

REPOZICIONIRANJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE HER2-POZITIVNEGA RAKA DOJK KOT INTEGRATIVNA STRATEGIJA ZA INOVACIJE IN POSPEŠEVANJE DOSTOPNOSTI ZDRAVIL

Luka Irenej Pečan¹, Anja Tanšek², Nuša Gorišek³, Stela Maček³, Minja Zorc²,
Marko Jeran³

¹ *University of Trieste, Department of Life Sciences, Trieste, Italy*

² *Univerza v Ljubljani, Biotehniška fakulteta, Oddelek za zootehniko, Katedra za genetiko, animalno biotehnologijo in imunologijo, Domžale, Slovenija*

³ *Institut "Jožef Stefan", Odsek za anorgansko kemijo in tehnologijo, Ljubljana, Slovenija*

Elektronski naslov: marko.jeran@ijs.si

Izleček

Pričujoča raziskava predstavlja odziv na biološko kompleksnost, terapevtske omejitve in javnozdravstveno breme, povezano z zdravljenjem HER2-pozitivnega raka dojke.

Osrednji cilj je bil poiskati kanidatne učinkovine za repozicioniranje in ovrednotiti potencial repozicioniranja kot racionalne in stroškovno učinkovite strategije za premagovanje odpornosti na terapijo, zmanjšanje časovnih in sistemskih ovir pri dostopu do zdravil ter razširitev terapevtskih možnosti. Pri tem je raziskava pokazala, da lahko z združevanjem različnih znanstvenih disciplin oblikujemo hiter in učinkovit raziskovalni model, ki poleg znanstvenih rezultatov poudarja tudi pomen interdisciplinarnega sodelovanja in novih načinov povezovanja v boju proti raku.

Takšen okvir presega zgolj biološko razumevanje bolezni, saj hkrati naslavlja vprašanja učinkovitosti zdravljenja, ekonomske trajnosti in dostopnosti terapij. Pomen za klinično prakso je v tem, da odpira pot k cenejšim in hitreje dostopnim terapevtskim možnostim, kar je še posebej relevantno v kontekstu odpornosti na standardne tarčne terapije in omejenih zdravstvenih virov.

Uvod

Pričujoča raziskava predstavlja odziv na biološko kompleksnost, terapevtske omejitve in javnozdravstveno breme, povezano z zdravljenjem HER2-pozitivnega raka dojke. Osrednji cilj je bil poiskati kanidatne učinkovine za repozicioniranje in ovrednotiti potencial repozicioniranja kot racionalne in stroškovno učinkovite strategije za premagovanje odpornosti na terapijo, zmanjšanje časovnih in sistemskih ovir pri dostopu do zdravil ter razširitev terapevtskih možnosti. Pri tem je raziskava pokazala, da lahko z združevanjem različnih znanstvenih disciplin oblikujemo hiter in učinkovit raziskovalni model, ki poleg znanstvenih rezultatov poudarja tudi pomen interdisciplinarnega sodelovanja in novih načinov povezovanja v boju proti raku. Takšen okvir presega zgolj biološko razumevanje bolezni, saj hkrati naslavlja vprašanja učinkovitosti zdravljenja, ekonomske trajnosti in dostopnosti terapij. Pomen za klinično prakso je v tem, da odpira pot k cenejšim in hitreje dostopnim terapevtskim možnostim, kar je še posebej relevantno v kontekstu odpornosti na standardne tarčne terapije in omejenih zdravstvenih virov.

Zakaj preučevati HER2-pozitivni rak dojke?

