

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ *IN VITRO* ФАРМАКОЛОГИИ ПРОТОТИПОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВ: БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗА 2020–2021 ГГ.

П. В. Ершов , А. С. Макарова

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Выявление новых низкомолекулярных соединений, обладающих противоопухолевой активностью, является первым важным шагом на пути создания кандидатных лекарств и популярным направлением в *in vitro* фармакологии. Целью исследования было оценить ключевые тенденции и ранжировать научные приоритеты в области дизайна противоопухолевых лекарств с применением библиометрического анализа. Протокол предполагал использование панели библиографических баз данных (PubMed, Scopus, Cortellis) и аналитических ресурсов PubChem, FACTA+, ClustVis, Reaxys, PathwayStudio и VOSviewer для исследования выборки из 1657 публикаций за 2020–2021 гг. В работе также систематизирован материал по 70 новым перспективным производным на основе базовых химических структур, нацеленных на ингибирование отдельных про-опухолевых белковых молекул и сигнальных каскадов. Установлено, что серин-треониновые протеинкиназы, рецепторные тирозинкиназы, ДНК-топоизомеразы и тубулины, а также сигнальные пути PI3K, mTOR, AKT1, STAT3, HIF-1a и p53 составляют до 60% в общей структуре клеточных мишеней для дизайна противоопухолевых лекарств. Отмечен рост научного интереса к инновационным ингибиторам опухоли-ассоциированных белковых комплексов, факторов транскрипции и метаболических ферментов. Соединения из класса гетероциклов, гликозидов, хинонов и терпенов в 71% работ служат базовыми структурами для дизайна противоопухолевых производных. Лидирующие позиции по цитированию занимают вышедшие в 2019 г. публикации, в которых рассмотрены такие соединения, как лапахон, лутеолин, кверцетин, монастол и кризоспленол D, в контексте дизайна новых прототипов лекарств. Системный библиометрический подход с использованием панели аналитических ресурсов позволяет оценить тенденции в области разработки и дизайна противоопухолевых лекарств и выявить приоритеты научного интереса, органично дополняя классические обзорные работы в периодических изданиях.

Ключевые слова: рак, лекарства, фармакология, библиометрический анализ, публикационная активность, белковые мишени

Вклад авторов: П. В. Ершов — поиск литературы, написание и оформление текста статьи, концептуализация статьи; А. С. Макарова — поиск литературы, редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Павел Викторович Ершов
ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, г. Москва, 119121; pavel79@inbox.ru

Статья получена: 21.07.2021 **Статья принята к печати:** 18.08.2021 **Опубликована онлайн:** 27.09.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.033

CURRENT TRENDS IN ANTICANCER DRUG PROTOTYPE *IN VITRO* PHARMACOLOGY: BIBLIOMETRIC ANALYSIS 2019–2021

Ershov PV , Makarova AS

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Identification of novel low molecular weight compounds with antitumor activity is the first important step towards the development of candidate drugs and a popular trend in *in vitro* pharmacology. The aim of the study was to assess the key trends and rank the scientific priorities in anticancer drug design using bibliometric analysis. The protocol involved using the panel of bibliographic databases (PubMed, Scopus, Cortellis) and analytical web-based tools PubChem, FACTA+, ClustVis, Reaxys, PathwayStudio and VOSviewer software to review a sample of 1657 papers issued 2020–2021. The work was also focused on 70 new promising basic structures and derivatives targeted at inhibiting both individual pro-tumor proteins and signaling cascades. It was found that serine-threonine protein kinases, receptor tyrosine kinases, DNA topoisomerases and tubulins as well as signaling pathways PI3K, mTOR, AKT1, STAT3, HIF-1a, and p53 account for up to 60% of the total structure of cellular targets for the design of anticancer drugs. The increasing scientific interest in innovative inhibitors of tumor-associated protein complexes, transcription factors and metabolic enzymes has been found. The compounds, which belong to heterocycles, glycosides, quinones and terpenes, were mentioned in 71% of papers as the basic structures for antitumor derivatives design. Papers, published in 2019, in which the compounds, such as lapachone, luteolin, quercetin, monastrol, and crisosplenol D are studied in the context of the design of new drug prototypes, have the highest citation rate. The systematic bibliometric approach involving the use of a panel of analytical resources makes it possible to assess R&D trends and scientific priorities in anticancer drug design, thus organically complementing the classic reviews in periodicals.

Keywords: cancer, drugs, pharmacology, bibliometric analysis, publication activity, protein target

Author contribution: Ershov PV — literature search, manuscript writing and formatting, conceptualization of the paper; Makarova AS — literature search, manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Pavel V. Ershov
Pogodinskaya, 10, korp 1, Moscow, 119121; pavel79@inbox.ru

Received: 21.07.2021 **Accepted:** 18.08.2021 **Published online:** 27.09.2021

DOI: 10.47183/mes.2021.033

Прогресс в фармакотерапии социально значимых заболеваний, в том числе злокачественных новообразований (ЗНО), органично связан с успехом идентификации и разработки (R&D) новых прототипов противоопухолевых лекарств. Эти исследования сосредоточены на селекции лидерных фармакологически активных малых молекул с наибольшим противоопухолевым действием и максимальным соответствием физико-химических параметров каноническим лекарствовподобным (drug-like) структурам [1]. Один из научно обоснованных подходов к поиску лекарств состоит в направленном дизайне молекул, которые обладают заданными свойствами

и воздействуют на известные клинически значимые белковые мишени [2–4]. Определение молекулярных механизмов действия прототипов противоопухолевых лекарств, как и картирование всего возможного спектра специфических или неспецифических белковых мишеней, на которые они потенциально могут воздействовать, необходимо для оптимизации дизайна высокоселективных препаратов с минимальным побочным действием.

Разработка усовершенствованных противоопухолевых лекарств обусловлена свойствами самих опухолей: меж- и внутриопухолевой гетерогенностью, а также многообразием механизмов развития резистентности [5].

С другой стороны, для многих терапевтических подходов необходимо добиться улучшения показателей «польза–вред», поскольку многие существующие препараты могут вызывать тяжелые побочные эффекты [6].

Ежегодное число публикаций, посвященных идентификации новых малых молекул пептидной и непептидной природы с новым спектром противоопухолевой активности, репозиционированию известных лекарств и выявлению новых назначений среди существующих противоопухолевых препаратов, составляет около 2700–3400 (за пятилетний период по данным ресурса PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) на 20 мая 2021 г.). Следует отметить, что тематические обзорные статьи главным образом направлены либо на систематизацию данных по прототипам противоопухолевых лекарств, принадлежащих к определенной группе согласно химической классификации, или к производным веществ на основе какой-либо одной базовой химической структуры, либо сфокусированы на рассмотрении узкого спектра биологически активных веществ в контексте одной молекулярной мишени. Политематические обзорные работы являются одним из основных результатов анализа периодической научной информации для описания существующих трендов. Так, работы [7, 8] охватывают актуальные молекулярные мишени для противоопухолевых лекарств, оценку биологических эффектов и концепций дизайна, который в последние годы неразрывно связан с компьютерным моделированием лекарств (QSAR и другие программы) [9]. Вместе с тем, поиск актуальных тенденций разработок прототипов лекарств и трактовка медико-биологических эффектов разных веществ, обладающих противоопухолевой активностью, приводят к необходимости анализа массива данных большой выборки литературных источников, что без применения специализированных алгоритмов и ресурсов автоматизированных методов извлечения информации (т. н. text mining) требует больших временных затрат. При этом использование адаптированных алгоритмов библиометрического анализа для составления актуального «аналитического портрета», включающего в себя более разнородный репертуар результатов исследований в области идентификации прототипов лекарств и их молекулярных мишеней, уже показало свою эффективность в выявлении современных трендов в молекулярной онкологии и фармакологии [10–13].

По этой причине в рамках настоящего исследования были проведены актуализация и выявление приоритетных ветвей в дизайне и разработке новых прототипов лекарств с противоопухолевым действием с помощью панели инструментов библиометрического анализа. Целью исследования было оценить ключевые тенденции и ранжировать научные приоритеты в области дизайна противоопухолевых лекарств с применением библиометрического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ресурс PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) использовали для поиска журнальных публикаций (глубина поиска 20.05.2020–19.05.2021) по ключевым словам: «antitumor and anticancer activity». Критерии включения: максимальное соответствие «наибольшему совпадению» (best match) и тип публикации «оригинальная экспериментальная работа», описывающая новые научные данные в области идентификации прототипов противоопухолевых лекарств. Критерии исключения

составляли следующие типы публикаций: «Books and Documents», «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Randomized Controlled Trial», «Review», и «Systematic Review». Всего было найдено 1902 документов, из которых впоследствии были исключены 240 обзоров (Review) и пять клинических исследований (Clinical trials). Из оставшихся 1657 экспериментальных работ, после анализа содержания их рефератов, в целевую выборку были отобраны 402 публикации.

Программа свободного доступа VOSviewer [14] была использована для анализа ко-встречаемости (от англ. co-occurrence) ключевых слов в файлах с библиографическими данными публикаций целевой выборки, выгруженных с ресурса PubMed (формат файлов nbib) и для анализа частоты встречаемости ключевых слов (группы MeSH термины и авторских терминов) в рефератах публикаций.

Извлеченные из рефератов (abstract) публикаций и перечня ключевых слов названия соединений непептидной природы с охарактеризованным спектром противоопухолевой активности анализировали на предмет принадлежности к классификационным группам MeSH (Classification/Ontologie/MeSH-Tree, ресурс PubChem Национальной Медицинской Библиотеки США (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)).

Анализ трендов публикационной активности за пятилетний период (2016–2020 г.) выполняли при помощи аналитического ресурса Scopus (Elsevier; Нидерланды). В качестве поисковых запросов использовался следующий ключ: «название соединения and tumor», например, «magnolol and tumor». Научный интерес к публикациям, вышедшим в 2019 г., оценивали по общему числу цитирующих их публикаций, вышедших до 19 мая 2021 г., с поправкой на самоцитирование всех соавторов публикации. Еще одним параметром оценки было среднее число цитирований на одну публикацию, вышедшую в 2019 г.

Ассоциации между белковыми мишенями организма, вовлеченностью их в канцерогенез и прототипами лекарств определяли при помощи онлайн-ресурсов Pathway studio и Reaxys (Elsevier; Нидерланды). Они позволяют извлекать информацию о взаимосвязях между биологическими, медицинскими и молекулярными сущностями из двух десятков миллионов рефератов и нескольких миллионов полнотекстовых публикаций, используя программу Medscan, выполнять поиск и предсказание мишеней для лекарств, а также конструировать и анализировать сигнальные пути из внутренней курируемой базы данных. Для создания карты взаимодействий в Pathway studio был проведен поиск связей конкретных молекулярных мишеней с ключевыми биологическими процессами «malignant transformation» и «cancer progression».

Онлайн-ресурс FACTA+ (<http://www.nactem.ac.uk/facta/>) v.0.9 (29/06/2019) использовали для поиска биологических ассоциаций по полнотекстовым документам базы MEDLINE.

Онлайн-ресурс Cortellis (Clarivate Analytics; Великобритания) был использован для патентного поиска.

Анализ главных компонент (principal component analysis, PCA) по методу *k*-средних (*k*-means clustering) и построение тепловой карты (heat map) выполняли с использованием ресурса ClustVis [15]. Для PCA использовали метод разложения по сингулярным числам с импутацией (Singular Values Decomposition with imputation), который позволяет сгенерировать и визуализировать геометрическую структуру массива числовых данных, при этом восстанавливая недостающие значения (импутация).

