Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 30, No. 4, Winter 2020 ORIGINAL ARTICLE

# The comparison of the effect of different inhibitors on aromatase enzyme effective in the breast cancer by molecular docking method

***Mahboobeh Kian*[1], *Elham Tazikeh-Lemeski*[2]**
[1] *PhD Candidate, Department of Chemistry, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran*
[2]*Associate Professor, Department of Chemistry, Gorgan Branch, Islamic Azad University, Gorgan, Iran*

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]

[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

## Abstract

**Background**: Aromatase is an enzyme that plays an important role in the development of estrogen-positive breast cancer. Estrogens are essential in human and mainly in women because of their role in sexual development and reproduction. Adverse effects of some aromatase inhibitors increase the need to discover new inhibitors with higher selectivity, lower toxicity and improved potency. In this study, the binding state of all three generations of aromatase inhibitors to the molecular structure of this protein using molecular docking method has been studied.
**Materials and methods**: In general, the inhibitors based on steroid scaffolds (formestane and exemestane) have higher binding energy than azole scaffolds (fadrozole, anastrozole, letrozole), which may be due to their high structural strength.
**Results**: Among all the considered structures studied, exemestane had the highest (negative) binding energy as well as the lowest inhibitory constant. The free energy of binding and the inhibitory constants was -8.77 kcal $mol^{-1}$ and 373.32 nM respectively, which means that aromatase activity will be inhibited at the low concentrations of this anti-cancer drug.
**Conclusion**: The knowledge gained from this study will have important implications regarding for pharmaceutical design.
**Keywords**: *Aromatase enzyme, Inhibitor, Molecular docking, Exemestane (Aromasin).*

**Cited as:** Kian M, Tazikeh-Lemeski E, The comparison of the effect of different inhibitors on Aromatase enzyme effective in the breast cancer by molecular docking method. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(4): **396-407.**

**Correspondence to:** Elham Tazikeh-Lemeski
***E-mail:*** Elham.tazikeh@gorganiau.ac.ir
**ORCID ID:** 000-0001-9939-1344
**Tel**: 01732151434
**Received:** 4 Feb 2020; **Accepted:** 19 Apr 2020

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۴، زمستان ۹۹، صفحات ۳۹۶ تا ۴۰۷

Original Article

# مقایسه اثر مهارکننده‌های مختلف بر روی آنزیم آروماتاز موثر درسرطان پستان به کمک روش داکینگ مولکولی

محبوبه کیان[۱]، الهام تازیکه لمسکی[۲]

[۱] دانشجوی دکتری، گروه شیمی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران
[۲] دانشیار، گروه شیمی، واحد گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، گرگان، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** *آروماتاز، آنزیمی است که نقش مهمی در ایجاد سرطان گیرنده استروژن مثبت پستان دارد. استروژن‌ها به دلیل نقشی که در رشد جنسی و تولید مثل دارند، در انسان و به طور عمده در زنان ضروری هستند. اثرات نامطلوب موجود در برخی مهارکننده‌های آروماتاز، نیاز به کشف مهارکننده های جدید با توانایی گزینش پذیری بالاتر، سمیت کمتر و بهبود قدرت را روز به روز افزایش می‌دهند. در این مطالعه، حالت اتصال هر سه نسل از مهارکننده های آنزیم آروماتاز به ساختار مولکولی این پروتئین با استفاده از روش داکینگ مولکولی بررسی شده است.*

**روش بررسی:** *به طور کلی، مهارکننده ها بر اساس داربست استروئیدی (فرمستان واگزمستان)، انرژی اتصال بیشتری از داربست آزول (فادروزول، آناسترووزول و لتروزول) به نمایش می گذارند که این می تواند به دلیل استحکام ساختاری بالای این مهارکننده‌ها باشد.*

**یافته‌ها:** *از بین تمامی ساختارهای مورد مطالعه، اگزمستان بیشترین (منفی‌ترین) انرژی اتصال و همچنین کمترین مقدار ثابت بازدارندگی را به خود اختصاص داد. مقادیر انرژی آزاد اتصال ($\Delta G_b$) و ثابت مهارکنندگی ($k_i$) اگزمستان به ترتیب ۸/۷۷- کیلوکالری بر مول و ۳۷۳/۳۲ نانومولار بود؛ این بدان معنی است که در غلظت‌های پایینی از این دارو، فعالیت آنزیم آروماتاز مهار خواهد شد.*

**نتیجه‌گیری:** *دانش به دست آمده از این مطالعه پیامدهای مهمی در طراحی های دارویی پیش رو خواهد داشت.*

***واژگان کلیدی:*** *آنزیم آروماتاز، مهارکننده، داکینگ مولکولی، اگزمستان (آروماسین).*

## مقدمه

سرطان در جهان یکی از دلایل اصلی مرگ و میر است و در اثر آن حدود ۶/۷ میلیون نفر در سال ۲۰۰۷ فوت شده‌اند. در زنان، سرطان پستان عامل اصلی مرگ و میر و موضوع جدیدی در بین سرطان‌هاست (۱). یک روش درمانی معمول برای سرطان پستان در مراحل اولیه و حساس به هورمون، جراحی است که توسط رادیوتراپی انجام می‌شود. علاوه بر این، درمان غدد درون ریز (بهمراه/ بدون) شیمی درمانی بسته به مرحله تومور انجام می‌شود. در زنان سالم، استروژن‌ها به طور عمده در تخمدان‌ها و همچنین در بافت چربی، پستان، پوست و استخوان تولید می‌شوند (۲). پس از یائسگی، سینه‌ها منبع اصلی تولید استروژن هستند. برای حالت دوم، میزان استروژن‌های تولید شده در پستان قابل مقایسه با آن است که در تخمدان‌ها توسط زنان قبل از یائسگی تولید می‌شود که چهار تا شش برابر بیشتر از میزان موجود در سرم است. تقریباً ۶۰ ٪ سرطان‌های قبل از یائسگی و ۷۵ ٪ از سرطان‌های بعد از یائسگی وابسته به

آدرس نویسنده مسئول: گرگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد گرگان، گروه شیمی، الهام تازیکه لمسکی
(**Email**: Elham.tazikeh@gorganiau.ac.ir)
**ORCID ID:** 000-0001-9939-1344
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۱۱/۲۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۹/۱/۳۱

