and integrates veterinary drugs. *Nucleic Acids Res.*, **51**(D1), D1276–D1287. DOI: 10.1093/nar/gkac1085
 23. Lagunin A.A., Rudik A.V., Pogodin P.V., Savosina P.I., Tarasova O.A., Dmitriev A.V., Ivanov S.M., Biziukova N.Y., Druzhilovskiy D.S., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2023) CLC-Pred 2.0: A freely available web application for *in silico* prediction of human cell line cytotoxicity and molecular mechanisms of action for druglike compounds. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(2), 1689. DOI: 10.3390/ijms24021689
 24. Müller-Dott S., Tsirovouli E., Vazquez M., Ramirez Flores R.O., Badia-i-Mompel P., Fallegger R., Türei D., Lægreid A., Saez-Rodriguez J. (2023) Expanding the coverage of regulons from high-confidence prior knowledge for accurate estimation of transcription factor activities. *Nucleic Acids Res.*, **51**(20), 10934–10949. DOI: 10.1093/nar/gkad841
 25. Türei D., Korcsmáros T., Saez-Rodriguez J. (2016) OmniPath: guidelines and gateway for literature-curated signaling pathway resources. *Nat. Methods*, **13**(12), 966–967. DOI: 10.1038/nmeth.4077
 26. Lee T., Yoon Y. (2018) Drug repositioning using drug-disease vectors based on an integrated network. *BMC Bioinformatics*, **19**(1), 446. DOI: 10.1186/s12859-018-2490-x
 27. Yu H., Choo S., Park J., Jung J., Kang Y., Lee D. (2016) Prediction of drugs having opposite effects on disease genes in a directed network. *BMC Syst. Biol.*, **10**(Suppl 1), 2. DOI: 10.1186/s12918-015-0243-2
 28. Meng F., Xi Y., Huang J., Ayers P.W. (2021) A curated diverse molecular database of blood-brain barrier permeability with chemical descriptors. *Sci. Data*, **8**(1), 289. DOI: 10.1038/s41597-021-01069-5
 29. Fu L., Shi S., Yi J., Wang N., He Y., Wu Z., Peng J., Deng Y., Wang W., Wu C., Lyu A., Zeng X., Zhao W., Hou T., Cao D. (2024) ADMETlab 3.0: An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. *Nucleic Acids Res.*, **52**(W1), W422–W431. DOI: 10.1093/nar/gkac236
 30. Pires D.E., Blundell T.L., Ascher D.B. (2015) pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J. Med. Chem.*, **58**(9), 4066–4072. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104
 31. Demsie D.G., Altaye B.M., Weldekidan E., Gebremedhin H., Alema N.M., Tefera M.M., Bantie A.T. (2020) Galanin receptors as drug target for novel antidepressants: Review. *Biologics*, **14**, 37–45. DOI: 10.2147/BTT.S240715
 32. Freimann K., Kurrikoff K., Langel Ü. (2015) Galanin receptors as a potential target for neurological disease. *Expert Opin. Ther. Targets*, **19**(12), 1665–1676. DOI: 10.1517/14728222.2015.1072513
 33. Lu C.L., Herndon C. (2017) New roles for neuronal estrogen receptors. *Neurogastroenterol. Motil.*, **29**(7), e13121. DOI: 10.1111/nmo.13121
 34. Tumba M., Kythreotis A., Panayiotou K., Skordis N. (2024) Estrogen receptor signaling and targets: Bones, breasts and brain (review). *Mol. Med. Rep.*, **30**(2), 144. DOI: 10.3892/mmr.2024.13268
 35. Zhang Y., Tan X., Tang C. (2024) Estrogen-immunoneuromodulation disorders in menopausal depression. *J. Neuroinflammation*, **21**(1), 159. DOI: 10.1186/s12974-024-03152-1
 36. Galecka M., Szemraj J., Su K.P., Halaris A., Maes M., Skiba A., Galecki P., Bliźniewska-Kowalska K. (2022) Is the JAK-STAT signaling pathway involved in the pathogenesis of depression? *J. Clin. Med.*, **11**(7), 2056. DOI: 10.3390/jcm11072056
 37. Gulbins A., Grassme H., Hoehn R., Kohnen M., Edwards M.J., Kornhuber J., Gulbins E. (2016) Role of janus-kinases in major depressive disorder. *Neurosignals*, **24**(1), 71–80. DOI: 10.1159/000442613
 38. Huang X., Wu H., Jiang R., Sun G., Shen J., Ma M., Ma C., Zhang S., Huang Z., Wu Q., Chen G., Tao W. (2018) The antidepressant effects of α -tocopherol are related to activation of autophagy via the AMPK/mTOR pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, **833**, 1–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.05.020
 39. Zhang X., Bu H., Jiang Y., Sun G., Jiang R., Huang X., Duan H., Huang Z., Wu Q. (2019) The antidepressant effects of apigenin are associated with the promotion of autophagy via the mTOR/AMPK/ULK1 pathway. *Mol. Med. Rep.*, **20**(3), 2867–2874. DOI: 10.3892/mmr.2019.10491
 40. Garay R.P., Bourin M., de Paillette E., Samalin L., Hameg A., Llorca P.M. (2016) Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin. Investig. Drugs*, **25**(2), 159–170. DOI: 10.1517/13543784.2016.1121995
 41. Haus U., Varga B., Stratz T., Späth M., Müller W. (2000) Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: Influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand. J. Rheumatol.*, **29**(sup113), 55–58. DOI: 10.1080/030097400446652
 42. Lecrubier Y., Puech A.J., Azcona A., Bailey P.E., Lataste X. (1993) A randomized double-blind placebo-controlled study of tropisetron in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berlin)*, **112**(1), 129–133. DOI: 10.1007/BF02247373
 43. Lin J., Liu W., Guan J., Cui J., Shi R., Wang L., Chen D., Liu Y. (2023) Latest updates on the serotonergic system in depression and anxiety. *Front. Synaptic Neurosci.*, **15**, 1124112. DOI: 10.3389/fnsyn.2023.1124112