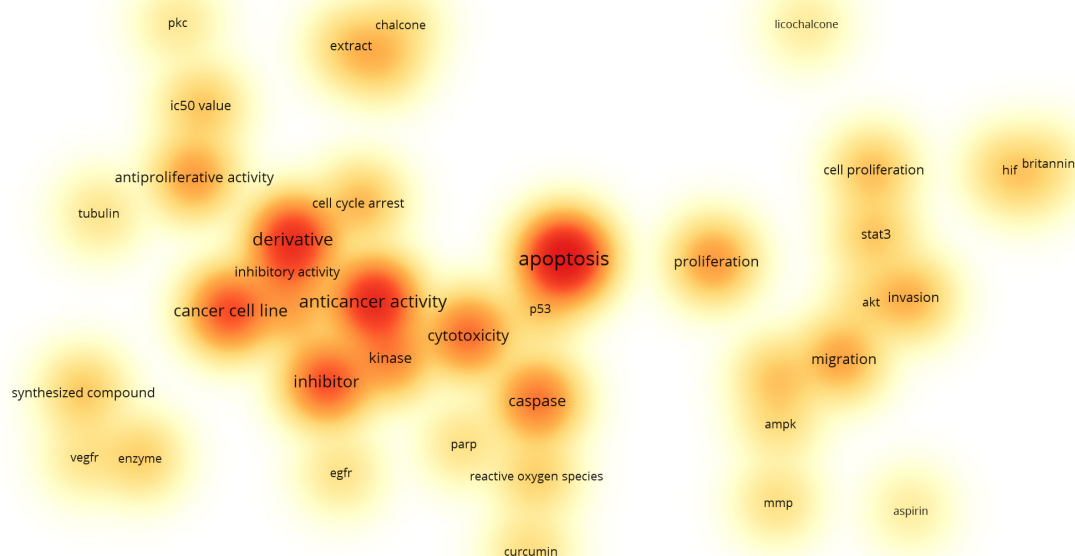


Рис. 1. Тепловая карта частоты встречаемости ключевых слов (MeSH термины и авторские термины) при анализе текстов синопсисов (abstract) публикаций. MeSH — медицинские предметные рубрики (Medical Subject Headings)

Опции пре-процессинга данных: трансформация данных — «no transformation»; масштабирование ряда — «no scaling». Опции тепловой карты: кластерное расстояние для рядов и столбцов — корреляция по Пирсону или «correlation»; метод кластеризации для рядов и столбцов — «average».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ текстов рефератов в целевой выборке из 402 публикаций позволил выявить распределение частоты встречаемости терминов, которые имели отношение к

идентификации прототипов противоопухолевых лекарств и были упомянуты в текстовом массиве более 10 раз (рис. 1). На рисунке представлены акценты в изучении фармакологического таргетирования сигнальных путей с участием RAC серин/треонин киназы — (AKT1), активатора транскрипции 3 (STAT3), индуцируемого гипоксией фактора 1- α (HIF-1 α) и p53. Также можно выделить непосредственные белковые мишени, ассоциированные с канцерогенозом: протеинкиназы (PKC и AMPK), тубулин, металлопротеиназы (MMP), поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы 1 (PARP1), рецептор эпидермального фактора

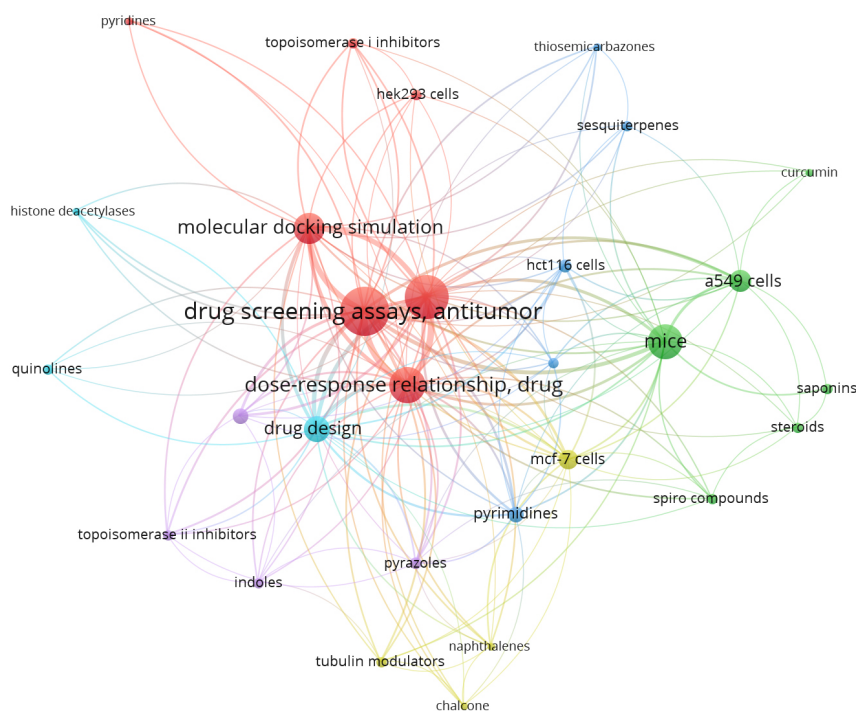


Рис. 2. Распределение ко-встречаемости ключевых слов (MeSH термины и авторские термины) при анализе массива библиографических данных для выборки публикаций. MeSH — медицинские предметные рубрики (Medical Subject Headings)



Рис. 3. Количественное распределение групп органических соединений неперпидной природы, которые позиционируются в качестве новых прототипов противоопухолевых лекарств

роста (EGFR), рецептор фактора роста эндотелия (VEGFR). Помимо того, таргетирование каспаз с целью активации апоптотической программы в опухолевых клетках является еще одним важным направлением исследований.

Визуальное представление результатов ко-встречаемости ключевых слов, которые были упомянуты более чем в трех публикациях, приведено на рис. 2. На нем представлены пять кластеров с семантическими связями между ключевыми словами. Так, выраженная ко-встречаемость

имела место в следующих парах: гистондеацетилаза – хинолины; ингибиторы топоизомеразы – индолы (или пиразолы, или пиримидины); модуляторы тубулина – халконы (или нафталены). Итак, анализ текстов синопсисов публикаций и ко-встречаемости ключевых слов (рис. 1 и 2) позволил выявить наличие исследований по дизайну производных с противоопухолевой активностью на основе халкона и ликохалкона (флавоноидов с незамкнутым пирановым кольцом), нафталена, сапонины,

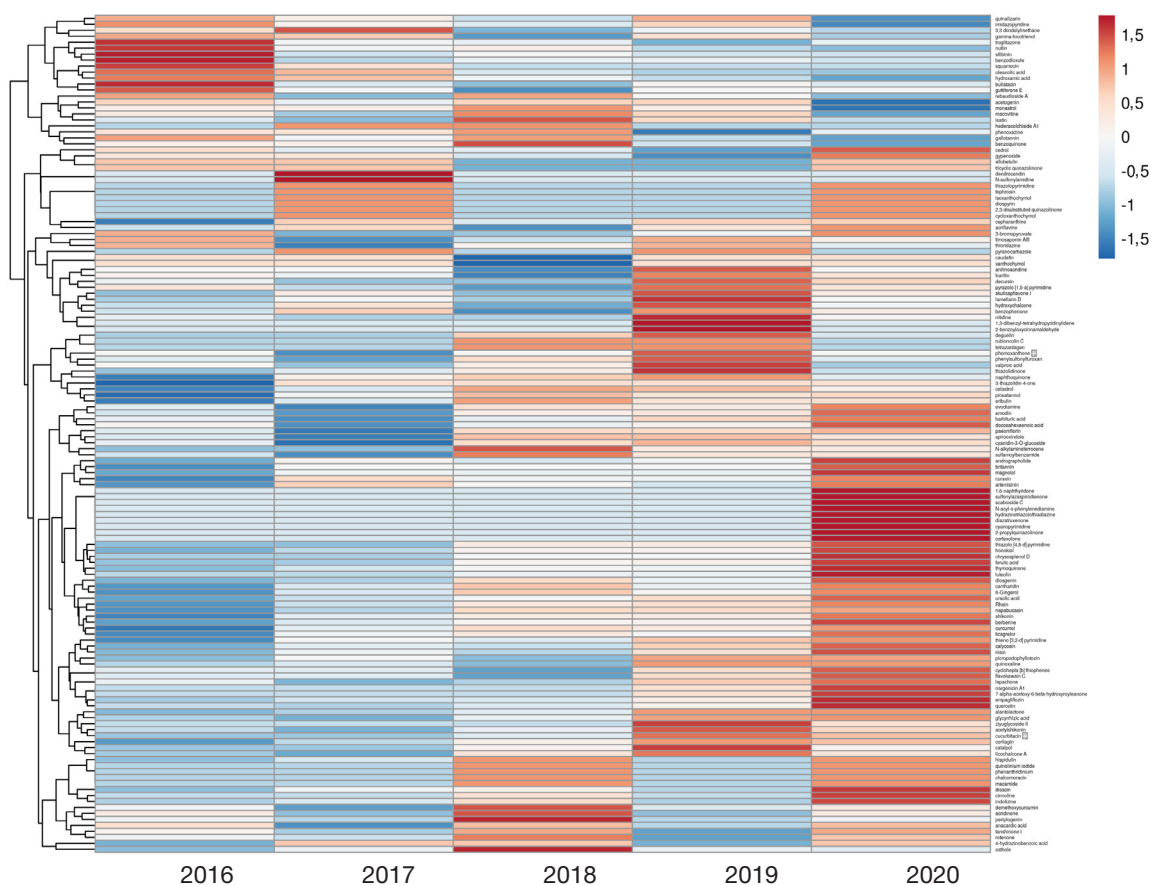


Рис. 4. Тепловая карта динамики публикационной активности за 2016–2020 гг. по тематике идентификации новых прототипов лекарств с противоопухолевой активностью. Обозначения: шкала в легенде — кластерное расстояние; снижение и увеличение числа публикаций по годам выделено красным и синим цветом соответственно

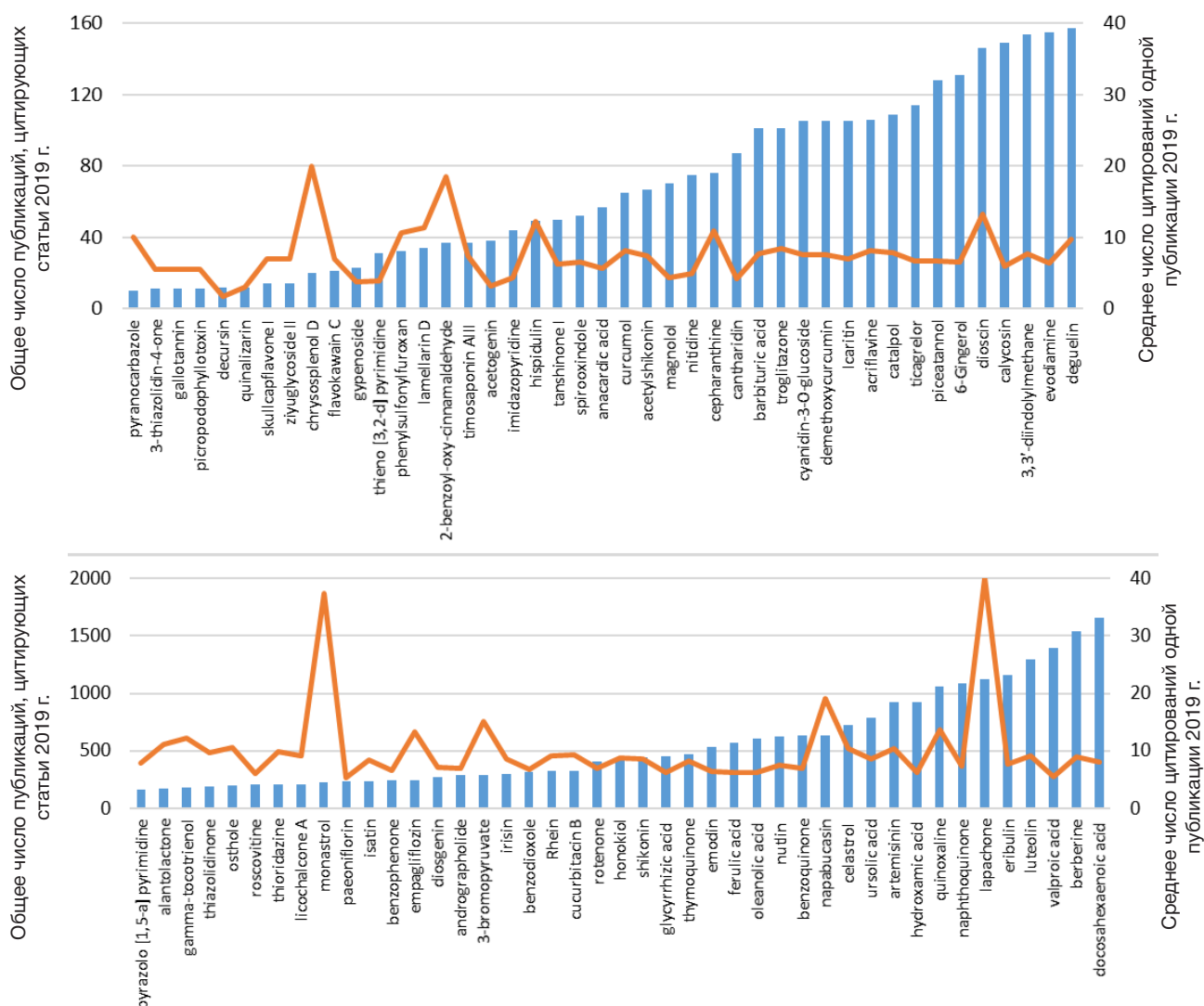


Рис. 5. Диаграмма цитирований публикаций, вышедших в 2019 г. и посвященных дизайну и разработке прототипов противоопухолевых лекарств. На диаграмме приведены оригинальные названия соединений

индола, хинолона, сесквитерпена, пиразола, пиридина (пиридина), стероидов и куркумина и британина (britanin). Интересно отметить, что достаточное количество публикаций было посвящено совершенствованию дизайна ингибиторов полимеризации тубулина [16], и число новых работ в данной области, согласно статистике ресурса PubMed за 10-летний период, оставалось на плато, с началом их некоторого снижения в 2019–2020 гг., что может свидетельствовать о снижении научного интереса к этому направлению. На рис. 1 и 2 также показано, что культуры иммортализованных эмбриональных клеток почки человека HEK293, клеток колоректального рака HCT116, клеток карциномы легких A549 и аденокарциномы протоков молочной железы MCF-7 получили преимущественное распространение в качестве модельных *in vitro* систем. Их использовали для фенотипического скрининга с целью выявления спектра биологической активности новых прототипов лекарств, которые были получены как в процессе органического синтеза, так и были выделены из растений, морских водорослей и грибов. Часть лекарственных растений используется в этно-фармакологической медицине (например, в КНР), что обусловило определенный вклад ученых из этой страны в публикационную активность по данной тематике.