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

هورمون هستند (۳)، این بدان معنی است که استروژن‌های درون‌زا در اصل برای تکثیر مورد نیاز هستند. بسیاری از داروهای مورد استفاده در درمان سرطان پستان گیرنده استروژن از نظر مکانیسمی مبتنی بر تداخل در تولید استروژن یا عملکرد استروژن هستند. آروماتاز، آنزیمی است که در شبکه آندوپلاسمی سلول‌های تولید کننده استروژن قرار دارد و در تبدیل آندروژن به استروژن عمل می‌کند. این ترکیب از زنجیره پلی پپتیدی از ۵۰۳ اسید آمینه و یک گروه پروستاتیک هم در محل فعال آن تشکیل شده است. شکاف ویژه آندروژن متشکل از باقی مانده‌های آب-گریز و قطبی در محدوده محل اتصال آروماتاز واقع شده است. برای جلوگیری از تولید استروژن، مهار آنزیم از طریق استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز ضروری است. AIها فقط برای زنان یائسه موثر است، زیرا آنها مانع تولید استروژن در تخمدان‌ها نمی‌شوند، بلکه فقط بر روی استروژن محلی تولید شده توسط سلول‌های سرطانی پستان عمل می‌کنند. بنابراین، AI به عنوان خط مقدم درمان سرطان پستان وابسته به استروژن است (۱). ساختمان کریستالوگرافی آنزیم آروماتاز در سال ۲۰۰۹ معرفی شده است (۴). ژن این آنزیم ده پروموتور دارد؛ بنابراین می‌توان در بسیاری از موارد با اتصال به آن، تغییرات کاربردی متفاوتی را در این آنزیم ایجاد کرد (۸-۵). اخیراً ساختار بلوری آروماتاز جفت انسان توسط Ghosh و همکارانش شناسایی شده است (۹). در دسترس بودن جزئیات ساختاری در سایت فعال آروماتاز در درک خصوصیات اتصال AIها و همچنین ارزیابی واکنش کلیدی مورد نیاز در مکانیسم آروماتاز کمک می‌کند. این امر فرصتی را فراهم می‌کند که با درک آن می‌توان از اساس مولکولی برای ویژگی آنزیم آروماتاز و مکانیسم کاتالیزوری منحصر به فرد آن، که برای رشد نسل بعدی AIها ضروری است، استفاده کرد. مشابه این روش را در بررسی مهار آنزیم تایروزیناز با آنتی‌اکسیدان‌های شیمیایی مختلف موثر در جلوگیری از لک‌های پوستی بررسی و برتری اثر کوجیک اسید را نسبت به بقیه مشاهده کردیم (۱۰). همچنین در بررسی دیگری در مطالعه برهمکنش بین پروتئین آمیلوئید بتا با یون فلزی روی و نقش آن در بیماری آلزایمر، با کمک روش مدل‌سازی و دینامیک مولکولی نتایج جالبی به دست آمد که دلیلی بر قدرت این روش در توضیح بسیاری از برهمکنش‌های پروتئین- لیگاند می‌تواند باشد (۱۱). تا به امروز، سه نسل از AIها در دسترس هستند (شکل ۱).

اولین نسل AIها، آمینوگلوتتماید (aminoglutethimide) است که در اواخر دهه ۱۹۷۰ به بازار عرضه شد (۱۴-۱۲). این دارو قادر بود محیطی با کمبود استروژن در بیماران ایجاد کند، ولی در مصرف کنندگانآن سطح آندرستندیون (Androstenedion) به شدت بالا می‌رفت (۱۵، ۱۶). با گذشت زمان مشخص شد که در حقیقت این دارو یک مهارکننده آروماتاز است (۲۰-۱۷). متأسفانه، آمینوگلوتتماید به دلیل دارا بودن چندین عیب از جمله مهم‌ترین آنها سمیت بالا (۲۱، ۲۲) و عدم گزینش پذیری، از ایده آل بودن دارو به دور بود، زیرا همزمان قادر بود سایر آنزیم‌های CYP450 را که در بیوسنتز کورتیزول و آلدوسترون وجود دارد را نیز مهار کند. چنین نقص‌هایی، کاربرد آن را محدود و منجر به خروج نهایی آن از بازار شد. با این وجود، آمینوگلوتتماید برای AIهای بعدی با تکیه بر توسعه بیشتر، قدرت انتخاب پذیری بالاتر و سمیت کمتر به کار گرفته شده است. به این صورت صفحه‌های جدیدی در کتاب درمان هورمونی سرطان پستان ایجاد شد که شامل شکل گرفتن ایدهٔ مهارکننده‌های جدید آروماتاز برای درمان سرطان پستان بود به شکلی که عوارض سمی آمینوگلوتتمایدها را نداشته باشد. در ادامه به نسل دوم مهارکننده‌ها، فادروزول (fadrozole) که شامل یک گروه ایمیدازول است توجه شد (۲۳)، که از آمینوگلوتتماید، گزینش پذیرتر و قوی‌تر بود. با این وجود، هنوز هم اثراتی در بیوسنتز آلدوسترون، پروژسترون و کورتیکواسترون از خود نشان داد. فرمستان (Formestane) (۲۴)، اولین AI انتخابی است که در آزمایش بالینی مورد استفاده قرار گرفت و نشان داده شد که مؤثر است و به خوبی توسط بیمار تحمل می‌شود (۲۵). سرانجام، نسل سوم AIها شامل تریازول (triazole)، آناستروزول (exemestane) (۲۶) و لتروزول (letrozole) (۲۷) و یک آنالوگ استروئیدی، به نام اگزمستان (exemestane) (۲۷) بود این AIها در مقایسه با تاموکسیفن، در مرحله مقدماتی و پیشرفته سرطان سینه، اثرات بهتر و سمیت کمتری نشان داده‌اند. به همین دلیل، آخرین نسل AIها توسط FDA به عنوان داروهای رده اول برای درمان سرطان پستان توصیه شده است. آناستروزول و لتروزول، مشتقات غیر استروئیدی و مهار کننده رقابتی آندرستندیون (androstenedione) (سابستریت طبیعی) هستند.

آروماتاز را باید با توجه به ساختار آنها به دو کلاس مجزا تقسیم بندی کرد: استروئیدی و غیر استروئیدی.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

مهارکننده‌های استروئیدی ساختار مشابهی با ASD بستر طبیعی دارند و از این رو به عنوان بسترهای شبه آروماتاز عمل می‌کنند. به گونه‌ای که این مهار کننده‌ها به طور غیرقابل برگشت محل فعال آنزیم را به هم متصل می‌کنند و بنابراین به عنوان یک غیرفعال کننده مکانیسم یا مهارکننده خودکشی در نظر گرفته شوند، به طور غیرقابل برگشت به رسپتور آروماتاز می چسبند و باعث تخریب ترکیب پروتئین و دارو می‌شوند (۲۸، ۲۹). در بین نسل دوم‌ها، فرمستان و در بین نسل سوم‌ها اگزمستان از این گروه هستند. انواع غیراستروئیدی که بیشتر ترکیبات مبتنی بر آزول مانند آناستروزول یا لتروزول هستند که مشتقات تریازول هستند. این مهارکننده‌ها برای اتصال آنزیم به طور برگشت پذیر با بستر طبیعی رقابت می‌کنند؛ بنابراین با تکه‌های هم-آهن کوفاکتور تداخل می‌کنند (۳۳-۳۰). از ناحیهٔ P450 به آروماتاز می‌چسبند، پس می‌توانند بدون ایجاد تخریب از آن جدا شوند. خود آمینوگلوتتماید و روگلتماید و فدرازول از نسل اول و دوم و آنسترازول و لتروزول از نسل سوم از این گونه هستند (۳۷-۳۴).