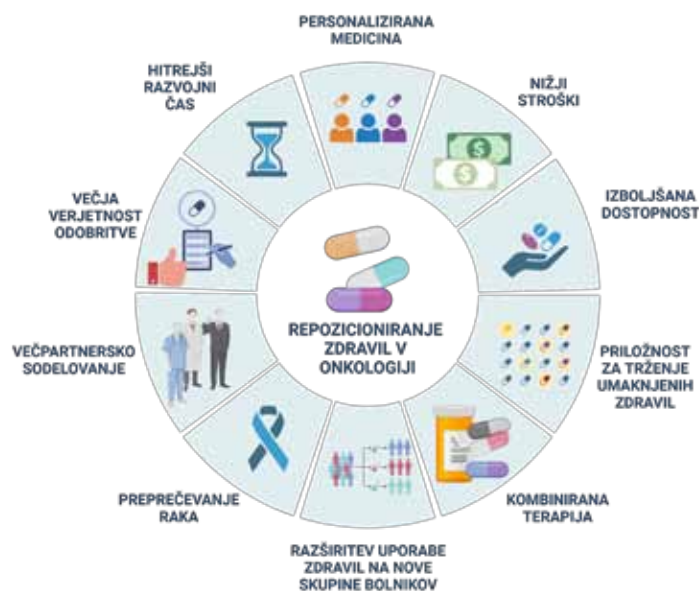
HER2-pozitiven rak dojke predstavlja približno 15 % vseh primerov raka dojke in je povezan z agresivnejšim potekom bolezni ter slabšo prognozo.¹ Humani receptor za epidermalni rastni faktor 2 (HER2) je transmembranski receptor tirozin-kinaze, ki ga kodira gen *ERBB2*. HER2 spada v družino receptorjev HER/EGFR, v katero sodijo še HER1 (EGFR, kodiran z genom *ERBB1*), HER3 (kodiran

z genom *ERBB3*) in HER4 (kodiran z genom *ERBB4*). Za razliko od drugih članov te družine, HER2 nima znanega liganda in ostaja v konstitutivno aktivni konformaciji, v kateri tvori homo- in heterodimere ter sproža signalne kaskade, ki spodbujajo celično proliferacijo, preživetje, angiogenezo in invazijo tumorja.^{1,2} Amplifikacija gena *ERBB2* vodi v prekomerno izraženo proteina HER2, kar lahko pri tumorskih celicah pomeni tudi do 1–2 milijona kopij receptorja na površini posamezne celice.² Tako povečano izražanje povzroči hiperaktivacijo proliferativnih in antiapoptotskih signalnih poti, zlasti kaskad PI3K/AKT/mTOR in MAPK.^{1,2}

HER2-pozitivni tumorji se klinično pogosto odlikujejo po hitri rasti in večji verjetnosti prizadetosti regionalnih bezgavk že ob postavitvi diagnoze. Poleg tega je pri teh bolnicah pogostejša pojavnost oddaljenih zasevkov.³ V primerjavi z drugimi podtipi raka dojke so HER2-pozitivni tumorji manj odzivni na standardne kemoterapije. Čeprav so zdravila proti HER2, kot so trastuzumab, lapatinib ali T-DM1, bistveno izboljšala preživetje, se pri številnih bolnicah sčasoma razvije pridobljena odpornost na ta zdravila.⁴ Na primer, skrajšane variante, kot je p95HER2, ali mutacije, kot je HER2-L755S, zmanjšajo vezavo trastuzumaba ali občutljivost na zaviralce kinaz.⁴ Poleg tega standardne terapije, usmerjene proti HER2, morda niso dostopne v vseh zdravstvenih sistemih zaradi visoke cene in zapletenih regulatornih postopkov, kar še dodatno povečuje globalne neenakosti zdravljenja raka.^{5,6}

Znanstveni okvir: repozicioniranje zdravil kot racionalna strategija

Repozicioniranje zdravil, pri katerem se obstoječa, že odobrena zdravila uporabijo za nove terapevtske indikacije, predstavlja strateško alternativo konvencionalnemu razvoju zdravil (Slika 1). V primerjavi z 10–15 leti in milijardnimi investicijami, potrebnimi za razvoj novih učinkovin, je prednost repozicioniranih zdravil v tem, da so njihova farmakokinetika, varnostni profil in proizvodni procesi že znani, kar bistveno skrajša čas do klinične uporabe pri novi indikaciji ter zmanjša stroške in tveganja, povezana z razvojem novih učinkovin.^{7,8} Ta strategija je še posebej pomembna v onkologiji, kjer zaradi visoke stopnje odpadlih kandidatov pri razvoju novih zdravil obstaja nujna potreba po hitrejših in stroškovno ugodnejših rešitvah.⁹



Slika 1: Priložnosti in možnosti repozicioniranja zdravil v onkologiji.