44. Greenway S.E., Pack A.T., Greenway F.L. (1995) Treatment of depression with cyproheptadine. *Pharmacotherapy*, **15**(3), 357–360. DOI: 10.1002/j.1875-9114.1995.tb04374.x
45. Khurana K., Bansal N. (2019) Lacidipine attenuates reserpine-induced depression-like behavior and oxido-nitrosative stress in mice. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, **392**(10), 1265–1275. DOI: 10.1007/s00210-019-01667-6
46. Khan I., Kahwaji C.I. (2023) Cyclobenzaprine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
47. Ratajczak P., Kus K., Zielińska-Przyjemska M., Skórczewska B., Zaprutko T., Kopciuch D., Paczkowska A., Nowakowska E. (2020) Antistress and antidepressant properties of dapoxetine and vortioxetine. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsaw)*, **80**(3), 217–224. DOI: 10.21307/ane-2020-020
48. Garcia-Recio S., Gascón P. (2015) Biological and pharmacological aspects of the NK1-receptor. *Biomed. Res. Int.*, **2015**, 495704. DOI: 10.1155/2015/495704
49. Muñoz M., Coveñas R. (2014) Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino Acids*, **46**(7), 1727–1750. DOI: 10.1007/s00726-014-1736-9
50. Sadri A. (2023) Is target-based drug discovery efficient? Discovery and “off-target” mechanisms of all drugs. *J. Med. Chem.*, **66**(18), 12651–12677. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01737
51. Hopkins A.L. (2008) Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. *Nat. Chem. Biol.*, **4**(11), 682–690. DOI: 10.1038/nchembio.118

Поступила в редакцию: 23. 10. 2024.
После доработки: 18. 11. 2024.
Принята к печати: 19. 11. 2024.

REPOSITIONING OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER BASED ON PREDICTION OF DRUG-INDUCED GENE EXPRESSION CHANGES

S.M. Ivanov^{1,2*}, A.A. Lagunin^{1,2}, V.V. Poroikov¹

¹Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: smivanov7@gmail.com
²Pirogov Russian National Research Medical University,
1, bldg. 6, Ostrovityanova str., Moscow, 117513 Russia

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common diseases affecting millions of people worldwide. The use of existing antidepressants in many cases does not allow achieving stable remission, probably due to insufficient understanding of pathological mechanisms. This indicates the need for the development of more effective drugs based on in-depth understanding of MDD's pathophysiology. Since the high costs and long duration of the development of new drugs, the drug repositions may be the promising alternative. In this study we have applied the recently developed DIGEP-Pred approach to identify drugs that induce changes in expression of genes associated with the etiopathogenesis of MDD, followed by identification of their potential MDD-related targets and molecular mechanisms of the antidepressive effects. The applied approach included the following steps. First, using structure-activity relationships (SARs) we predicted drug-induced gene expression changes for 3690 worldwide approved drugs. Disease enrichment analysis applied to the predicted genes allowed to identify drugs that significantly altered expression of known MDD-related genes. Second, potential drug targets, which are probable master regulators responsible for drug-induced gene expression changes, have been identified through the SAR-based prediction and network analysis. Only those drugs whose potential targets were clearly associated with MDD according to the published data, were selected for further analysis. Third, since potential new antidepressants must distribute into brain tissues, drugs with an oral route of administration were selected and their blood-brain barrier permeability was estimated using available experimental data and *in silico* predictions. As a result, we identified 19 drugs, which can be potentially repurposed for the MDD treatment. These drugs belong to various therapeutic categories, including adrenergic/dopaminergic agents, antiemetics, antihistamines, antitussives, and muscle relaxants. Many of these drugs have experimentally confirmed or predicted interactions with well-known MDD-related protein targets such as monoamine (serotonin, adrenaline, dopamine) and acetylcholine receptors and transporters as well as with less trivial targets including galanin receptor type 3 (GALR3), G-protein coupled estrogen receptor 1 (GPER1), tyrosine-protein kinase JAK3, serine/threonine-protein kinase ULK1. Importantly, that the most of 19 drugs act on two or more MDD-related targets, which may produce the stronger action on gene expression changes and achieve a potent therapeutic effect. Thus, the revealed 19 drugs may represent the promising candidates for the treatment of MDD.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: drug repositioning; major depressive disorder; drug-induced gene expression; master regulators; signaling network; structure-activity relationships

Funding. This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant Number 24-25-00453).

Received: 23.10.2024; revised: 18.11.2024; accepted: 19.11.2024.