در حال حاضر روش درمانی اول برای سرطان پستان وابسته به هورمون پیشرفته مبتنی بر نسل سوم AI است. این خانواده از مهارکننده‌ها شامل سه ترکیب است: آناستروزول، لتروزول و اگزمستان که به ترتیب با نام های تجاری ®Arimidex، ®Femara و ®Aromasin به بازار عرضه می شوند (۳۸). بنابراین، مهار آنزیم آروماتاز با استفاده از داروهای شناخته شده به عنوان مهارکننده‌های آروماتاز خط مقدم درمانی این نوع سرطان‌ها است.

رویکردهای شبیه سازی مولکولی شیمی محاسباتی برای موفقیت در مورد واکنش‌های شیمیایی و مکانیسم‌های اتصال طیف گسترده‌ای از سیستمهای بیولوژیکی و شیمیایی با موفقیت به کار گرفته شده‌اند. تاکنون، ابزارهای محاسباتی بی شماری برای طراحی دارو در دسترس است و داکینگ مولکولی بستر مناسبی برای درک مکانیسم مولکولی حاکم بر مهار آنزیم فراهم می‌کند. در این مطالعه، حالت اتصال آروماتاز با هر سه نسل از AI، با استفاده از متصل شدن مولکولی به ساختار بلوری آروماتاز، توضیح و ترکیب مولکولی تمامی مهارکننده‌ها از نظر هندسی بهینه و پیش بینی می‌شود که اطلاعات به دست آمده از این مطالعه برای طراحی بیشتر AIهای جدید سودمند باشد.

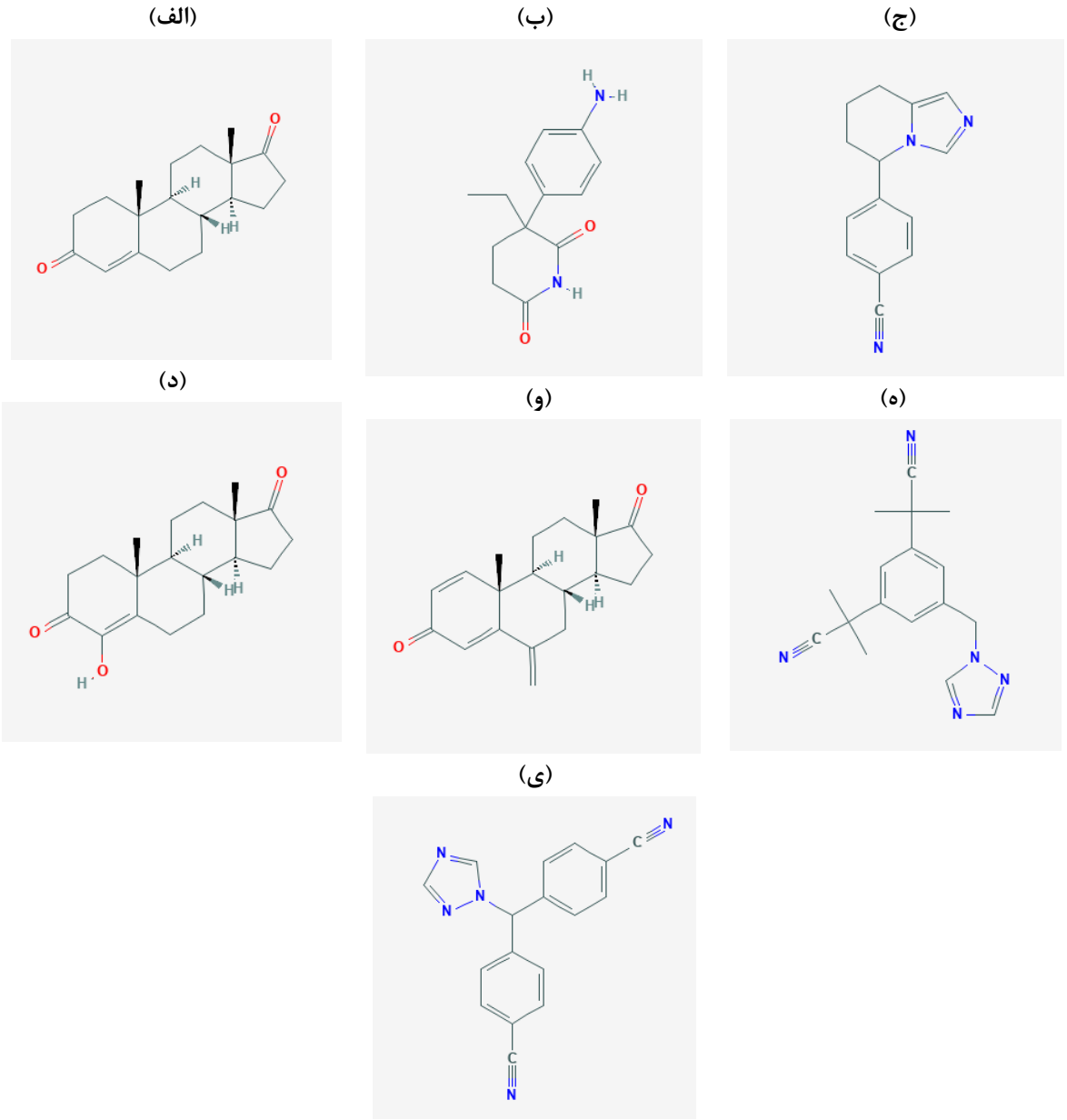
## مواد و روشها

در دوران اخیر، مهارآنزیم آروماتاز با استفاده از روش‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه، بر روی تمامی سه نسل مهار کننده های آروماتاز متمرکز شده‌ایم (شکل ۱). به دلیل شباهت فراوان اگزمستان (۶- متیلن-آندرواستا-۱و۴-دی ان-۳و۱۷-دیون) با سابستریت طبیعی (آندروستندیون)، ساختار این مهارکننده مورد توجه بیشتری قرار گرفته است (شکل ۲). اگزمستان نوعی آنالوگ استروئیدی است که به صورت کاتالیستی به یک گونه واکنش شیمیایی تبدیل شده و منجر به غیرفعال شدن برگشت ناپذیر آروماتاز می‌شود. تفاوت اصلی بین اگزمستان و آندروستندیون عبارت از جایگزینی گروه متیلیدین بر روی $C_6$ است که وجود متیلیدین پیوند اگزمستان در محل فعال، با استفاده از "گیره آب‌گریز" متشکل از رزیدجو های Thr-310، Val-370 و Ser-478 بهبود پیدا خواهد کرد. لازم به ذکر است که رزیدجوهای درگیر در پیوند هیدروفوبی شامل F134, F221, W224, A306, D309, T310 و V370, L372, V373, L477, S478 هستند (۳۹) و وجود پیوند دوگانه بین کربن‌های شماره ۱ و ۲ در اگزمستان که فعالیت مهارکنندگی آن به این پیوند مرتبط می‌شود (شکل ۳) (۴۰). چگونگی نحوه اتصال و مشارکت رزیدجوهای لیگاندهای مختلف با آنزیم آروماتاز در شکل ۴ قابل مشاهده است.