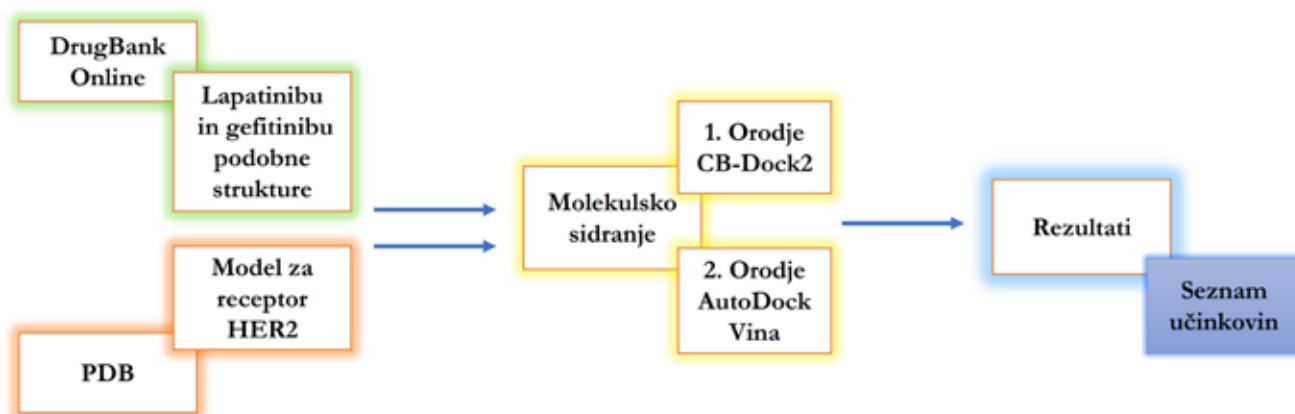
V tej raziskavi smo koncept repozicioniranja ponazorili z *in silico* pristopom, pri katerem smo uporabili molekularno sidranje na tarčo HER2 kot modelni primer. Namen ni bil le podrobna analiza posameznih učinkovin, temveč vzpostavitev raziskovalnega okvira, ki omogoča hitro prednostno razvrščanje potencialnih kandidatov za nadaljnjo validacijo. Takšen pristop združuje metodologije molekularne biologije in bioinformatike ter se smiselno povezuje s farmakoekonomskimi vidiki

izvedljivosti in dostopnosti zdravljenja. Na ta način raziskava služi kot dokaz koncepta, saj omogoča prehod od teoretičnih izhodišč do preverljivih hipotez, ki jih je mogoče nadgraditi z eksperimentalnimi in kliničnimi raziskavami.

Bioinformacijska analiza – metodologija in rezultati

Cilj raziskave je bil s pomočjo bioinformacijskih pristopov identificirati potencialne kandidate za repozicioniranje zdravil pri zdravljenju HER2-pozitivnega raka dojke. Naše hipoteze so temeljile na predpostavki, da med izbranimi ligandi obstajajo spojine s primerljivo ali višjo vezavno afiniteto kot jo izkazuje referenčni zdravili lapatinib (-11 kcal/mol) in gefitinib (-8 kcal/mol), zaradi česar bi bile primerne za nadaljnjo obravnavo. Prav tako smo predvidevali, da se določene spojine v vezavni žep HER2 receptorja ne umeščajo zaradi njihove prevelike molekulske mase ali nezmožnosti vzpostavitve zadostnega števila stabilnih interakcij z aminokislinami v vezavnem mestu.

Za metodološki okvir (Slika 2) smo uporabili pristop molekulskega sidranja, ki predstavlja uveljavljeno računalniško orodje za oceno interakcij med ligandi in proteinskimi tarčami.¹⁰ Kot referenčno zdravilo smo uporabili lapatinib, klinično potrjen inhibitor HER2, ki je ustrezna primerjalna kontrola za validacijo rezultatov. Poleg njega je bil vključen tudi gefitinib, inhibitor EGFR in soroden član družine HER receptorjev, ki je služil kot dodatna kontrola zaradi strukturne sorodnosti. Tukatinib, odobren za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojke, je bil uporabljen izključno kot validacijska točka in zato ni obravnavan kot kandidat za repozicioniranje.