На рис. 3 показано, что наибольшая представленность имела место для соединений из класса гетероциклов, гликозидов, хинонов и терпенов, которые в общей сложности составили 71% в общей структуре распределения. Важно обратить внимание на последнюю группу (терпены и терпеноиды), которая имеет высокий научный приоритет и которую в настоящее время рассматривают в качестве активного «донора» новых базовых структур для разработки прототипов противоопухолевых лекарств [17]. Кроме того, анализ частоты встречаемости названий химических соединений в синопсисах целевой выборки публикаций показал, что можно выделить не менее 29 наиболее популярных химических структур (акридин, антрахинон, дибензил, стильбен, фенантридин, пиранокарбазол, бензопиран, имидазола-пиридин, индол, индолизин, нафтиридин, фталазин, хиназолинон, хиноксалин, хинолин и циннолин), используемых в органическом синтезе новых производных с противоопухолевой активностью и иным спектром [18, 19]. Так, на долю производных на основе индола, хинолина, акридина и пиридина в общей сложности приходится до 35% от всех производных.

Визуализация результатов анализа трендов публикационной активности за пятилетний период (2016–2020 гг.) для 150 соединений (в числе которых были названия химических структур синтетического

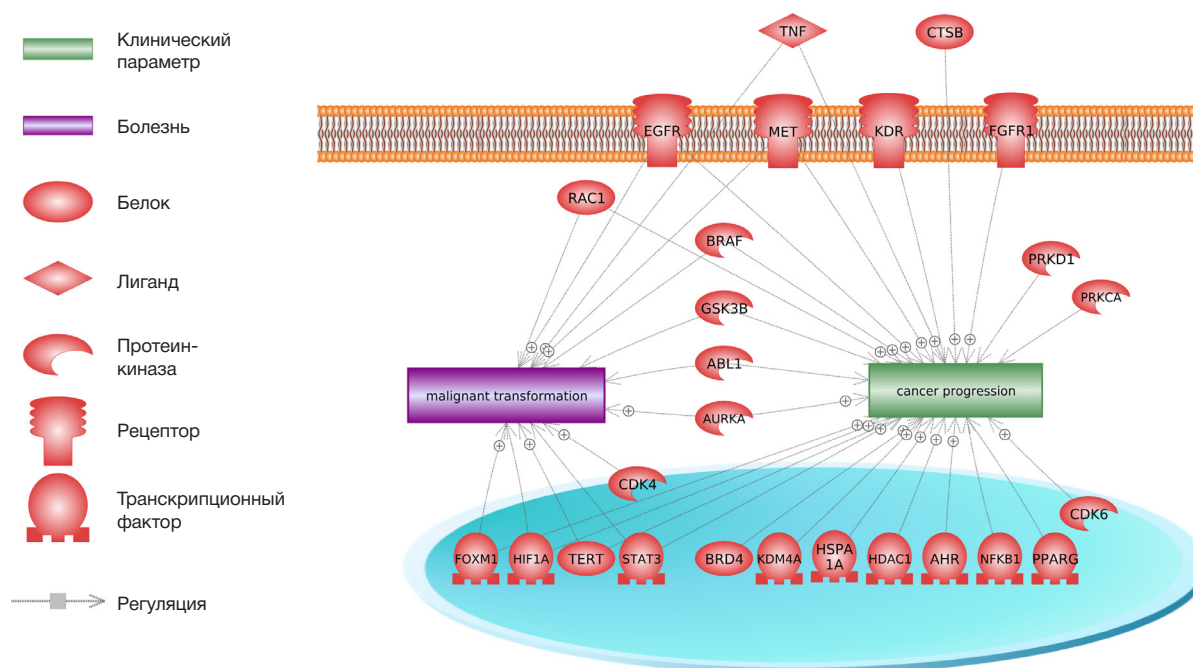


Рис. 6. Анализ связей белковых мишеней прототипов противоопухолевых лекарств со злокачественной трансформацией («malignant transformation») и опухолевой прогрессией («cancer progression») при помощи ресурса Pathway Studio

(46%) и соединений природного происхождения (54%)) приведена на рис. 4. Логично выделить дискретную группу соединений (например, производные 1,6-нафтипиридола, сульфонил-аза-спироидиена, N-ацил-о-фенилендиамина и скабиозида С), для которых противоопухолевая активность была выявлена впервые. Также на рис. 4 виден рост научного интереса к разработкам прошлых лет (например, к производным диоскина, циннолина, индолизина, наргеницина А1 и кверцетину), что следует из роста числа публикаций, вышедших в 2020 г., в которых описаны новые спектры противоопухолевых эффектов этой группы соединений. С другой стороны, публикационная активность с упоминанием производных тиазолидиндиона (троглитазон), нутлина, силибина, сквамочина, производных бензодиоксила, олеаноловой и гидроксамовых кислот в 2018–2020 гг. плавно снижалась по сравнению с периодом 2016–2017 гг.

Помимо исследования динамики числа публикаций, был выполнен анализ цитирования работ, опубликованных в 2019 г., которые были посвящены идентификации и дизайну прототипов противоопухолевых лекарств. Согласно числу цитирований этих работ за период 2019–2021 гг. (минимальный порог — 1000 цитирований), научный интерес был сфокусирован на производных хиноксалина, нафтохинона, берберина, вальпроовой и докозагексаеновой кислот, а также лапахоне (lapachone), лютеолине (luteolin) и кверцетине (quercetin), причем последний является лидером по числу цитирований (4200) (см. рис. 5). Однако по среднему числу цитирований одной публикации, вышедшей в 2019 г. (минимальный порог 15 цитирований), лидировали публикации с упоминанием кризоспленола D, 2-бензоил-окси-циннамальдегида, монастрола и лапахона в контексте дизайна новых прототипов противоопухолевых лекарств.

Область разработки эффективных прототипов противоопухолевых лекарств неразрывно связана со смежной и не менее наукоемкой областью идентификации молекулярных мишеней организма человека, на которые воздействуют фармакологически активные соединения.

Работы в этом комплементарном направлении сопряжены с выявлением механизмов действия малых молекул, что критически важно для дифференциации их основного эффекта и побочного действия, а также для дизайна высокоселективных соединений, действующих на заданный достоверно известный спектр молекулярных мишеней. Подавляющее большинство клинически значимых мишеней организма являются мономерными белками или олигомерными белковыми комплексами [20]. Так, поиск белковых мишеней для ряда приоритетных прототипов противоопухолевых лекарств (рис. 5) в базе данных Reaxys позволил далее установить, что за исключением кризоспленола D для трех остальных соединений были картированы молекулярные мишени. Близкий по структуре гомолог 2-бензоил-окси-циннамальдегида, ((E)-2-(3-оксопроп-1-ен-1-ил) фенилбензоат, как оказалось, ингибирует ферментативную активность циклин-зависимой киназы 4, CDK4 (Target ID: 820056979), глутатион-редуктазы (Target ID: 820106479) и фарнезил-трансферазы (Target ID: 470858527). Вместе с тем, производные на основе монастрола и лапахона имеют более оптимальные лекарствовподобные свойства (соответствие параметрам «rule of five» [21]), чем 2-бензоил-окси-циннамальдегид, и более широкий научный задел по идентификации спектра их молекулярных мишеней в организме. В базе данных Reaxys занесены 31 и 117 записей (по состоянию на 29 мая 2021 г.) о мишенях монастрола и лапахона соответственно. Среди них можно выделить такие белки, как протеинкиназа Aurora A (Reaxys Target ID: 818366617), фосфатаза 2 М-фазы (Target ID: 820046846), ДНК-топоизомераза I (Target ID: 818289566), ДНК-топоизомераза II (Target ID: 824645880), глутатион-S-трансфераза P (Target ID: 820104166), варианты ГТФазы K-Ras (Target ID: 819104337) с заменами G12C и Q61R, NAD(P)H кинон дегидрогеназа 1 (Target ID: 820009294).

Из целевой выборки публикаций были отобраны те, в которых описаны результаты экспериментов по картированию молекулярных мишеней и исследованию механизмов действия для новых соединений

Таблица. Взаимосвязь биологической активности новых прототипов противоопухолевых лекарств с их молекулярными мишенями

Название биологически активного соединения	Описание	Источник
Молекулярные мишени и механизм действия		
LQFM126	Ингибитор ББВ MDM2 и p53	[22]
E7386	Ингибитор ББВ β -катенина и CREB	[23]
Британин	Ингибитор ББВ HIF-1 α и Myc	[24]
Миконазол*	Ингибитор ББВ DDIAS и STAT3	[25]
5F-203	Активатор арил-гидрокарбонowego рецептора (AHR)	[26]
Эмодин	Активатор AHR	[27]
Производные 3,4-(пиримидин-2-ил-амино) бензоил-гидразин-1-карбоксамид/карботиамид	Антагонист рецептора ретиноидной кислоты α (RXR α)	[28]
Конъюгат на основе эпигаллокатехина-3-галат-4 β -триазолоподофиллоксина	Ингибитор ДНК-топоизомеразы II (TOP2)	[29]
Производные трициклического хиназолинона	Ингибитор ДНК-топоизомеразы I (TOP1)	[30]
Производные 5 (или 6)-нитро-2-бензоксазол, 2-оксазоло [4,5-b] пиридина	Ингибитор TOP1 и TOP2	[31]
Ламелларин D	Ингибитор TOP1	[32]
Хёхст 33342	Ингибитор TOP1	[33]
Производные 3-(1H-индол-3-ил)-2,3,3a,4-тетрагидротиохромено [4,3-c] пиразола	Ингибитор TOP2	[34]
Производные 2,3-дигидропиразино [1,2-a] индол-1,4-диона	Ингибитор тирозинкиназы EGFR и мутантного варианта серин/треонинкиназы BRAF V600E	[35]
Производные 4-гидроксикиназолина	Ингибитор тирозинкиназы VEGFR2	[36]
DW14383	Ингибитор тирозинкиназы FGFR	[37]
Конъюгаты на основе пиперазина и халкона	Ингибитор тирозинкиназы VEGFR	[38]
Производные 1,6-нафтиридоны	Ингибитор тирозинкиназы c-MET	[39]
Производные N-сульфонамида	Ингибитор тирозинкиназы c-MET	[40]
Dp44mT	Ингибитор протеинкиназы AMPK	[41]
Тигиланол тиглат	Активатор протеинкиназы C (PKC)	[42]
Производные эпокситиглиана	Активаторы протеинкиназы C (PKC)	[42]
Производные изоксазоло [4,5e] [1,2,4] триазепина	Ингибитор протеинкиназы C (PKC)	[43]
Производные пиразоло [3,4-d] пиримидина	Ингибитор протеинкиназы D (PKD)	[44]
TAS-119	Ингибитор протеинкиназы AURKA	[45]
Производные спиробензопирана	Возможный механизм — ингибирование протеинкиназы CDK4	[46]
Производные пиразоло [3,4-d] пиримидина (Si306 и Si113)	Потенциальный ингибитор протеинкиназ CDK 1/2	[47]
Производные 7 H-[1,2,4] триазоло [3,4-b][1,3,4] тиadiaзина	Ингибитор протеинкиназы GSK-3 β	[48]
Винпоцетин	Активатор протеинкиназы GSK-3 β	[49]
Производные тиазолилгидразона	Ингибитор протеинкиназы ABL1	[50]
Производные 5-(3-хлорофениламино) бензо [c][2,6] нафтиридина	Ингибитор казеинкиназы 2 (CK2)	[51]
WZ4003	Ингибитор AMPK-связанной протеинкиназы 5	[52]
N2817	Ингибитор белка везикулярного траффика BET1	[53]
Тетразанбиген	Регулятор экспрессии PPAR γ	[54]
Каликозин	Регулятор апоптоза и экспрессии miR-375	[55]
Производные 3-бромопирувата	Регуляция активности протеазы CTSB	[56]
Декурсин	Регуляция экспрессии и деградации фактора транскрипции HIF-1 α	[57]
Троглитазон	Ингибирование активности фактора транскрипции FOXM1	[58]
Напабуказин	Ингибитор фактора транскрипции STAT3	[59]
Производные N-замещенного сульфамойлбензамида	Ингибитор активности IL-6/STAT3	[60]
Андрографолид	Регулятор активности фактора транскрипции ATF4	[61]
Производные хинолина	Ингибитор фосфодиэстеразы (PDE5)	[62]
Остол	Ингибитор деацетилазы гистонов (HDAC)	[63]
Эмпаглифлозин	Ингибитор ионного транспортера SGLT2 (SLC5A2)	[64]