### تهیه ساختار پروتئین و لیگاند

ساختار کریستالی آروماتاز (PDB ID: 3EQM) به عنوان هدف داکینگ برای هر سه نسل از داروهای AI پس از برداشتن بستر طبیعی آندروستندیون استفاده شد (۴۱). برای تهیه ساختار آروماتاز برای داکینگ، اتمهای هیدروژن ضروری، بارهای اتمی کولمن و پارامترهای انحلال با استفاده از AutoDockTools (۴۲) و PyRx0.3 (۴۳) اضافه شد. برای هماهنگی کوردیناسیون فلز در انجام شبیه سازی‌های داکینگ محاسبه شد. مجموعه‌ای از بارحاصل، از کار Favia و همکارانش، برروی رزیدجو heme و اتم آهن به دست آمد (۴۴). داروهای AI که شامل آمینوگلوتتماید، فرمستان، فادروزول، آناستروزول و لتروزول است، از PubChem (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) (۴۵) به دست آمد و به عنوان لیگاند استفاده شد. ساختارهای لیگاند با استفاده از روش B3LYP /6-31G (d) (۴۶) از نظر هندسی با گوسین ۰۹ (۴۷) بهینه شدند. در مرحله بعد، ساختارهای لیگاند با ادغام اتم‌های هیدروژن غیر قطبی، اضافه کردن بارهای جزئی و تعیین پیوندهای قابل چرخش، برای داکینگ آماده شدند.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]




**شکل ۱.** انواع ساختارهای شیمیایی مهارکننده‌های آروماتاز (گرفته شده از پایگاه Pubchem). الف. Androstenedione (سابستریت طبیعی)، ب. Aminoglutethimide (مهار کننده نسل اول)، ج. Fadrozole (مهار کننده نسل دوم)، د. Formestane (مهار کننده نسل دوم)، و. Exemestane (مهار کننده نسل سوم)، ه. Anastrozole (مهار کننده نسل سوم)، ی. Letrozole (مهار کننده نسل سوم)

### داکینگ مولکولی

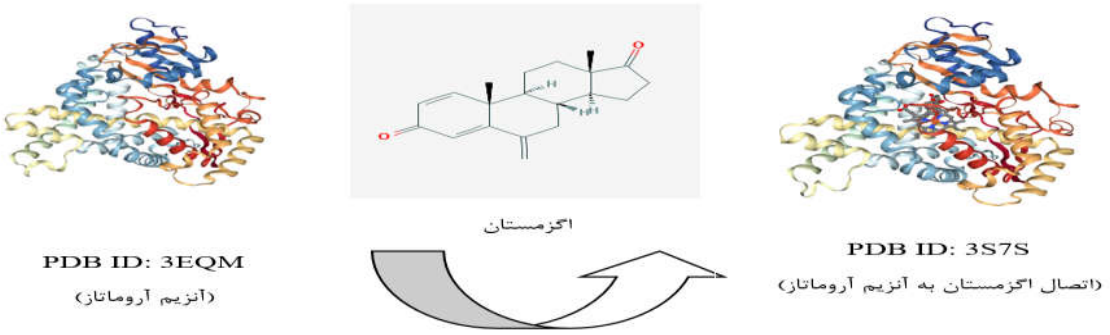
محاسبات داکینگ با کمک نرم افزار AutoDock، نسخه ۴,۲ با استفاده از الگوریتم Lamarckian (۴۸) و PyRx 0.3 انجام شد. اندازه جعبه ۵۰ x ۶۴ x ۷۸ Å با فاصله ۰,۳۷۵ Å با استفاده از AutoGrid ساخته شد (۴۲). شبکه در مختصات x و y و z از ۸۳/۳۵، ۴۹۰/۶۰ و ۵۰/۶۰ محور قرار داشت که به عنوان رزیدجو محل اتصال گزارش شد (۹). موقعیت اولیه، جهت گیری و چرخش مولکول‌های لیگاند به طور تصادفی تنظیم شد. توزیع جمعیت از ۲۵۰ نمونه تصادفی استفاده شد. به منظور اعتبارسنجی صحت سیستم داکینگ، سابستریت طبیعی آندروستندیون دوباره به آروماتاز متصل شد و جهت گیری آن با توجه به ساختار کریستالی مشخص شد. مجذور انحراف مربع میانگین (RMSD) بین ساختار کریستالی مشاهده شده و ساختار پیش بینی شده بدست آمده از AutoDock مقدار 1.350 Å را

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]



(ب) (الف)