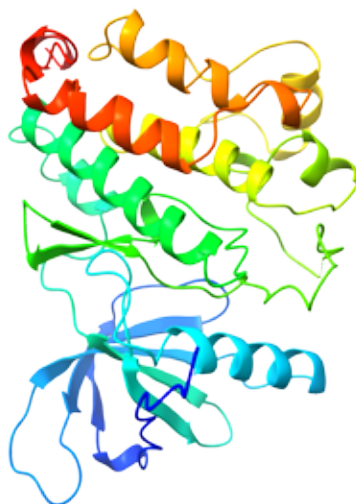


Slika 2: Shematski prikaz poteka raziskovalnega dela.

Identifikacijo strukturno podobnih spojin lapatinibu in gefitinibu smo izvedli v zbirki *DrugBank Online*¹¹, kjer smo uporabili prag podobnosti 0,5 in iskanje omejili na odobrene učinkovine. Pridobljene zapise molekul v formatu SMILES smo nato prenesli v zbirko *PubChem*¹² ter poiskali njihove tridimenzionalne strukture. Molekule, za katere tridimenzionalni model ni bil na voljo, zaradi prevelike kompleksnosti niso bile vključene v nadaljnje analize.

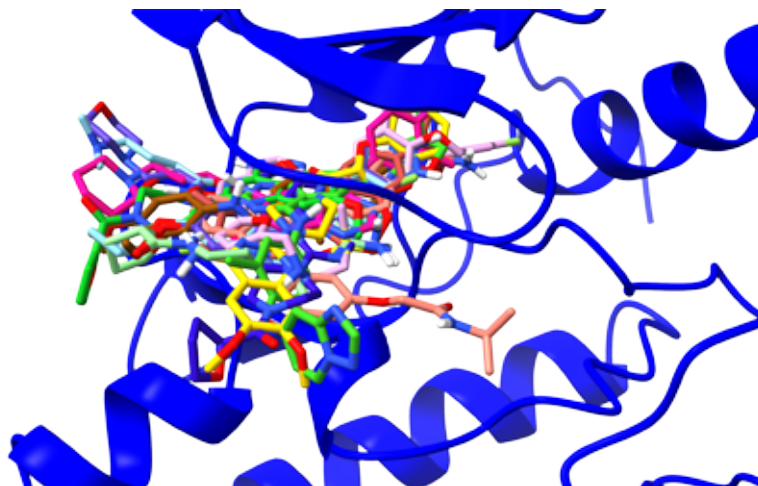
Kristalografsko strukturo receptorja HER2 smo pridobili iz zbirke *Protein Data Bank*¹³ in izbrali model 3PP0¹⁴, ki predstavlja neaktivno konformacijo proteina z ločljivostjo 2,80 Å. Strukturno smo pripravili z odstranitvijo odvečnih verig, ligandov in molekul vode ter dodajanjem polarnih vodikov in Kollmanovih nabojev, kar je omogočilo pripravo za molekulske sidranje.

Molekulsko sidranje smo izvedli z dvema programoma, *CB-Dock2*¹⁵ in *AutoDock Vina*.¹⁶ Prvi je spletno orodje, ki omogoča hitro in uporabniku prijazno izvedbo, medtem ko je *AutoDock Vina* naprednejše in zanesljivejše orodje, primerno za natančno kvantitativno oceno vezavne afinitete. Vrednotenje rezultatov smo zato oprli predvsem na analize pridobljene z *AutoDock Vina*, medtem ko so bili rezultati *CB-Dock2* uporabljeni za okvirno primerjavo. Pri določanju vezavnega mesta smo se oprli na predhodne raziskave¹⁰, kjer so bile opredeljene ključne aminokisline v interakciji z ligandom (Slika 3).