Окончание таблицы

Amb4269951	Ингибитор холинотропного транспортера CTL1	[65]
Эводиамин	Ингибитор шаперона HSP70	[66]
Производные 6-(7-нитро-2,1,3-бензоксадиазол-4-ил-тио) гексанола	Ингибиторы глутатионтрансферазы GSTP1	[67]
BIBR1532	Регуляция активности теломеразы TERT	[68]
Ацетилшиконин	Ингибитор дигидрофолатредуктазы DHFR	[69]
Производные докозагексаеновой кислоты	Ингибитор бромодоменсодержащего белка BRD4	[70]
Ликохалкон А	Регулятор экспрессии PD-L1	[71]
Производные 2-аминопирролкарбоксамиды	Ингибитор полимеризации тубулина	[72]
Производные 2,3-диарил-2Н-азирина	Ингибитор полимеризации тубулина	[73]
Производные индолизина	Потенциальный ингибитор полимеризации тубулина	[74]
Производные реина	Ингибитор малой ГТФазы Rac1	[75]
Дексаметазон	Регулятор активности p65	[76]
Сигнальные каскады в качестве мишеней		
Производные олеанолевой кислоты	PI3K/AKT/mTOR	[77]
Производные гипенозида	PI3K/AKT/mTOR	[78]
Производные цианидин-3-О-глюкозида	PI3K/AKT/mTOR	[79]
IPM712	PI3K/AKT	[80]
Тиено[3,2-с]пиримидин	PI3K/mTOR	[81]
Артемизин	Wnt/ β -катенин	[82]
PRI-724	Wnt/ β -катенин	[83]
Производные целастрола	HIF-1 α	[84]
Декурсин	HIF-1 α	[85]
Урсоловая кислота	JAK2/STAT3/EGFR	[86]
Скулкапфлавон I	JAK/STAT/MAPK	[87]
Галлотанин	JAK/STAT	[88]
Ликохалкон А	MAPK	[89]
Производные кризинхроменспирооксинадола	p53	[90]
Пикроподофилотоксин	JNK/p38	[91]
Лютеолин	ERK/FOXO3a	[92]

Примечание: ББВ — белок-белковое взаимодействие; * — разрешенные к клиническому применению лекарственные средства выделены курсивом.

синтетического и природного происхождения, обладающих противоопухолевой активностью, а также статьи [22–92], описывающие эффекты уже известных противоопухолевых лекарств и иных репозиционируемых лекарств (табл.). Научный интерес к подобным соединениям следует из повышенного уровня цитирования публикаций с упоминанием этих соединений и наличием патентного потенциала. Кроме того, впервые обнаруженные химические структуры с широким спектром противоопухолевой активности могут позже стать базисом для дизайна производных и для работ по идентификации их белковых мишеней в организме человека. Стоит отметить, что подобные работы по картированию мишеней для лекарств в настоящее время представляют собой крайне востребованное научное направление экспериментальной фармакологии и имеют высокий уровень цитируемости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ данных, представленных в таблице, показал, что идентифицированные белковые мишени для новых противоопухолевых соединений распределялись в количественном отношении следующим образом: протеин-киназы (38%), ДНК-топоизомеразы I и II (10%), факторы транскрипции (9%), клинически значимые белок-белковые комплексы (7%), белки цитоскелета (тубулин)

(5%), и, наконец, остальная группа разнородных мишеней составила 40%. Примечательно, что в последнюю группу вошли ферменты фосфодиэстераза 5A (PDE5A), Na⁺-зависимый транспортер глюкозы SGLT2, а также ферменты, связанные с метаболизмом химиотерапевтических препаратов — глутатион-S-трансфераза GSTP1 и дигидрофолатредуктаза DHFR, действующие в формировании лекарственно-устойчивого фенотипа опухоли [93]. Следовательно, блокада таких ферментов может быть комплементарным фармакологическим воздействием для ограничения химиорезистентности. Анализ текстов синопсисов публикаций позволил определить, что механизм действия противоопухолевых прототипов лекарств, приведенных в таблице, главным образом заключался в конкурентном или неконкурентном обратимом ингибировании каталитической активности ферментов.

Из таблицы видно, что существует научный интерес к биологически активным низкомолекулярным соединениям, способным модулировать функцию факторов транскрипции (например, HIF-1 α , FOXM1, ATF4). Это группа внутриклеточных белков, которые долгое время считали крайне сложными молекулярными объектами для дизайна прототипов лекарств [94]. Поиск новых соединений, нарушающих трансдукцию сигналов в классических про-опухолевых сигнальных путях, пока по-прежнему

остается традиционным способом воздействия на молекулярные механизмы канцерогенеза. По результатам библиометрического анализа за 2020–2021 гг. следует отметить, что упоминания каскадов, регулируемых PI3K, mTOR, AKT1, STAT3, HIF-1a и p53, наиболее часто встречались среди фармакологически таргетируемых сигнальных путей.

В таблице также можно заметить группу соединений (LQFM126, E7386, британин) и антимикотического лекарства миконазола, которые обладают потенциалом для селективной модуляции аффинности белковых комплексов. Это инновационный подход в дизайне прототипов лекарств, поскольку он основан на фармакологическом таргетировании эволюционно консервативных слабо-мутируемых интерфейсов белок-белковых взаимодействий [95, 96]. Однако существует ряд полемических работ [97, 98], где, напротив, отмечено преимущественное накопление мутаций, ассоциированных с канцерогенезом, в интерфейсах клинически значимых белковых комплексов, что указывает на необходимость более углубленного изучения роли мутационных факторов для конкретного белкового комплекса.

Далее с использованием ресурса Pathway Studio был проведен поиск информации о вовлеченности белковых мишеней из таблицы в процессы канцерогенеза, который оценивали по наличию связей белков с процессом «malignant transformation» и клиническим параметром «cancer progression». Отбор результатов выполняли по наличию не менее чем пяти публикаций, описывающих ассоциации каждой белковой мишени с данными параметрами в отдельности. Так, при визуализации результатов поиска было выявлено что, по крайней мере, для большей части белковых мишеней из таблицы имеются многочисленные литературные свидетельства их вовлеченности в молекулярные события при канцерогенезе (рис. 6).

Из таблицы также следует, что, с одной стороны, STAT3 был идентифицирован в качестве новой белковой мишени известного противоопухолевого лекарства набабукина. С другой стороны, изучение эффектов репозиционирования миконазола троглитазона, дексаметазона, винпоцетина и эмпаглифлозина позволило установить еще один вид биологической активности — противоопухолевую. Можно предположить, что она обусловлена действием этих лекарств на белковые мишени, участвующие в нарушении функции сигнальных путей, которое имеет место при канцерогенезе.

При помощи базы межмолекулярных взаимодействий ресурса Pathway Studio было также установлено, что основной тип взаимодействия между белковыми мишенями представляет собой посттрансляционные модификации по типу фосфорилирования. Ниже перечислены выявленные охарактеризованные бинарные белок-белковые взаимодействия, в которых первый

белок в паре фосфорилирует второй белок: EGFR/STAT3, MET/STAT3, GSK3B/HIF1A, ABL1/STAT3, EGFR/GSK3B, ABL1/TERT, EGFR/MET, PRKCA/GSK3B, ABL1/STAT3, AURKA/GSK3B, PRKD1/EGFR, GSK3B/HSPA1A, GSK3B/NFKB1. Перечисленные выше взаимодействия относятся к белкам, которые регулируют ключевые процессы канцерогенеза и являются мишенями для зарегистрированных противоопухолевых лекарств, а также мишенями для дизайна новых более действенных и безопасных лекарственных прототипов [99, 100].

Таким образом, библиометрический анализ публикаций, посвященных идентификации и разработкам новых противоопухолевых прототипов лекарств непептидной природы (или соединений) за период 2020–2021 гг. выявил: значительную представленность соединений из классов гетероциклов, гликозидов, хинонов и терпенов (суммарно 71% в структуре распределения исследуемых прототипов соединений); тот факт, что наиболее используемыми базовыми химическими структурами (до 35%) для органического синтеза производных были индол, хиназолин, акридин и пиридин; представленность соединений природного происхождения и синтетических производных на их основе. Анализ трендов публикационной активности позволил выявить направленность научного интереса на исследование отдельных групп соединений и прогресс в картировании их молекулярных мишеней, спектр которых существенно дифференцировался и расширился за последний год. Такие классы ассоциированных с канцерогенезом белковых мишеней, как сериновые/треониновые протеинкиназы, рецепторные тирозинкиназы, ДНК-топоизомеразы и тубулины пока остаются наиболее изучаемыми. Однако также наметился рост публикаций и возрос научный интерес в сфере дизайна новых ингибиторов клинически значимых белок-белковых комплексов, факторов транскрипции и метаболических ферментов, участвующих в формировании лекарственно-устойчивого фенотипа опухолевых клеток.

ВЫВОДЫ

Системный библиометрический подход с использованием панели аналитических ресурсов Scopus, Reaxys, Pathway Studio и Cortellis, а также программного обеспечения VOS viewer позволяет проводить оперативный мониторинг тенденций в области дизайна и разработки (R&D) противоопухолевых лекарств и выявлять приоритеты научного интереса, дополняя моно- и политематические обзорные работы в периодических изданиях. Вместе с тем, можно констатировать, что в настоящее время растет научный интерес к новым молекулярным модальностям, ассоциированным с процессами канцерогенеза, что стимулирует работы по поиску новых эффективных фармакотерапевтических агентов.

Литература

1. Kiriiri GK, Njogu PM, Mwangi AN. Exploring different approaches to improve the success of drug discovery and development projects: a review. *Futur J Pharm Sci.* 2020; 6: 27. DOI: 10.1186/s43094-020-00047-9.
2. Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science.* 2000; 287 (5460): 1969–73. DOI: 10.1126/science.287.5460.1969.
3. Druker BJ. Perspectives on the development of a molecularly targeted agent. *Cancer Cell.* 2002 Feb; 1 (1): 31–6. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00025-9.
4. Nam NH, Parang K. Current targets for anticancer drug discovery. *Curr Drug Targets.* 2003; 4 (2): 159–79. DOI: 10.2174/1389450033346966.
5. Haider T, Pandey V, Banjare N, Gupta PN, Soni V. Drug resistance