**شکل ۲.** ساختار شیمیایی مهارکننده اگزمستان (الف) و سابستریت طبیعی آندروستندیون (ب)




**شکل ۳** . نمایش اتصال اگزمستان به آنزیم آروماتاز با کمک داکینگ مولکولی (گرفته شده از پایگاه Protein Data Bank)

نشـان داد. تجزیـه و تحلیـل نتـایج اتصـال بـا اسـتفاده از AutoDockTools (۴۹) و PyMOL (۵۰) انجـام شـد. داکینـگ مولکولی برای روشن کردن حالت اتصال آروماتاز و مهارکننده‌هـای آن انجام شد. برای این منظور، در مجموع ۶ مهارکننده (شـکل ۱) به محل اتصال آروماتاز متصل شدند. بـرای ارزیـابی صـحت انجـام داکینگ، بستر متصل از ساختار کریستالی آروماتاز خارج و دوبـاره به آنزیم متصل شد. انعطاف پـذیری کنفورماسـیونی محـل اتصـال پروتئین یک مسئله مهـم در مطالعـات داکینـگ مولکـولی اسـت. برای غلبه بـر مسـئله انعطـاف پـذیری تطبیقـی از سـایت اتصـال پروتئین، آروماتاز وابسته بـه بسـتر (PDB id: 3EQM) بـه عنـوان هدف داکینگ استفاده شد. حالت اتصال با کمترین انرژی اتصال و بالاترین دسته بندی کلاستر به عنوان مدل نهـایی بـرای آنـالیز بـا کمک AutoDockTools و PyMOL انتخاب شد. در ایـن مطالعـه، اتصال آنزیم آروماتاز با مهار کننده‌های مورد مطالعه بـا اسـتفاده از نرم افزار داکینگ مولکولی مشخص شد. AutoDock با اسـتفاده از الگوریتم Lamarckian برای مدل سازی برهمکنش بـین آروماتـاز و مهارکننده‌های آن اسـتفاده شـد. محاسـبات داکینـگ مولکـولی برای آندروستندیون، فادروزول، فرمستان و اگزمستان، یـک حالـت واحد از تعامل لیگاند-گیرنده که با حضور یک نـوار فرکـانس تنهـا در هیستوگرام را نمایش می‌دهـد. از طـرف دیگـر، موقعیـت‌هـای اتصـال بـرای آمینوگلوتتمایـد، آناسـتروزول و لتـروزول، خطـوط فرکانسی متعددی را نشان مـی‌دهنـد کـه بیشـترین جمعیـت بـا حداقل انرژی را به نمـایش مـی‌گـذارد. نتـایج بـه دسـت آمـده از AutoDock اطلاعات مربـوط بـه جهـت گیـری اتصـال از فعـل و انفعـالات پـروتئین- لیگانـد را ارائـه مـی‌دهدکـه عـلاوه بـر ایـن، انرژی‌های آزاد اتصال ($\Delta G_b$) و ثابت بازدارندگی مهارکننده‌هـا ($K_i$) محاسبه می‌شود که در جدول ۱ فهرست شده‌اند.

## یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصل از جدول ۱، از سابستریت (آندرستندیون) به مهارکننده‌های نسل سوم، کاهش مقدار $\Delta G_b$ از ۸/۳۴- به ۶/۵۴- کیلوکالری بر مول و افزایش مقدار ثابت مهارکنندگی این آنزیم از ۷۷۲/۱۱ نانو مولار به ۱۶/۵ میکرو مولار، حاکی از سطح انرژی بالاتر محصولات نسبت به ساختارهای داکینگ شده است. با مقایسه بین سه نسل از AIها، مشاهده شد که قدرت مهارکنندگی آنزیم آروماتاز به طور پیوسته از نسل اول تا نسل سوم افزایش یافته است. همچنین آمینوگلوتتماید (اولین نسل از AI) در

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

**جدول ۱.** مقادیر انرژی‌های آزاد پیوندی ($\Delta G_{binding}$) و ثابت بازدارندگی ($K_i$) سابستریت طبیعی (a)، مهارکننده های آروماتاز نسل اول (b)، مهارکننده‌های آروماتاز نسل دوم (c) و مهارکننده های آروماتاز نسل سوم (d)

| Ligand | Binding Energy $\Delta G_{binding}$ (kcal mol$^{-1}$) | Inhibition Constant $K_i$ | H-Bond Interaction |
|---|---|---|---|
| Androstenedione[a] | -۸/۳۴ | ۷۷۲/۱۱nM | Met 374, Thr 310 |
| Aminoglutethimide[b] | -۶ | ۴۰/۲۷µM | Asp 309, Asp 371, Leu 372 |
| Fadrozole[c] | -۷/۵۵ | ۲/۹۳µM | – |
| Formestane[c] | -۸/۵۵ | ۵۴۲/۸۹nM | Met 374, Ser478 |
| Exemestane[d] | -۸/۷۷ | ۳۷۳/۳۲nM | Met 374 |
| Anastrozole[d] | -۷/۶۱ | ۲/۶۲µM | Arg 375, Arg 435 |
| Letrozole[d] | -۶/۵۴ | ۱۶/۱۵µM | Ala 438 |

تعامل آبگریزی با محل اتصال آروماتاز به همراه تعامل پیوند هیدروژنی با Asp 309, Asp 371, Leu 372 درگیر می‌شود (۵۱).