Slika 3: Kristalografska struktura receptorja HER2 v neaktivni obliki (3PP0).¹³

Rezultati analize so pokazali, da se je od 28 testiranih učinkovin le 14 ligandov umeščalo v vezavni žep receptorja HER2 (Slika 4). Najvišjo afiniteto je izkazal lapatinib (-11 kcal/mol), kar je skladno z njegovo znano farmakološko aktivnostjo. Med spojinami, ki so se vezale na ustrezno mesto, so se posebej izkazali inavolisib (-9,9 kcal/mol), belumosudil (-9,8 kcal/mol), doxazosin (-9,6 kcal/mol), dacomitinib (-9,5 kcal/mol), terazosin (-8,4 kcal/mol), prazosin (-8,2 kcal/mol), afatinib (-8,1 kcal/mol) in trimetreksat (-8 kcal/mol). Na podlagi primerjave z referenčnima zdraviloma lapatinib in gefitinib so navedene spojine opredeljene kot potencialni kandidati za nadaljnjo validacijo. Posebej velja izpostaviti belumosudil, ki je inhibitor ROCK-kinaze in že odobren za zdravljenje bolezni presadka proti gostitelju (*angl.* graft-versus-host) (GVHD)¹¹, kar dodatno potrjuje njegovo farmakološko relevantnost.



Slika 4: Uspešne vezave vseh ligandov v žep receptorja 3PP0 v programu AutoDock Vina.

Kljub obetavnim rezultatom je potrebno poudariti, da računalniško napovedane afinitete ne zadoščajo za neposredno klinično aplikacijo. Molekularno sidranje je izjemno uporabno kot orodje za prednostno razvrščanje spojin in oblikovanje testabilnih hipotez, vendar zahteva eksperimentalno validacijo z *in vitro* in *in vivo* študijami, preden lahko vodi do kliničnih preiskovanj.^{17,18} Nadaljnja integracija proteomskih in metabolomskih podatkov bi lahko v prihodnje dodatno izboljšala natančnost in zanesljivost bioinformacijskih napovedi.^{19,20}

Repozicioniranje onkoloških zdravil: priložnosti in omejitve

Povečevanje pojavnosti raka in vzporedno naraščajoče ekonomsko breme zdravljenja ustvarjata močan pritisk na zdravstvene sisteme in plačnike. Izdatki za onkološka zdravila rastejo hitreje od incidence bolezni, medtem ko številne nove terapije prinašajo majhne, postopne izboljšave izida v primerjavi s standardom zdravljenja.^{5,21} V tem okolju se repozicioniranje zdravil uveljavlja kot racionalna dopolnitev klasičnega razvoja: preskoči del predkliničnega in zgodnjega kliničnega tveganja, skrajša čas do trga ter zmanjša stroške, hkrati pa ohranja regulativne standarde kakovosti, varnosti in učinkovitosti.⁷

Agregirani podatki dosledno kažejo, da povprečni strošek razvoja novega zdravila znaša približno 2,5 milijarde EUR ob časovnici 10–15 let, medtem ko repozicioniranje praviloma zahteva 300 milijonov do 1,5 milijarde EUR in 3–12 let.^{7,21} Klinične faze, ki predstavljajo največji del stroškov (okvirno 44–66 %), so ključni vir prihrankov, saj repozicioniranje pogosto omogoča preskok faz I/II; posledično je verjetnost regulatorne odobritve višja (≈ 30 % proti ≈ 8 –12 % pri novih entitetah), ker so varnostni profili že dobro poznani.^{21–23}

Tudi regulatorni vidik dodatno podpira izvedljivost takšnih projektov. Za repozicionirane indikacije so na voljo pospešene oziroma sorazmerno manj zahtevne poti, kar skrajša čas do trga, čeprav zahteve glede dokazov učinkovitosti ostajajo nespremenjene.⁷ Tržni potencial repozicioniranih zdravil je sicer praviloma nižji kot pri novih entitetah zaradi konkurenčnega okolja in omejene ekskluzivnosti, vendar je poslovni primer lahko zelo prepričljiv v indikacijah z neizpolnjenimi terapevtskimi potrebami.^{6,9}

Osrednje omejitve pristopa izvirajo iz intelektualne lastnine in financiranja poznih kliničnih faz. Ker repozicionirane molekule pogosto ne omogočajo robustnih patentov na sestavo snovi (*angl.* composition-of-matter), se podjetja opirajo na patente uporabe in podatkovno/zakonsko ekskluzivnost, kar zmanjšuje izključitveno moč pravic intelektualne lastnine in stopnjo zaščite pred konkurenco, posledično pa zavira zasebne investicije.^{24–27} Zato pridobivajo pomen partnerstva med industrijo, akademijo in neprofitnimi akterji ter alternativni finančni modeli (patentni skladi, odprte licence), usmerjeni v sofinanciranje faz II/III.^{5,28–33}