- in cancer: mechanisms and tackling strategies. *Pharmacol Rep.* 2020; 72 (5): 1125–51. DOI:10.1007/s43440-020-00138-7.
6. Devlin EJ, Denson LA, Whitford HS. Cancer treatment side effects: A meta-analysis of the relationship between response expectancies and experience. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54 (2): 245–58.e2. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.017.
 7. Kumar B, Singh S, Skvortsova I, Kumar V. Promising targets in anti-cancer drug development: recent updates. *Curr Med Chem.* 2017; 24 (42): 4729–52. DOI: 10.2174/0929867324666170331123648.
 8. Magalhaes LG, Ferreira LLG, Andricopulo AD. Recent advances and perspectives in cancer drug design. *An Acad Bras Cienc.* 2018; 90 (1 Suppl 2): 1233–50. DOI: 10.1590/0001-3765201820170823.
 9. Cui W, Aoudate A, Wang S, Yu Q, Li Y, Yuan S. Discovering anti-cancer drugs via computational methods. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 733. DOI: 10.3389/fphar.2020.00733.
 10. Özen Çınar İ. Bibliometric analysis of breast cancer research in the period 2009–2018. *Int J Nurs Pract.* 2020; 26 (3): e12845. DOI:10.1111/ijn.12845.
 11. Didion CA, Henne WA. A bibliometric analysis of folate receptor research. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 1109. DOI:10.1186/s12885-020-07607-5.
 12. Jin B, Wu XA, Du SD. Top 100 most frequently cited papers in liver cancer: a bibliometric analysis. *ANZ J Surg.* 2020; 90 (1–2): 21–6. DOI:10.1111/ans.15414.
 13. Liu W, Wu L, Zhang Y, Shi L, Yang X. Bibliometric analysis of research trends and characteristics of oral potentially malignant disorders. *Clin Oral Investig.* 2020; 24 (1): 447–54. DOI: 10.1007/s00784-019-02959-0.
 14. Van Eck NJ, Waltman L. Text mining and visualization using VOSviewer. *ISSI Newsletter.* 2011; 7 (3): 50–4.
 15. Tauno M, Jaak V. Clustvis: a web tool for visualizing clustering of multivariate data using Principal Component Analysis and heatmap. *Nucleic Acids Research.* 2015; 43 (W1): W566–W570, 2015. DOI: 10.1093/nar/gkv468.
 16. Arnst KE, Banerjee S, Chen H, Deng S, Hwang DJ, Li W, et al. Current advances of tubulin inhibitors as dual acting small molecules for cancer therapy. *Med Res Rev.* 2019; 39 (4): 1398–426. DOI:10.1002/med.21568.
 17. Chopra B, Dhingra AK, Dhar KL, Nepali K. Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: a review. *Mini Rev Med Chem.* 2021. Available from: <https://www.eurekaselect.com/190215/article>. DOI: 10.2174/1389557521666210112143024.
 18. Kirsch P, Hartman AM, Hirsch AKH, Empting M. Concepts and core principles of fragment-based drug design. *Molecules.* 2019; 24 (23): 4309. DOI: 10.3390/molecules24234309.
 19. Giacomini E, Rupiani S, Guidotti L, Recanatini M, Roberti M. The use of stilbene scaffold in medicinal chemistry and multi-target drug design. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (23): 2439–89. DOI: 10.2174/0929867323666160517121629.
 20. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2011; 162 (6): 1239–49. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.
 21. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997; 23 (1–3): 3–25. DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1.
 22. Garcia da Silva AC, Rodrigues BDS, Andrade WM, Marques Dos Santos TR, de Carvalho FS, Sanz G, et al. Antiangiogenic and antitumoral activity of LQFM126 prototype against B16F10 melanoma cells. *Chem Biol Interact.* 2020; 325: 109127. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109127.
 23. Yamada K, Hori Y, Inoue S, Yamamoto Y, Iso K, Kamiyama H, et al. E7386, a selective inhibitor of the interaction between β -catenin and CBP, exerts antitumor activity in tumor models with activated canonical Wnt signaling. *Cancer Res.* 2021; 81 (4): 1052–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0782.
 24. Zhang YF, Zhang ZH, Li MY, Wang JY, Xing Y, Ri M, et al. Britannin stabilizes T cell activity and inhibits proliferation and angiogenesis by targeting PD-L1 via abrogation of the crosstalk between Myc and HIF-1 α in cancer. *Phytomedicine.* 2021; 81: 153425. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153425
 25. Yoon SH, Kim BK, Kang MJ, Im JY, Won M. Miconazole inhibits signal transducer and activator of transcription 3 signaling by preventing its interaction with DNA damage-induced apoptosis suppressor. *Cancer Sci.* 2020 Jul; 111 (7): 2499–507. DOI: 10.1111/cas.14432. Epub 2020 May 31. PMID: 32476221; PMCID: PMC7385363.
 26. Osmaniye D, Korkut Çelikates B, Sağlık BN, Levent S, Acar Çevik U, Kaya Çavuşoğlu B, et al. Synthesis of some new benzoxazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *Eur J Med Chem.* 2021; 210: 112979. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112979.
 27. Zhang N, Wang J, Sheng A, Huang S, Tang Y, Ma S, et al. Emodin inhibits the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells through activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Front Pharmacol.* 2021; 11: 622046. DOI: 10.3389/fphar.2020.622046.
 28. Qin J, Liu J, Wu C, Xu J, Tang B, Guo K, et al. Synthesis and biological evaluation of (3/4-(pyrimidin-2-ylamino) benzoyl)-based hydrazine-1 carboxamide/carbothioamide derivatives as novel RXR α antagonists. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020; 35 (1): 880–96. DOI: 10.1080/14756366.2020.1740692.
 29. Zi CT, Yang L, Hu Y, Zhang P, Tang H, Zhang BL, et al. Synthesis, antitumor activity, and molecular docking of (-)-epigallocatechin-3-gallate-4 β -triazolopodophyllotoxin conjugates. *J Asian Nat Prod Res.* 2020; 1–9. DOI: 10.1080/10286020.2020.1786066.
 30. Huang WY, Zhang XR, Lyu L, Wang SQ, Zhang XT. Pyridazino[1,6-b]quinazolinones as new anticancer scaffold: synthesis, DNA intercalation, topoisomerase I inhibition and antitumor evaluation in vitro and in vivo. *Bioorg Chem.* 2020; 99: 103814. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103814.
 31. Karatas E, Foto E, Ertan-Bolelli T, Yalcin-Ozkut G, Yilmaz S, Ataei S, et al. Discovery of 5-(or 6)-benzoxazoles and oxazolo[4,5-b]pyridines as novel candidate antitumor agents targeting hTopo II α . *Bioorg Chem.* 2021; 112: 104913. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104913.
 32. Fukuda T, Nanjo Y, Fujimoto M, Yoshida K, Natsui Y, Ishibashi F, et al. Lamellarin-inspired potent topoisomerase I inhibitors with the unprecedented benzo[g][1]benzopyrano[4,3-b]indol-6(13H)-one scaffold. *Bioorg Med Chem.* 2019; 27 (2): 265–77. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.11.037.
 33. Acar Çevik U, Sağlık BN, Osmaniye D, Levent S, Kaya Çavuşoğlu B, Karaduman AB, et al. Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of new benzimidazole-1,3,4-oxadiazole derivatives as human topoisomerase types I poison. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020; 35 (1): 1657–73. DOI: 10.1080/14756366.2020.1806831.
 34. Song Y, Feng S, Feng J, Dong J, Yang K, Liu Z, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline derivatives containing indole skeleton as anti-cancer agents targeting topoisomerase II. *Eur J Med Chem.* 2020; 200: 112459. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112459.
 35. Al-Wahaibi LH, Gouda AM, Abou-Ghadi OF, Salem OIA, Ali AT, Farghaly HS, et al. Design and synthesis of novel 2,3-dihydropyrazino[1,2-a]indole-1,4-dione derivatives as antiproliferative EGFR and BRAFV600E dual inhibitors. *Bioorg Chem.* 2020; 104: 104260. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104260.
 36. Eissa IH, Ibrahim MK, Metwaly AM, Belal A, Mehany ABM, Abdelhady AA, et al. Design, molecular docking, in vitro, and in vivo studies of new quinazolin-4(3H)-ones as VEGFR-2 inhibitors with potential activity against hepatocellular carcinoma. *Bioorg Chem.* 2021; 107: 104532. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104532.
 37. Dai MD, Wang YL, Fan J, Dai Y, Ji YC, Sun YM, et al. DW14383 is an irreversible pan-FGFR inhibitor that suppresses FGFR-dependent tumor growth in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Sin.* 2020. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41401-020-00567-3>. DOI: 10.1038/s41401-020-00567-3.
 38. Ahmed MF, Santali EY, El-Haggag R. Novel piperazine-chalcone hybrids and related pyrazoline analogues targeting VEGFR-2 kinase; design, synthesis, molecular docking studies, and anticancer evaluation. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021; 36 (1): 307–18. DOI: 10.1080/14756366.2020.1861606.
 39. Zhuo LS, Wu FX, Wang MS, Xu HC, Yang FP, Tian YG, et al. Structure-activity relationship study of novel quinazoline-based 1,6-naphthyridinones as MET inhibitors with potent antitumor efficacy. *Eur J Med Chem.* 2020; 208: 112785. DOI: 10.1016/j.

- ejmech.2020.112785.
40. Nan X, Zhang J, Li HJ, Wu R, Fang SB, Zhang ZZ, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel N-sulfonylamidine-based derivatives as c-Met inhibitors via Cu-catalyzed three-component reaction. *Eur J Med Chem.* 2020; 200: 112470. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112470.
 41. Krishan S, Sahni S, Richardson DR. The anti-tumor agent, Dp44mT, promotes nuclear translocation of TFEB via inhibition of the AMPK-mTORC1 axis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866 (12): 165970. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165970.
 42. Cullen JK, Boyle GM, Yap PY, Elminger S, Simmons JL, Broit N, et al. Activation of PKC supports the anticancer activity of tigilanol tiglate and related epoxytiglanes. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 207. DOI: 10.1038/s41598-020-80397-9.
 43. Wagner E, Wietrzyk J, Psurski M, Becan L, Turlej E. Synthesis and anticancer evaluation of novel derivatives of isoxazolo[4,5-e] [1,2,4]triazepine derivatives and potential inhibitors of protein kinase C. *ACS Omega.* 2020; 6 (1): 119–34. DOI:10.1021/acsomega.0c03801.
 44. Gilles P, Kashyap RS, Freitas MJ, Ceusters S, Van Asch K, Janssens A, et al. Design, synthesis and biological evaluation of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-based protein kinase D inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2020; 205: 112638. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112638.
 45. Sootome H, Miura A, Masuko N, Suzuki T, Uto Y, Hirai H, et al. Inhibitor TAS-119 enhances antitumor efficacy of taxanes in vitro and in vivo: preclinical studies as guidance for clinical development and trial design. *Mol Cancer Ther.* 2020; 19 (10): 1981–91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0036.
 46. Kar S, Ramamoorthy G, Mitra K, Shivalingegowda N, Mahesha, Mavileti SK, et al. Synthesis of novel spirobenzopyrans as potent anticancer leads inducing apoptosis in HeLa cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2020; 30 (12): 127199. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127199.
 47. Massaro M, Barone G, Barra V, Cancemi P, Di Leonardo A, Grossi G, et al. Pyrazole[3,4-d]pyrimidine derivatives loaded into halloysite as potential CDK inhibitors. *Int J Pharm.* 2021; 599: 120281. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120281.
 48. Ismail MI, Mohamady S, Samir N, Abouzid KAM. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazine inhibitors as antitumor agents. *ACS Omega.* 2020; 5 (32): 20170–86. DOI: 10.1021/acsomega.0c01829.
 49. Zhang ZY, Dong SM, Liu YH, Zhang MM, Zhang JK, Zhu HJ, et al. Enhanced anticancer activity by the combination of vinpocetine and sorafenib via PI3K/AKT/GSK-3 β signaling axis in hepatocellular carcinoma cells. *Anticancer Drugs.* 2021. Available from: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/Abstract/2021/09000/Enhanced_antitumor_activity_by_the_combination_of.7.aspx. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001056.
 50. Zeytün E, Altıntop MD, Sever B, Özdemir A, Ellakwa DE, Ocak Z, et al. A new series of antileukemic agents: design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of thiazole-based abl1 kinase inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21 (9): 1099–109. DOI: 10.2174/1871520620666200824100408.
 51. Wang Y, Lv Z, Chen F, Wang X, Gou S. Discovery of 5-(3-chlorophenylamino) benzo[c][2,6] naphthyridine derivatives as highly selective ck2 inhibitors with potent cancer cell stemness inhibition. *J Med Chem.* 2021; 64 (8): 5082–98. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00131.
 52. Yang H, Wang X, Wang C, Yin F, Qu L, Shi C et al. Optimization of WZ4003 as NUAH inhibitors against human colorectal cancer. *Eur J Med Chem.* 2021; 210: 113080. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.113080.
 53. Wu Q, Chen DQ, Sun L, Huan XJ, Bao XB, Tian CQ et al. Novel bivalent BET inhibitor N2817 exhibits potent anticancer activity and inhibits TAF1. *Biochem Pharmacol.* 2021; 185: 114435. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114435.
 54. Gan L, Gan Z, Dan Y, Li Y, Zhang P, Chen S, et al. Tetrazanbigen derivatives as peroxisome proliferator-activated receptor gamma (ppary) partial agonists: design, synthesis, structure-activity relationship, and anticancer activities. *J Med Chem.* 2021; 64 (2): 1018–36. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01512.
 55. Zhang D, Sun G, Peng L, Tian J, Zhang H. Calycosin inhibits viability, induces apoptosis, and suppresses invasion of cervical cancer cells by upregulating tumor suppressor miR-375. *Arch Biochem Biophys.* 2020; 691: 108478. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108478.
 56. Szczuka I, Wiśniewski J, Kustrzeba-Wójcicka I, Terlecki G. The effect of 3-bromopyruvate on the properties of cathepsin B in the aspect of metastatic potential of colon cancer cells. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29 (8): 949–57. DOI: 10.17219/acem/123622. PMID: 32820873.
 57. Ge Y, Yoon SH, Jang H, Jeong JH, Lee YM. Decursin promotes HIF-1 α proteasomal degradation and immune responses in hypoxic tumour microenvironment. *Phytomedicine.* 2020; 78: 153318. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153318.
 58. Tabatabaei Dakhili SA, Pérez DJ, Gopal K, Haque M, Ussher JR, Kashfi K, et al. SP1-independent inhibition of FOXM1 by modified thiazolidinediones. *Eur J Med Chem.* 2021; 209: 112902. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112902.
 59. Liu Y, Peng X, Li H, Jiao W, Peng X, Shao J, et al. STAT3 inhibitor napabucasin inhibits tumor growth and cooperates with proteasome inhibition in human ovarian cancer cells. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2021. DOI: 10.2174/1574892816666210224155403.
 60. Wang X, Wu K, Fang L, Yang X, Zheng N, Du Z, et al. Discovery of N-substituted sulfamoylbenzamide derivatives as novel inhibitors of STAT3 signaling pathway based on Niclosamide. *Eur J Med Chem.* 2021; 218:113362. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113362.
 61. Zhang J, Li C, Zhang L, Heng Y, Xu T, Zhang Y, et al. Andrographolide induces noxa-dependent apoptosis by transactivating atf4 in human lung adenocarcinoma cells. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 680589. DOI:10.3389/fphar.2021.680589.
 62. Ibrahim TS, Hawwas MM, Taher ES, Alhakamy NA, Alfaleh MA, Elagawany M, et al. Design and synthesis of novel pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-4-one bearing quinoline scaffold as potent dual PDE5 inhibitors and apoptotic inducers for cancer therapy. *Bioorg Chem.* 2020; 105: 104352. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104352.
 63. Abosharaf HA, Diab T, Atlam FM, Mohamed TM. Osthole extracted from a citrus fruit that affects apoptosis on A549 cell line by histone deacetylase inhibition (HDACs). *Biotechnol Rep (Amst).* 2020; 28: e00531. DOI: 10.1016/j.btre.2020.e00531.
 64. Xie Z, Wang F, Lin L, Duan S, Liu X, Li X, et al. An SGLT2 inhibitor modulates SHH expression by activating AMPK to inhibit the migration and induce the apoptosis of cervical carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2020; 495: 200–10. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.09.005.
 65. Watanabe S, Nishijima N, Hirai K, Shibata K, Hase A, Yamanaka T, et al. Anticancer activity of amb4269951, a choline transporter-like protein 1 inhibitor, in human glioma cells. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13 (5): 104. DOI: 10.3390/ph13050104.
 66. Hyun SY, Le HT, Min HY, Pei H, Lim Y, Song I, et al. Evodiamine inhibits both stem cell and non-stem-cell populations in human cancer cells by targeting heat shock protein 70. *Theranostics.* 2021; 11 (6): 2932–52. DOI: 10.7150/thno.49876.
 67. Tentori L, Dorio AS, Mazzon E, Muzi A, Sau A, Cuzzocrea S, et al. The glutathione transferase inhibitor 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanol (NBDHEX) increases temozolomide efficacy against malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2011; 47(8): 1219–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.12.008.
 68. Altamura G, Degli Uberti B, Galiero G, De Luca G, Power K, Licenziato L, et al. The small molecule BIBR1532 exerts potential anti-cancer activities in preclinical models of feline oral squamous cell carcinoma through inhibition of telomerase activity and down-regulation of TERT. *Front Vet Sci.* 2021; 7: 620776. DOI: 10.3389/fvets.2020.620776.
 69. Wang J, Iannarelli R, Pucciarelli S, Laudadio E, Galeazzi R, Giangrossi M, et al. Acetylshikonin isolated from *Lithospermum erythrorhizon* roots inhibits dihydrofolate reductase and hampers autochthonous mammary carcinogenesis in Δ 16HER2 transgenic mice. *Pharmacol Res.* 2020; 161: 105123. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105123.
 70. Ding W, Zhang H, Mei G. Synergistic antitumor activity of DHA and JQ1 in colorectal carcinoma. *Eur J Pharmacol.* 2020; 885: 173500. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173500.
 71. Yuan LW, Jiang XM, Xu YL, Huang MY, Chen YC, Yu WB, et al.