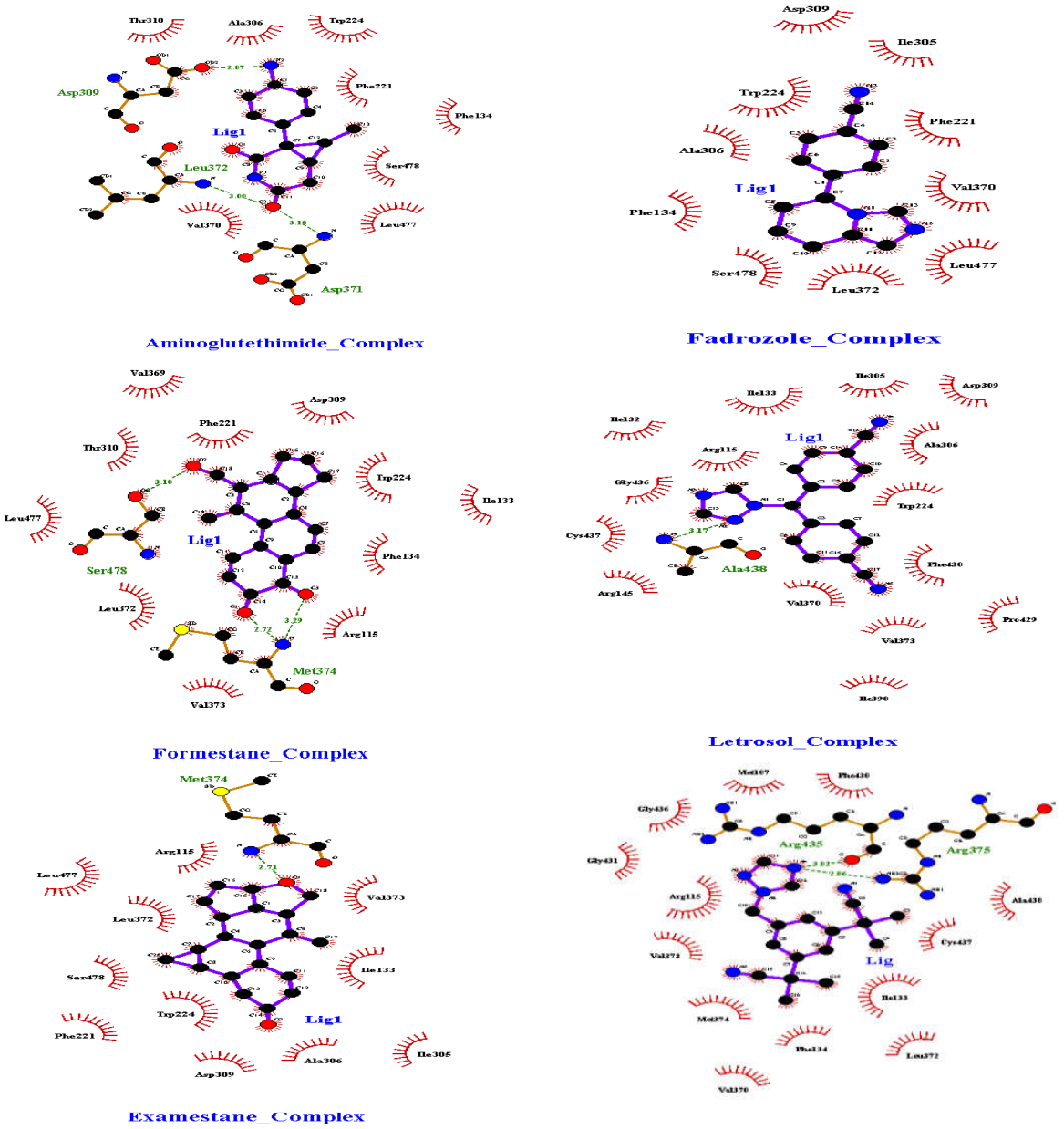
علیرغم داشتن چندین نقطه تعامل، به طرز شگفت‌آوری آمینوگلوتتماید انرژی اتصال نسبتاً کم (۶- کیلو کالری بر مول) و ثابت بازدارندگی نسبتاً زیاد (۴۰/۲۷ میکرو مولار) دارد. چنین نتایجی (کم بودن مقدار انرژی آزاد اتصال و زیاد بودن مقدار ثابت مهارکنندگی)، ناکارآمدی آمینوگلوتتماید را به عنوان AI نشان خواهد داد. نسل دوم AIها، از فادروزول و فرمستان تشکیل شده است. مشاهده شده است که برای فادروزول و فرمستان، تفاوت معنی‌داری در انرژی اتصال (۷/۵۵- و ۸/۵۵- کیلو کالری بر مول) و ثابت بازدارندگی (۲/۹۳ میکرو مولار و ۵۴۲/۸۹ نانو مولار) به ترتیب برای فادروزول فرمستان، را نشان داد. این تفاوت را می‌توان به این واقعیت نسبت داد که فادروزول و فرمستان داربست ساختاری متفاوتی دارند، که در اولی یکی از مشتقات آزول است، در حالی که دومی یک مشتق استروئید است. علاوه بر این، حالت‌های داکینگ برای هر دو ساختار کاملاً متفاوت بودند که فادروزول به طور عمده در تماس سطحی واندروالس آبگریز و هماهنگی نیتروژن آزول آن با اتم آهن heme بود، که به مقدار $\Delta G_b$ پایین‌تر کمک می‌کند (جدول ۱). از طرف دیگر، فرمستان در هر دوبرهمکنش، پیوند آبگریز وپیوند هیدروژنی با گروه‌های Met 374 و Ser 478، شرکت می‌کند که ارزش $\Delta G_b$ بالاتر آن را به خود اختصاص داده است. اگزمستان مهار قدرت-مندی را از خود نشان داد، اما به صورت برگشت ناپذیر به آروماتاز متصل می‌شود. شبیه به فرمستان، اگزمستان نیز در تشکیل پیوند هیدروژنی با آمین چارچوب Met 374 همراه با تعامل آبگریز درگیر می‌شود. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای اگزمستان با آندرستندیون نشان داد که اولی یک گروه متیلیدن اضافی را در موقعیت C6 فراهم می‌کند که دارای یک تماس واندروالس محکم‌تر و قوی‌تر با بقایای پروتئین اطراف است (۹). همچنین جالب است بدانیم فرمستان و اگزمستان که تنها AI با داربست استروئیدی هستند، بالاترین $\Delta G_b$ یعنی به ترتیب ۸/۵۵- و ۸/۷۷- کیلو کالری بر مول و بهترین عملکرد $K_i$ به ترتیب ۵۴۲/۸۹ و ۳۷۳/۳۲ نانو مولار را به دست آوردند. نسل سوم AI، از آناستروزول و لتروزول تشکیل شده است. لازم به ذکر است که این AIها نسبت به دو نسل قبلی (به استثنای فادروزول) با یکدیگر تفاوت دارند، زیرا از اتم‌های نیتروژن تشکیل شده‌اند، که مسئولیت هماهنگی با گروه هم (heme) را بر عهده دارد (۵۲). آناستروزول و لتروزول اتصال قوی اما برگشت پذیری را برای گروه هم تشکیل می‌دهند (۵۳، ۵۴). از نظر درمان، این نسل دارای خصوصیات بالاتری است، به طوری که ۱۰۰ تا ۳۰۰۰ برابر فعال‌تر و ۹۶ ٪ در مهار آروماتیزاسیون آندرستندیون در بدن از آمینوگلوتتماید مؤثرتر است (۵۵).

## بحث

در این مطالعه، بررسی برهمکنش آنزیم آروماتاز با مهارکننده‌های مختلف با کمک مدل‌سازی مولکولی انجام پذیرفت. نتایج نشان دادند که رزیدجوهای: قطبی (D309، T310، S478 و M374)، آروماتیک (F134، F221 و W224) و غیر قطبی ( A306، A307، V370، L372 و L477) در اتصال آروماتاز با AIها نقش کلیدی داشتند.

مطالعه حاضر توسط مطالعات قبلی مورد تایید است، زیرا مطابق مطالعات انجام گرفته پیشین، هرگز توانایی

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]




**شکل ۴.** نمایش نحوه اتصال مهارکننده‌های مختلف به آنزیم آروماتاز و مشارکت رزیدجوهای مختلف در محل فعال آنزیم

مهارکنندگی متوسط در نسل اول و دوم از ۹۰ درصد بیشتر نبوده است، ولی این میزان در نسل سومی‌ها به ۹۸ درصد می‌رسد. البته این توانایی در بین نسل سومی‌ها هم بسیار متفاوت است و باید گفت که در تمام مطالعات تجربی انجام گرفته، لتروزول قوی‌ترین قدرت مهار و کمترین سطح استروژن پلاسمایی را ایجاد کرده است (۵۶). زمانی که در بافت‌ها بررسی استروژن بافتی انجام می‌شود، کاهش استروژن در مورد لتروزول و آنسترازول برابر است (۵۵، ۵۶). درگذشته، در خصوص مقایسه داروهای مذکور با تاموکسیفن مطالعاتی انجام گرفته، از جمله، مقایسهٔ اگزمستان با تاموکسیفن که همچنان برتری این دارو بر تاموکسیفن در بیماران بعد از یائسگی ثابت شده است و درمطالعهٔ دیگری که بر روی آناسترازول و لتروزول در مقایسه با تاموکسیفن در این خانمها انجام گرفته است، نتایج کاملاً به نفع مهارکننده‌های آروماتاز است و به طور مشخصی پاسخ به درمان را بهبود بخشیده‌اند (۵۷، ۵۸). اولین عارضه جانبی استفاده از مهارکننده‌های آروماتاز، اختلالات استخوانی (استئوپورز) و متابولیسم لیپیدها

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

(مشکلات قلبی- عروقی) است. به طور مشخصی تقریباً تمامی مهارکننده‌های آروماتاز باعث افزایش متوسط استئوپورز می‌شوند و جالب اینکه عمل تاموکسیفن درست برعکس است و دانسیتهٔ استخوانی را افزایش می‌دهد (۵۹، ۶۰). مطالعات مختلف، هم در مورد اگزمستان (۶۱) و هم درمورد لتروزول (۶۲) نشان داده‌اند که این داروها باعث استئوپورز متوسط می‌شوند (۶۳) و اکثر مطالعات افزایش میزان شکستگی استخوانی را با این داروها در مقایسه با تاموکسیفن نشان داده‌اند (۶۴، ۶۵) و جالب اینکه اثر جانبی این داروها برروی استخوان با قطع مصرف دارو قابل برگشت است (۶۶). در خصوص عارضه دوم، اگزمستان و لتروزول آثار بسیارکمی بر لیپیدهای پلاسما دارند (۶۷، ۶۸). عارضه دیگری که به این داروهای مهارکننده نسبت داده می‌شود، مشکلات مفصلی و اسکلتی- عضلانی و خشکی صبحگاهی ناشی از مصرف آنها است که برخی از مصرف کنندگان این داروها از آن شکایت داشته (۶۹) و این حتی باعث میشود که بیش از نیمی از مبتلایان، دارو را مصرف نکنند.

از این مطالعه نتیجه گیری می‌شود که در مجموع مهارکننده‌های با ساختار استروئیدی مانند فرمستان و اگزمستان دارای $\Delta Gb$ بالاتری نسبت به مهارکننده‌های با ساختار آزول مانند فادروزول، آناستروزول، لتروزول هستند که این به علت ساختار محکم (rigid) آنها در مقابل ساختار دارای انعطاف (flexible) ترکیبات آزولی می‌تواند باشد. در نهایت از بین مهارکننده‌های با ساختار استروئیدی، اگزمستان (آروماسین) بیشترین اثر مهار کنندگی را از خود نشان می‌دهد که این نتایج در توافق با نتایج تجربی پیشین (۶۱، ۶۳، ۶۸-۶۶) و بررسی‌های مشابه جدیدی است که بر روی این دارو (۷۰، ۷۱) و همچنین داروی ضد سرطانی ایفوسفامید با کمک محاسبات مکانیک کوانتومی انجام گرفته است (۷۳). در واقع اگزمستان، مهارکننده خودکشی آروماتاز نسل سوم است که هم اکنون در معالجه سرطان پستان بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد.

## تقدیر و تشکر

این پژوهش در مرکز شیمی محاسباتی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان تحقق پذیرفت و یافته‌های حاصله، مستخرج از رساله دکتری می باشد.

## *REFERENCES*

1. Fontham ETH, Thun MJ, Ward E, Balch AJ, Delancey JOL, Samet JM. American Cancer Society perspectives on environmental factors and cancer. CA Cancer J Clin 2009; 59: 343-351.

2. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 116-124.

3. Russo J, Lareef MH, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 87: 1-25.

4. Bulun SE, Sebastian S, Takayama K. The human CYP19 (aromatase P450) gene: update on physiologic roles and genomic organization of promoters. J Steroid Biochem Mol Biol 2003;86:24–219.

5. Santen R J, Brodie H, Simpson E R, Siiteri P K, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. Endocrine Rev 2009; 30: 343-375.

6. Clyne CD, Kovacic A, Speed CJ. Regulation of aromatase expression by the nuclear receptor LRH-1 in adipose tissue. Mol Cell Endocrinol 2004; 215: 39–44.

7. Miki Y, Suzuki T, Tazawa C, Yamaguchi Y, Kitada K, Honma S, Moriya T, Hirakawa H, Evans DB, Hayashi S, Ohuchi N, Sasano H. Aromatase localization in human breast cancer tissues: possible interactions between intratumoral stromal and parenchymal cells. Cancer Res 2005; 65: 657–63.

8. Mendelson CR, Jiang B, Shelton JM. Transcriptional regulation of aromatase in placenta and ovary. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 67: 4945–54.

9. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. Nature 2009; 457: 219–23.

10. Azami F, Tazikeh-Lemeski E, Mahmood-Janloo MA. Kojic Acid Effect on the Inhibitory Potency of Tyrosinase. J Chem Health Res 2017; 7: 147–155.

11. Tazikeh-Lemeski E. The study of the interaction between amyloid beta protein and zinc ion and its role in Alzheimer's disease. Med Sci 2015; 25:198-205.

12. Santen RJ, Santner S, Davis B. Aminoglutethimide inhibits extraglandular estrogen production in postmenopausal women with breast carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1978; 47: 1257- 1265.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]
[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]
[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

13. Graves PE, Salhanick HA. Stereoselective inhibition of aromatase by enantiomers of aminoglutethimide. Endocrinology 1979; 105:52-57.

14. Attar E, Bulun S E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis. Fertil Steril 2006; 85: 1307-1318.

15. Brodie AM, Njar VC. Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment. Steroids 2000; 65: 171-179.

16. Lønning P E. The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer. Ann Oncol 2011; 22: 503-514.

17. Geisler J, Lønning PE. Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach. Clin Cancer Res 2005; 11: 2809-2821.

18. Smith I E, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. New Engl J Med 2003; 348: 2431-2442.

19. Recanatini M, Bisi A, Cavalli A, Belluti F, Gobbi S, Rampa A, et al. A new class of nonsteroidal aromatase inhibitors: design and synthesis of chromone and xanthone derivatives and inhibition of the P450 enzymes aromatase and 17α-hydroxylase/C17, 20-lyase. J Med Chem 2001; 44: 672-680.

20. Ford N A, Devlin K L, Lashinger L M, Hursting S D. Deconvoluting the obesity and breast cancer link: secretome, soil and seed interactions. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2013; 18: 267-275.

21. Miller WR. Background and development of aromatase inhibitors. In: Furr BJA, editor. Aromatase inhibitors. Basel, Switzerland: Birkhäuser Basel; 2008.

22. Avvaru S P, Noolvi M N, Aminbhavi T M, Chkraborty S, Dash A, Shukla SS. Aromatase inhibitors evolution as potential class of drugs in the treatment of postmenopausal breast cancer women. Mini Rev Med Chem 2018; 18: 609-621.

23. Geisler J. Aromatase inhibitors and inactivators for the treatment of postmenopausal breast cancer: a review. Cur Med Chem Immunol 2003; 3: 261-276.

24. Brueggemeier RW,Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. Endocrinol Rev 2005; 26: 331-345.

25. Miller W R, Jackson J. The therapeutic potential of aromatase inhibitors: Expert Opin Investig Drugs 2003; 12: 337-351.

26. Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M, Demers L, Yates R, Webster A. ARIMIDEX: A new oral, once-a-day aromatase inhibitor. J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 53: 175-179.