- Licochalcone A inhibits interferon-gamma-induced programmed death-ligand 1 in lung cancer cells. *Phytomedicine*. 2021; 80: 153394. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153394.
72. Boichuk S, Galebikova A, Bikinieva F, Dunaev P, Aukhadieva A, Syuzov K, et al. 2-APCAs, the novel microtubule targeting agents active against distinct cancer cell lines. *Molecules*. 2021; 26 (3): 616. DOI: 10.3390/molecules26030616.
 73. Lin S, Liang Y, Cheng J, Pan F, Wang Y. Novel diaryl-2H-azirines: Antitumor hybrids for dual-targeting tubulin and DNA. *Eur J Med Chem*. 2021; 214: 113256. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113256.
 74. Sardaru MC, Craciun AM, Al Matarneh CM, Sandu IA, Amarandi RM, Popovici L, et al. Cytotoxic substituted indolizines as new colchicine site tubulin polymerisation inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020; 35 (1): 1581–95. DOI: 10.1080/14756366.2020.1801671.
 75. Li X, Liu Y, Zhao Y, Tian W, Zhai L, Pang H, et al. Rhein derivative 4f inhibits the malignant phenotype of breast cancer by downregulating Rac1 protein. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 754. DOI: 10.3389/fphar.2020.00754.
 76. Yao Y, Yao QY, Xue JS, Tian XY, An QM, Cui LX, et al. Dexamethasone inhibits pancreatic tumor growth in preclinical models: Involvement of activating glucocorticoid receptor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020; 401: 115118. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115118.
 77. Wang SS, Zhang QL, Chu P, Kong LQ, Li GZ, Li YQ, et al. Synthesis and antitumor activity of α,β -unsaturated carbonyl moiety-containing oleanolic acid derivatives targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Bioorg Chem*. 2020; 101: 104036. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104036.
 78. Liu H, Li X, Duan Y, Xie JB, Piao XL. Mechanism of gypenosides of *Gynostemma pentaphyllum* inducing apoptosis of renal cell carcinoma by PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Ethnopharmacol*. 2021; 271: 113907. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113907.
 79. Li X, Zhao J, Yan T, Mu J, Lin Y, Chen J, et al. Cyanidin-3-O-glucoside and cisplatin inhibit proliferation and downregulate the PI3K/AKT/mTOR pathway in cervical cancer cells. *J Food Sci*. 2021. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1750-3841.15740>. DOI: 10.1111/1750-3841.15740.
 80. Ma W, Zhang Q, Li X, Ma Y, Liu Y, Hu S, et al. IPM712, a vanillin derivative as potential antitumor agents, displays better antitumor activity in colorectal cancers cell lines. *Eur J Pharm Sci*. 2020; 152: 105464. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105464.
 81. Han Y, Tian Y, Wang R, Fu S, Jiang J, Dong J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of thieno[3,2-d]pyrimidine derivatives containing aroyl hydrazone or aryl hydrazide moieties for PI3K and mTOR dual inhibition. *Bioorg Chem*. 2020; 104: 104197. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104197.
 82. Wang T, Wang J, Ren W, Liu ZL, Cheng YF, Zhang XM. Combination treatment with artemisinin and oxaliplatin inhibits tumorigenesis in esophageal cancer EC109 cell through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Thorac Cancer*. 2020; 11 (8): 2316–24. DOI: 10.1111/1759-7714.13570.
 83. Gabata R, Harada K, Mizutani Y, Ouchi H, Yoshimura K, Sato Y, et al. Anti-tumor activity of the small molecule inhibitor PRI-724 against β -catenin-activated hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2020; 40 (9): 5211–19. DOI: 10.21873/anticancerres.14524.
 84. Shang FF, Wang JY, Xu Q, Deng H, Guo HY, Jin X, et al. Design, synthesis of novel celastrol derivatives and study on their antitumor growth through HIF-1 α pathway. *Eur J Med Chem*. 2021; 220: 113474. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523421003238?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113474.
 85. Ge Y, Yoon SH, Jang H, Jeong JH, Lee YM. Decursin promotes HIF-1 α proteasomal degradation and immune responses in hypoxic tumour microenvironment. *Phytomedicine*. 2020; 78: 153318. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153318.
 86. Kang DY, Sp N, Lee JM, Jang KJ. Antitumor effects of ursolic acid through mediating the inhibition of STAT3/PD-L1 signaling in non-small cell lung cancer cells. *Biomedicine*. 2021; 9 (3): 297. DOI:10.3390/biomedicine9030297.
 87. Cui J, Li H, Wang Y, Tian T, Liu C, Wang Y, et al. Skullcapflavone I has a potent anti-pancreatic cancer activity by targeting miR-23a. *Biofactors*. 2020; 46 (5): 821–30. DOI: 10.1002/biof.1621.
 88. Houssein M, Abi Saab W, Khalil M, Khalife H, Fatfat M. Cell death by galotannin is associated with inhibition of the JAK/STAT pathway in human colon cancer cells. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020; 92: 100589. DOI: 10.1016/j.curtheres.2020.100589.
 89. Luo W, Sun R, Chen X, Li J, Jiang J, He Y, et al. ERK activation-mediated autophagy induction resists licochalcone a-induced anticancer activities in lung cancer cells in vitro. *Onco Targets Ther*. 2021; 13: 13437–50. DOI: 10.2147/OTT.S278268.
 90. Zhang WH, Chen S, Liu XL, Bing-Lin, Liu XW, Zhou Y. Study on antitumor activities of the chrysin-chromene-spirooxindole on Lewis lung carcinoma C57BL/6 mice in vivo. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020; 30 (17): 127410. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127410.
 91. Kwak AW, Yoon G, Lee MH, Cho SS, Shim JH, Chae JI. Picropodophyllotoxin, an epimer of podophyllotoxin, causes apoptosis of human esophageal squamous cell carcinoma cells through ROS-mediated JNK/P38 MAPK pathways. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (13): 4640. DOI: 10.3390/ijms21134640.
 92. Potočnjak I, Šimić L, Gobin I, Vukelić I, Domitrović R. Antitumor activity of luteolin in human colon cancer SW620 cells is mediated by the ERK/FOXO3a signaling pathway. *Toxicol In Vitro*. 2020; 66: 104852. DOI:10.1016/j.tiv.2020.104852.
 93. Brooks JD, Teraoka SN, Bernstein L, Mellemkjær L, Malone KE, Lynch CF, et al. Common variants in genes coding for chemotherapy metabolizing enzymes, transporters, and targets: a case-control study of contralateral breast cancer risk in the WECARE Study. *Cancer Causes Control*. 2013; 24 (8): 1605–14. DOI: 10.1007/s10552-013-0237-6.
 94. Bushweller JH. Targeting transcription factors in cancer — from undruggable to reality. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19 (11): 611–24. DOI: 10.1038/s41568-019-0196-7.
 95. Lu H, Zhou Q, He J, Jiang Z, Peng C, Tong R, et al. Recent advances in the development of protein-protein interactions modulators: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5 (1): 213. DOI: 10.1038/s41392-020-00315-3.
 96. Ivanov AA, Khuri FR, Fu H. Targeting protein-protein interactions as an anticancer strategy. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34 (7): 393–400. DOI: 10.1016/j.tips.2013.04.007.
 97. Engin HB, Kreisberg JF, Carter H. Structure-based analysis reveals cancer missense mutations target protein interaction interfaces. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0152929. DOI: 10.1371/journal.pone.0152929.
 98. Porta-Pardo E, Garcia-Alonso L, Hrabe T, Dopazo J, Godzik A. A pan-cancer catalogue of cancer driver protein interaction interfaces. *PLoS Comput Biol*. 2015; 11 (10): e1004518. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004518.
 99. Duffy MJ, Crown J. Drugging "undruggable" genes for cancer treatment: Are we making progress? *Int J Cancer*. 2021; 148 (1): 8–17. DOI: 10.1002/ijc.33197.
 100. Santos R, Ursu O, Gaulton A, Bento AP, Donadi RS, Bologa CG, et al. A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16 (1): 19–34. DOI: 10.1038/nrd.2016.230.