27. Dutta U, Pant K. Aromatase inhibitors: Past, present and future in breast cancer therapy. Med Oncol 2008; 25: 113-124.

28. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. Cancer Control 2002; 9: 9–15.

29. Hong Y, Yu B, Sherman M. Molecular basis for the aromatization reaction and exemestane-mediated irreversible inhibition of human aromatase. Mol Endocrinol 2007; 21: .14–401.

30. Lombardi P. Exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor of clinical relevance. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2002;1587: 326-337.

31. Galeazzi R, Massaccesi L. Insight into the binding interactions of CYP450 aromatase inhibitors with their target enzyme: a combined molecular docking and molecular dynamics study. J Mol Model 2011; 1-14.

32. Hong Y Y, Rashid R, Chen S A. Binding features of steroidal and nonsteroidal inhibitors. Steroids 2011; 76: 802-806.

33. Cepa M, da Silva EJT, Correia-da-Silva G, Roleira FMF, Teixeira NAA. Synthesis and biochemical studies of 17-substituted androst-3-enes and 3,4-epoxyandrostanes as aromatase inhibitors. Steroids 2008;73:1409-1415.

34. Newell D R, Silvester J, McDowell C, Burtles S S .The Cancer Research UK experience of pre-clinical toxicology studies to support early clinical trials with novel cancer therapies. Eur J Cancer 2004; 40: 899-906.

35 Geisler J, Lønning P E. Resistance to endocrine therapy of breast cancer: recent advances and tomorrow's challenges. Cl Breast Cancer 2001; 1: 297-308.

36. Lønning PE. Estradiol measurement in translational studies of breast cancer. Steroids 2015; 99:26-31.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]

[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]

[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

37. Recanatini M, Cavalli A, Valenti P. Nonsteroidal aromatase inhibitors: recent advances. Med Res Rev 2002; 22: 282-304.

38. Santen R J, Brodie H, Simpson E R, Siiteri P K, Brodie A. History of aromatase: Saga of an important biological mediator and therapeutic target. Endocr Rev 2009; 30: 343-375.

39. Ghosh D, Lo J, Morton D, Valette D, Xi J, Griswold J, et al. Novel aromatase inhibitors by structure-guided design. J Med Chem 2012; 55: 8464-8476.

40. Brueggemeier R W. Overview of the pharmacology of the aromatase inactivator exemestane. Breast Cancer Res. Treat 2002; 74: 177-185.

42. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J Comput Chem 2010;31:455-61.

43. Latha MS, Saddala MS. Molecular docking based screening of a simulated HIF-1 protein model for potential inhibitors. Bioinformation 2017;13:388-393.

44. Favia AD, Cavalli A, Masetti M, Carotti A, Recanatini M. Three-dimensional model of the human aromatase enzyme and density functional parameterization of the iron-containing protoporphyrin IX for a molecular dynamics study of heme-cysteinato cytochromes. Proteins 2006; 62: 1074-1087.

45. Cheng T, Zhao Y, Li X, Lin F, Xu Y, Zhang X, et al. Computation of octanol-water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge. J Chem Inf Model 2007; 47: 2140-2148.

46. Ahuja B L, Khera S, Mathur S, Heda N L. Compton profile study of tin. Curr Prot Bioinf 2006; 243: 625-634.

47. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al. Gaussian03. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA. 2003.

48. Greff K, Srivastava RK, Koutnik J, Steunebrink BR, Schmidhuber J. LSTM: A Search Space Odyssey. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst 2017;28:2222-2232.

49. Morris GM, Huey R, Olson AJ. Using AutoDock for ligand-receptor docking. Curr Prot Bioinf 2008; 24: 8.14.1-8.14.40.

50. Sousa SF, Fernandes PA, Ramos MJ. Protein-ligand docking: Current status and future challenges. Proteins 2006; 65 :15-26.

51. Wheeler SE, Houk KN. Substituent effects in the benzene dimer are due to direct interactions of the substituents with the unsubstituted benzene. J Am Chem Soc 2008; 130: 10854-10855.

52. Nantasenamat C, Isarankura-Na-Ayudhya C, Naenna T, Prachayasittikul VA .practical overview of quantitative structure-activity relationship. EXCLI J. 2009; 74-88.

53. Hong Y, Li H, Yuan Y-C, Chen S. Molecular Characterization of Aromatase. Ann NY Acad Sci 2009; 1155: 112-120.

54. Buzdar A.U, Robertson JF, Eiermann W, Nabholtz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. Cancer 2002; 95: 2006-2016.

55. Geisler J, Helle H, Ekse D. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. Clin Cancer Res 2008; 14: 6330–5.

56. Geisler J, Helle H, Ekse D, Duong N K, Evans D B, Nordbo, Lønning P E. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. Clin Cancer Res 2008;14: 6330-6335.

57. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: arandomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12: 1527–32.

58. Semiglazov V, Kletsel A, Semiglazov V. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). J Clin Oncol 2005; 23:16S.

59. Coleman R, Banks L, Girgis S. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density bone biomarkers and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol 2007; 8: 119-27.

60. Eastell R, Adams JE, Coleman RE. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008; 1; 26: 1051-7.

61. Brufsky A, Bundred N, Coleman R. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. Oncologist 2008; 13: 503–14.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]

[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]

[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]

62. Lønning PE, Geisler J, Krag LE. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5126–37.

63. Perez EA, Jesse RG, Pritchard KI. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCICCTG MA.17. J Clin Oncol 2006; 24: 3629–35.

64. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine- responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Oncol 2007; 25: 486–92.

65. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 559–70.

66. Geisler J, Lonning PE, Krag LE. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. Eur J Cancer 2006; 42: 2968–75.

67. Bonanni B, Johansson H, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Torrisi R, Sandri M T, et al. Effect of low dose tamoxifen on the insulin-like growth factor system in healthy women. Breast Cancer Res Treat 2001; 69: 21-27.

68. Lønning PE, Geisler J. Indications and limitations of third- gene ration aromatase inhibitors. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17: 723-39.

69. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 556–62.

70. Kian M, Tazikeh-Lemeski E. $B_{12}Y_{12}$ (Y: N, P) fullerene-like cages for drug-delivery systems; Molecular modeling investigation. J Mol Structure 2020; In Press.

71. Kian M, Tazikeh-Lemeski E. Adsorption behavior of Aromasin onto $C_{20}$ and $C_{24}$ nano-cages: Density functional theory study. Stru Chemist 2020; In Press.

72. Soltani A, Tazikeh-Lemeski E, Javan, M. A comparative theoretical study on the interaction of pure and carbon atom substituted boron nitride fullerenes with ifosfamide drug. J Mol Liquids 2020; 297:1-8.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-11 ]

[ DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.4.6.3 ]

[ DOI: 10.29252/iau.30.4.396 ]