References

1. Kiriiri GK, Njogu PM, Mwangi AN. Exploring different approaches to improve the success of drug discovery and development projects: a review. *Futur J Pharm Sci*. 2020; 6: 27. DOI: 10.1186/s43094-020-00047-9.
2. Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science*. 2000; 287 (5460): 1969–73. DOI: 10.1126/science.287.5460.1969.
3. Druker BJ. Perspectives on the development of a molecularly targeted agent. *Cancer Cell*. 2002 Feb; 1 (1): 31–6. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00025-9.
4. Nam NH, Parang K. Current targets for anticancer drug discovery. *Curr Drug Targets*. 2003; 4 (2): 159–79. DOI: 10.2174/1389450033346966.
5. Haider T, Pandey V, Banjare N, Gupta PN, Soni V. Drug resistance

- in cancer: mechanisms and tackling strategies. *Pharmacol Rep.* 2020; 72 (5): 1125–51. DOI:10.1007/s43440-020-00138-7.
6. Devlin EJ, Denson LA, Whitford HS. Cancer treatment side effects: A meta-analysis of the relationship between response expectancies and experience. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54 (2): 245–58.e2. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2017.03.017.
 7. Kumar B, Singh S, Skvortsova I, Kumar V. Promising targets in anti-cancer drug development: recent updates. *Curr Med Chem.* 2017; 24 (42): 4729–52. DOI: 10.2174/0929867324666170331123648.
 8. Magalhaes LG, Ferreira LLG, Andricopulo AD. Recent advances and perspectives in cancer drug design. *An Acad Bras Cienc.* 2018; 90 (1 Suppl 2): 1233–50. DOI: 10.1590/0001-3765201820170823.
 9. Cui W, Aouidate A, Wang S, Yu Q, Li Y, Yuan S. Discovering anti-cancer drugs via computational methods. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 733. DOI: 10.3389/fphar.2020.00733.
 10. Özen Çınar İ. Bibliometric analysis of breast cancer research in the period 2009–2018. *Int J Nurs Pract.* 2020; 26 (3): e12845. DOI:10.1111/ijn.12845.
 11. Didion CA, Henne WA. A bibliometric analysis of folate receptor research. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 1109. DOI:10.1186/s12885-020-07607-5.
 12. Jin B, Wu XA, Du SD. Top 100 most frequently cited papers in liver cancer: a bibliometric analysis. *ANZ J Surg.* 2020; 90 (1–2): 21–6. DOI:10.1111/ans.15414.
 13. Liu W, Wu L, Zhang Y, Shi L, Yang X. Bibliometric analysis of research trends and characteristics of oral potentially malignant disorders. *Clin Oral Investig.* 2020; 24 (1): 447–54. DOI: 10.1007/s00784-019-02959-0.
 14. Van Eck NJ, Waltman L. Text mining and visualization using VOSviewer. *ISSI Newsletter.* 2011; 7 (3): 50–4.
 15. Tauno M, Jaak V. Clustvis: a web tool for visualizing clustering of multivariate data using Principal Component Analysis and heatmap. *Nucleic Acids Research.* 2015; 43 (W1): W566–W570. DOI: 10.1093/nar/gkv468.
 16. Arnst KE, Banerjee S, Chen H, Deng S, Hwang DJ, Li W, et al. Current advances of tubulin inhibitors as dual acting small molecules for cancer therapy. *Med Res Rev.* 2019; 39 (4): 1398–426. DOI:10.1002/med.21568.
 17. Chopra B, Dhingra AK, Dhar KL, Nepali K. Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: a review. *Mini Rev Med Chem.* 2021. Available from: <https://www.eurekaselect.com/190215/article>. DOI: 10.2174/1389557521666210112143024.
 18. Kirsch P, Hartman AM, Hirsch AKH, Empting M. Concepts and core principles of fragment-based drug design. *Molecules.* 2019; 24 (23): 4309. DOI: 10.3390/molecules24234309.
 19. Giacomini E, Rupiani S, Guidotti L, Recanatini M, Roberti M. The use of stilbene scaffold in medicinal chemistry and multi-target drug design. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (23): 2439–89. DOI: 10.2174/0929867323666160517121629.
 20. Hughes JP, Rees S, Kalindjian SB, Philpott KL. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol.* 2011; 162 (6): 1239–49. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.
 21. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997; 23 (1–3): 3–25. DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1.
 22. Garcia da Silva AC, Rodrigues BDS, Andrade WM, Marques Dos Santos TR, de Carvalho FS, Sanz G, et al. Antiangiogenic and antitumoral activity of LQFM126 prototype against B16F10 melanoma cells. *Chem Biol Interact.* 2020; 325: 109127. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109127.
 23. Yamada K, Hori Y, Inoue S, Yamamoto Y, Iso K, Kamiyama H, et al. E7386, a selective inhibitor of the interaction between β -catenin and CBP, exerts antitumor activity in tumor models with activated canonical Wnt signaling. *Cancer Res.* 2021; 81 (4): 1052–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0782.
 24. Zhang YF, Zhang ZH, Li MY, Wang JY, Xing Y, Ri M, et al. Britannin stabilizes T cell activity and inhibits proliferation and angiogenesis by targeting PD-L1 via abrogation of the crosstalk between Myc and HIF-1 α in cancer. *Phytomedicine.* 2021; 81: 153425. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153425
 25. Yoon SH, Kim BK, Kang MJ, Im JY, Won M. Miconazole inhibits signal transducer and activator of transcription 3 signaling by preventing its interaction with DNA damage-induced apoptosis suppressor. *Cancer Sci.* 2020 Jul; 111 (7): 2499–507. DOI: 10.1111/cas.14432. Epub 2020 May 31. PMID: 32476221; PMCID: PMC7385363.
 26. Osmaniye D, Korkut Çelikaş B, Sağlık BN, Levent S, Acar Çevik U, Kaya Çavuşoğlu B, et al. Synthesis of some new benzoxazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *Eur J Med Chem.* 2021; 210: 112979. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112979.
 27. Zhang N, Wang J, Sheng A, Huang S, Tang Y, Ma S, et al. Emodin inhibits the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells through activation of aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Front Pharmacol.* 2021; 11: 622046. DOI: 10.3389/fphar.2020.622046.
 28. Qin J, Liu J, Wu C, Xu J, Tang B, Guo K, et al. Synthesis and biological evaluation of (3/4-(pyrimidin-2-ylamino) benzoyl)-based hydrazine-1 carboxamide/carbothioamide derivatives as novel RXR α antagonists. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020; 35 (1): 880–96. DOI: 10.1080/14756366.2020.1740692.
 29. Zi CT, Yang L, Hu Y, Zhang P, Tang H, Zhang BL, et al. Synthesis, antitumor activity, and molecular docking of (-)-epigallocatechin-3-gallate-4 β -triazolopodophyllotoxin conjugates. *J Asian Nat Prod Res.* 2020; 1–9. DOI: 10.1080/10286020.2020.1786066.
 30. Huang WY, Zhang XR, Lyu L, Wang SQ, Zhang XT. Pyridazino[1,6-b]quinazolinones as new anticancer scaffold: synthesis, DNA intercalation, topoisomerase I inhibition and antitumor evaluation in vitro and in vivo. *Bioorg Chem.* 2020; 99: 103814. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103814.
 31. Karatas E, Foto E, Ertan-Bolelli T, Yalcin-Ozkut G, Yilmaz S, Ataei S, et al. Discovery of 5-(or 6)-benzoxazoles and oxazolo[4,5-b]pyridines as novel candidate antitumor agents targeting hTopo II α . *Bioorg Chem.* 2021; 112: 104913. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104913.
 32. Fukuda T, Nanjo Y, Fujimoto M, Yoshida K, Natsui Y, Ishibashi F, et al. Lamellarin-inspired potent topoisomerase I inhibitors with the unprecedented benzo[g][1]benzopyrano[4,3-b]indol-6(13H)-one scaffold. *Bioorg Med Chem.* 2019; 27 (2): 265–77. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.11.037.
 33. Acar Çevik U, Sağlık BN, Osmaniye D, Levent S, Kaya Çavuşoğlu B, Karaduman AB, et al. Synthesis, anticancer evaluation and molecular docking studies of new benzimidazole-1,3,4-oxadiazole derivatives as human topoisomerase types I poison. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020; 35 (1): 1657–73. DOI: 10.1080/14756366.2020.1806831.
 34. Song Y, Feng S, Feng J, Dong J, Yang K, Liu Z, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline derivatives containing indole skeleton as anti-cancer agents targeting topoisomerase II. *Eur J Med Chem.* 2020; 200: 112459. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112459.
 35. Al-Wahaibi LH, Gouda AM, Abou-Ghadiir OF, Salem OIA, Ali AT, Farghaly HS, et al. Design and synthesis of novel 2,3-dihydropyrazino[1,2-a]indole-1,4-dione derivatives as antiproliferative EGFR and BRAFV600E dual inhibitors. *Bioorg Chem.* 2020; 104: 104260. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104260.
 36. Eissa IH, Ibrahim MK, Metwaly AM, Belal A, Mehany ABM, Abdelhady AA, et al. Design, molecular docking, in vitro, and in vivo studies of new quinazolin-4(3H)-ones as VEGFR-2 inhibitors with potential activity against hepatocellular carcinoma. *Bioorg Chem.* 2021; 107: 104532. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104532.
 37. Dai MD, Wang YL, Fan J, Dai Y, Ji YC, Sun YM, et al. DW14383 is an irreversible pan-FGFR inhibitor that suppresses FGFR-dependent tumor growth in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Sin.* 2020. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41401-020-00567-3>. DOI: 10.1038/s41401-020-00567-3.
 38. Ahmed MF, Santali EY, El-Haggag R. Novel piperazine-chalcone hybrids and related pyrazoline analogues targeting VEGFR-2 kinase; design, synthesis, molecular docking studies, and anticancer evaluation. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021; 36 (1): 307–18. DOI: 10.1080/14756366.2020.1861606.
 39. Zhuo LS, Wu FX, Wang MS, Xu HC, Yang FP, Tian YG, et al. Structure-activity relationship study of novel quinazoline-based 1,6-naphthyridinones as MET inhibitors with potent antitumor efficacy. *Eur J Med Chem.* 2020; 208: 112785. DOI: 10.1016/j.

- ejmech.2020.112785.
40. Nan X, Zhang J, Li HJ, Wu R, Fang SB, Zhang ZZ, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel N-sulfonylamidine-based derivatives as c-Met inhibitors via Cu-catalyzed three-component reaction. *Eur J Med Chem.* 2020; 200: 112470. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112470.
 41. Krishan S, Sahni S, Richardson DR. The anti-tumor agent, Dp44mT, promotes nuclear translocation of TFEB via inhibition of the AMPK-mTORC1 axis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866 (12): 165970. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165970.
 42. Cullen JK, Boyle GM, Yap PY, Elmlinger S, Simmons JL, Broit N, et al. Activation of PKC supports the anticancer activity of tigilanol tiglate and related epoxytiglanes. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 207. DOI: 10.1038/s41598-020-80397-9.
 43. Wagner E, Wietrzyk J, Psurski M, Becan L, Turlej E. Synthesis and anticancer evaluation of novel derivatives of isoxazolo[4,5-e] [1,2,4]triazepine derivatives and potential inhibitors of protein kinase C. *ACS Omega.* 2020; 6 (1): 119–34. DOI:10.1021/acsomega.0c03801.
 44. Gilles P, Kashyap RS, Freitas MJ, Ceusters S, Van Asch K, Janssens A, et al. Design, synthesis and biological evaluation of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-based protein kinase D inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2020; 205: 112638. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112638.
 45. Sootome H, Miura A, Masuko N, Suzuki T, Uto Y, Hirai H, et al. Inhibitor TAS-119 enhances antitumor efficacy of taxanes in vitro and in vivo: preclinical studies as guidance for clinical development and trial design. *Mol Cancer Ther.* 2020; 19 (10): 1981–91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0036.
 46. Kar S, Ramamoorthy G, Mitra K, Shivalingegowda N, Mahesha, Mavileti SK, et al. Synthesis of novel spirobibenzopyrans as potent anticancer leads inducing apoptosis in HeLa cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2020; 30 (12): 127199. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127199.
 47. Massaro M, Barone G, Barra V, Cancemi P, Di Leonardo A, Grossi G, et al. Pyrazole[3,4-d]pyrimidine derivatives loaded into halloysite as potential CDK inhibitors. *Int J Pharm.* 2021; 599: 120281. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120281.
 48. Ismail MI, Mohamady S, Samir N, Abouzid KAM. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine inhibitors as antitumor agents. *ACS Omega.* 2020; 5 (32): 20170–86. DOI: 10.1021/acsomega.0c01829.
 49. Zhang ZY, Dong SM, Liu YH, Zhang MM, Zhang JK, Zhu HJ, et al. Enhanced anticancer activity by the combination of vinpocetine and sorafenib via PI3K/AKT/GSK-3 β signaling axis in hepatocellular carcinoma cells. *Anticancer Drugs.* 2021. Available from: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/Abstract/2021/09000/Enhanced_antitumor_activity_by_the_combination_of.7.aspx. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001056.
 50. Zeytin E, Altintop MD, Sever B, Özdemir A, Ellakwa DE, Ocak Z, et al. A new series of antileukemic agents: design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of thiazole-based abl1 kinase inhibitors. *Anticancer Agents Med Chem.* 2021; 21 (9): 1099–109. DOI: 10.2174/1871520620666200824100408.
 51. Wang Y, Lv Z, Chen F, Wang X, Gou S. Discovery of 5-(3-chlorophenylamino) benzo[c][2,6] naphthyridine derivatives as highly selective ck2 inhibitors with potent cancer cell stemness inhibition. *J Med Chem.* 2021; 64 (8): 5082–98. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00131.
 52. Yang H, Wang X, Wang C, Yin F, Qu L, Shi C et al. Optimization of WZ4003 as NIAK inhibitors against human colorectal cancer. *Eur J Med Chem.* 2021; 210: 113080. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.113080.
 53. Wu Q, Chen DQ, Sun L, Huan XJ, Bao XB, Tian CQ et al. Novel bivalent BET inhibitor N2817 exhibits potent anticancer activity and inhibits TAF1. *Biochem Pharmacol.* 2021; 185: 114435. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114435.
 54. Gan L, Gan Z, Dan Y, Li Y, Zhang P, Chen S, et al. Tetrazanbigen derivatives as peroxisome proliferator-activated receptor gamma (ppary) partial agonists: design, synthesis, structure-activity relationship, and anticancer activities. *J Med Chem.* 2021; 64 (2): 1018–36. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c01512.
 55. Zhang D, Sun G, Peng L, Tian J, Zhang H. Calycosin inhibits viability, induces apoptosis, and suppresses invasion of cervical cancer cells by upregulating tumor suppressor miR-375. *Arch Biochem Biophys.* 2020; 691: 108478. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108478.
 56. Szczuka I, Wiśniewski J, Kustrzeba-Wójcicka I, Terlecki G. The effect of 3-bromopyruvate on the properties of cathepsin B in the aspect of metastatic potential of colon cancer cells. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29 (8): 949–57. DOI: 10.17219/acem/123622. PMID: 32820873.
 57. Ge Y, Yoon SH, Jang H, Jeong JH, Lee YM. Decursin promotes HIF-1 α proteasomal degradation and immune responses in hypoxic tumour microenvironment. *Phytomedicine.* 2020; 78: 153318. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153318.
 58. Tabatabaei Dakhili SA, Pérez DJ, Gopal K, Haque M, Ussher JR, Kashfi K, et al. SP1-independent inhibition of FOXM1 by modified thiazolidinediones. *Eur J Med Chem.* 2021; 209: 112902. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112902.
 59. Liu Y, Peng X, Li H, Jiao W, Peng X, Shao J, et al. STAT3 inhibitor napabucasin inhibits tumor growth and cooperates with proteasome inhibition in human ovarian cancer cells. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2021. DOI: 10.2174/1574892816666210224155403.
 60. Wang X, Wu K, Fang L, Yang X, Zheng N, Du Z, et al. Discovery of N-substituted sulfamoylbenzamide derivatives as novel inhibitors of STAT3 signaling pathway based on Niclosamide. *Eur J Med Chem.* 2021; 218:113362. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113362.
 61. Zhang J, Li C, Zhang L, Heng Y, Xu T, Zhang Y, et al. Andrographolide induces noxa-dependent apoptosis by transactivating atf4 in human lung adenocarcinoma cells. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 680589. DOI:10.3389/fphar.2021.680589.
 62. Ibrahim TS, Hawwas MM, Taher ES, Alhakamy NA, Alfaleh MA, Elagawany M, et al. Design and synthesis of novel pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-4-one bearing quinoline scaffold as potent dual PDE5 inhibitors and apoptotic inducers for cancer therapy. *Bioorg Chem.* 2020; 105: 104352. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104352.
 63. Abosharaf HA, Diab T, Atlam FM, Mohamed TM. Osthole extracted from a citrus fruit that affects apoptosis on A549 cell line by histone deacetylase inhibition (HDACs). *Biotechnol Rep (Amst).* 2020; 28: e00531. DOI: 10.1016/j.btre.2020.e00531.
 64. Xie Z, Wang F, Lin L, Duan S, Liu X, Li X, et al. An SGLT2 inhibitor modulates SHH expression by activating AMPK to inhibit the migration and induce the apoptosis of cervical carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2020; 495: 200–10. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.09.005.
 65. Watanabe S, Nishijima N, Hirai K, Shibata K, Hase A, Yamanaka T, et al. Anticancer activity of amb4269951, a choline transporter-like protein 1 inhibitor, in human glioma cells. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13 (5): 104. DOI: 10.3390/ph13050104.
 66. Hyun SY, Le HT, Min HY, Pei H, Lim Y, Song I, et al. Evodiamine inhibits both stem cell and non-stem-cell populations in human cancer cells by targeting heat shock protein 70. *Theranostics.* 2021; 11 (6): 2932–52. DOI: 10.7150/thno.49876.
 67. Tentori L, Dorio AS, Mazzon E, Muzi A, Sau A, Cuzzocrea S, et al. The glutathione transferase inhibitor 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanol (NBDHEX) increases temozolomide efficacy against malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2011; 47(8): 1219–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.12.008.
 68. Altamura G, Degli Uberti B, Galiero G, De Luca G, Power K, Licenziato L, et al. The small molecule BIBR1532 exerts potential anti-cancer activities in preclinical models of feline oral squamous cell carcinoma through inhibition of telomerase activity and down-regulation of TERT. *Front Vet Sci.* 2021; 7: 620776. DOI: 10.3389/fvets.2020.620776.
 69. Wang J, Iannarelli R, Pucciarelli S, Laudadio E, Galeazzi R, Giangrossi M, et al. Acetylshikonin isolated from *Lithospermum erythrorhizon* roots inhibits dihydrofolate reductase and hampers autotrophic mammary carcinogenesis in Δ 16HER2 transgenic mice. *Pharmacol Res.* 2020; 161: 105123. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105123.
 70. Ding W, Zhang H, Mei G. Synergistic antitumor activity of DHA and JQ1 in colorectal carcinoma. *Eur J Pharmacol.* 2020; 885: 173500. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173500.
 71. Yuan LW, Jiang XM, Xu YL, Huang MY, Chen YC, Yu WB, et al.

- Licochalcone A inhibits interferon-gamma-induced programmed death-ligand 1 in lung cancer cells. *Phytomedicine*. 2021; 80: 153394. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153394.
72. Boichuk S, Galemnikova A, Bikinieva F, Dunaev P, Aukhadieva A, Syuzov K, et al. 2-APCAs, the novel microtubule targeting agents active against distinct cancer cell lines. *Molecules*. 2021; 26 (3): 616. DOI: 10.3390/molecules26030616.
 73. Lin S, Liang Y, Cheng J, Pan F, Wang Y. Novel diaryl-2H-azirines: Antitumor hybrids for dual-targeting tubulin and DNA. *Eur J Med Chem*. 2021; 214: 113256. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113256.
 74. Sardaru MC, Craciun AM, Al Matarnah CM, Sandu IA, Amarandi RM, Popovici L, et al. Cytotoxic substituted indolizines as new colchicine site tubulin polymerisation inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020; 35 (1): 1581–95. DOI: 10.1080/14756366.2020.1801671.
 75. Li X, Liu Y, Zhao Y, Tian W, Zhai L, Pang H, et al. Rhein derivative 4f inhibits the malignant phenotype of breast cancer by downregulating Rac1 protein. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 754. DOI: 10.3389/fphar.2020.00754.
 76. Yao Y, Yao QY, Xue JS, Tian XY, An QM, Cui LX, et al. Dexamethasone inhibits pancreatic tumor growth in preclinical models: Involvement of activating glucocorticoid receptor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020; 401: 115118. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115118.
 77. Wang SS, Zhang QL, Chu P, Kong LQ, Li GZ, Li YQ, et al. Synthesis and antitumor activity of α,β -unsaturated carbonyl moiety-containing oleanolic acid derivatives targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Bioorg Chem*. 2020; 101: 104036. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104036.
 78. Liu H, Li X, Duan Y, Xie JB, Piao XL. Mechanism of gypenosides of *Gynostemma pentaphyllum* inducing apoptosis of renal cell carcinoma by PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Ethnopharmacol*. 2021; 271: 113907. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113907.
 79. Li X, Zhao J, Yan T, Mu J, Lin Y, Chen J, et al. Cyanidin-3-O-glucoside and cisplatin inhibit proliferation and downregulate the PI3K/AKT/mTOR pathway in cervical cancer cells. *J Food Sci*. 2021. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1750-3841.15740>. DOI: 10.1111/1750-3841.15740.
 80. Ma W, Zhang Q, Li X, Ma Y, Liu Y, Hu S, et al. IPM712, a vanillin derivative as potential antitumor agents, displays better antitumor activity in colorectal cancers cell lines. *Eur J Pharm Sci*. 2020; 152: 105464. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105464.
 81. Han Y, Tian Y, Wang R, Fu S, Jiang J, Dong J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of thieno[3,2-d]pyrimidine derivatives containing aroyl hydrazone or aryl hydrazide moieties for PI3K and mTOR dual inhibition. *Bioorg Chem*. 2020; 104: 104197. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104197.
 82. Wang T, Wang J, Ren W, Liu ZL, Cheng YF, Zhang XM. Combination treatment with artemisinin and oxaliplatin inhibits tumorigenesis in esophageal cancer EC109 cell through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Thorac Cancer*. 2020; 11 (8): 2316–24. DOI: 10.1111/1759-7714.13570.
 83. Gabata R, Harada K, Mizutani Y, Ouchi H, Yoshimura K, Sato Y, et al. Anti-tumor activity of the small molecule inhibitor PRI-724 against β -catenin-activated hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2020; 40 (9): 5211–19. DOI: 10.21873/anticancer.14524.
 84. Shang FF, Wang JY, Xu Q, Deng H, Guo HY, Jin X, et al. Design, synthesis of novel celastrol derivatives and study on their antitumor growth through HIF-1 α pathway. *Eur J Med Chem*. 2021; 220: 113474. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523421003238?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113474.
 85. Ge Y, Yoon SH, Jang H, Jeong JH, Lee YM. Decursin promotes HIF-1 α proteasomal degradation and immune responses in hypoxic tumour microenvironment. *Phytomedicine*. 2020; 78: 153318. DOI:10.1016/j.phymed.2020.153318.
 86. Kang DY, Sp N, Lee JM, Jang KJ. Antitumor effects of ursolic acid through mediating the inhibition of STAT3/PD-L1 signaling in non-small cell lung cancer cells. *Biomedicines*. 2021; 9 (3): 297. DOI:10.3390/biomedicines9030297.
 87. Cui J, Li H, Wang Y, Tian T, Liu C, Wang Y, et al. Skullcapflavone I has a potent anti-pancreatic cancer activity by targeting miR-23a. *Biofactors*. 2020; 46 (5): 821–30. DOI: 10.1002/biof.1621.
 88. Houssein M, Abi Saab W, Khalil M, Khalife H, Fatfat M. Cell death by gallotannin is associated with inhibition of the JAK/STAT pathway in human colon cancer cells. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020; 92: 100589. DOI: 10.1016/j.curtheres.2020.100589.
 89. Luo W, Sun R, Chen X, Li J, Jiang J, He Y, et al. ERK activation-mediated autophagy induction resists licochalcone a-induced anticancer activities in lung cancer cells in vitro. *Onco Targets Ther*. 2021; 13: 13437–50. DOI: 10.2147/OTT.S278268.
 90. Zhang WH, Chen S, Liu XL, Bing-Lin, Liu XW, Zhou Y. Study on antitumor activities of the chrysin-chromene-spirooxindole on Lewis lung carcinoma C57BL/6 mice in vivo. *Bioorg Med Chem Lett*. 2020; 30 (17): 127410. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127410.
 91. Kwak AW, Yoon G, Lee MH, Cho SS, Shim JH, Chae JI. Picropodophyllotoxin, an epimer of podophyllotoxin, causes apoptosis of human esophageal squamous cell carcinoma cells through ROS-mediated JNK/P38 MAPK pathways. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (13): 4640. DOI: 10.3390/ijms21134640.
 92. Potočnjak I, Šimić L, Gobin I, Vukelić I, Domitrović R. Antitumor activity of luteolin in human colon cancer SW620 cells is mediated by the ERK/FOXO3a signaling pathway. *Toxicol In Vitro*. 2020; 66: 104852. DOI:10.1016/j.tiv.2020.104852.
 93. Brooks JD, Teraoka SN, Bernstein L, Mellemkjær L, Malone KE, Lynch CF, et al. Common variants in genes coding for chemotherapy metabolizing enzymes, transporters, and targets: a case-control study of contralateral breast cancer risk in the WECARE Study. *Cancer Causes Control*. 2013; 24 (8): 1605–14. DOI: 10.1007/s10552-013-0237-6.
 94. Bushweller JH. Targeting transcription factors in cancer — from undruggable to reality. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19 (11): 611–24. DOI: 10.1038/s41568-019-0196-7.
 95. Lu H, Zhou Q, He J, Jiang Z, Peng C, Tong R, et al. Recent advances in the development of protein-protein interactions modulators: mechanisms and clinical trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5 (1): 213. DOI: 10.1038/s41392-020-00315-3.
 96. Ivanov AA, Khuri FR, Fu H. Targeting protein-protein interactions as an anticancer strategy. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34 (7): 393–400. DOI: 10.1016/j.tips.2013.04.007.
 97. Engin HB, Kreisberg JF, Carter H. Structure-based analysis reveals cancer missense mutations target protein interaction interfaces. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0152929. DOI: 10.1371/journal.pone.0152929.
 98. Porta-Pardo E, Garcia-Alonso L, Hrabe T, Dopazo J, Godzik A. A pan-cancer catalogue of cancer driver protein interaction interfaces. *PLoS Comput Biol*. 2015; 11 (10): e1004518. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004518.
 99. Duffy MJ, Crown J. Drugging "undruggable" genes for cancer treatment: Are we making progress? *Int J Cancer*. 2021; 148 (1): 8–17. DOI: 10.1002/ijc.33197.
 100. Santos R, Ursu O, Gaulton A, Bento AP, Donadi RS, Bologa CG, et al. A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2017; 16 (1): 19–34. DOI: 10.1038/nrd.2016.230.