Metodološko integracija bioinformacijskih orodij, od računalniškega presejanja in molekulskega sidranja do metod umetne inteligence, pospešuje identifikacijo kandidatov in oblikovanje hipotez za poznejšo eksperimentalno verifikacijo. V kombinaciji s sodobnimi dostavnimi tehnologijami lahko tak pristop izboljša terapevtski indeks repozicioniranih terapij in zmanjša toksičnost, vendar ne odpravlja potrebe po strogem, fazno ustreznem kliničnem preverjanju.^{7,21,34} Pri interpretaciji ekonomskih rezultatov je smiselna previdnost, saj so ocene občutljive na predpostavke o diskontiranju, izidnih merah, cenovni regulaciji in povračilih ter na dinamiko konkurence; dodatno negotovost vnašajo omejitve IP in potencialna off-label uporaba generikov.^{5,6}

Sklepno je repozicioniranje v povprečju stroškovno učinkovitejše in časovno hitrejšo od konvencionalnega razvoja, z višjo verjetnostjo uspeha in nižjim zgodnje-kliničnim tveganjem. Kljub nižjemu povprečnemu tržnemu potencialu in izzivom intelektualne lastnine ostaja repozicioniranje strateško pomemben instrument za izboljšanje dostopnosti onkoloških terapij, zlasti tam, kjer so potrebe bolnikov izrazito neizpolnjene. Za realizacijo potenciala v praksi so smiselni: (i) spodbujevalni mehanizmi za pozne klinične faze, (ii) standardizacija ekonomskih metodologij za primerljivost med trgi ter (iii) sistemska spodbuda odprtih inovacij in dostopa do “neuspešnih” molekul. Takšen sklop ukrepov na presečišču ekonomike zdravja, regulatorike in bioinformatike predstavlja pragmatično pot do hitrejših in širše dostopnih terapevtskih rešitev.^{5–7,21,34}

Interdisciplinarna zasnova in prenos znanja: reproducibilen model za prihodnje raziskave

Raziskava ponazarja sodoben interdisciplinarni pristop, ki presega okvire posameznih ved. Integracija molekularne biologije, bioinformatike, farmakologije in farmakoeconomike je omogočila oblikovanje

celostnega modela, ki HER2-pozitiven rak dojk obravnava kot biološki, farmacevtski, računalniški in zdravstveno-ekonomski izziv.

Posebnost projekta je lastna iniciativnost raziskovalcev (*angl.* investigator-initiated), neodvisna od formalnih razpisnih mehanizmov, kar poudarja znanstveno motivacijo in družbeno relevantnost teme. Poleg znanstvenih rezultatov je imel projekt izrazit izobraževalni učinek: vključil in opolnomočil je mlajše raziskovalce, okrepil mentorski prenos znanja ter spodbujal zgodnje vstopanje v raziskovalno delo. Predlagani interdisciplinarni okvir predstavlja reproducibilen model za prihodnje študije in čez-sektorsko sodelovanje, usmerjeno v translacijo rezultatov v klinično prakso in širši družbeni učinek.

Zahvala

Prispevek je nastal v okviru raziskav programov (P1-0045, P4-0220) Javne agencije za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS).

Literatura

1. Gutierrez C, Schiff R. HER2: Biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):55–62.
2. Pegram MD, Konecny G, Slamon DJ. The molecular and cellular biology of HER2/neu gene amplification/overexpression and the clinical development of Herceptin (Trastuzumab) therapy for breast cancer. In: Gradishar WJ, Wood WC (eds.), *Advances in breast cancer management.* 2000;103:57–75. Springer, Boston (MA), USA.
3. Goutsouliak K, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(4):233–250.
4. Vernieri C, et al. Resistance mechanisms to anti-HER2 therapies in HER2-positive breast cancer: Current knowledge, new research directions and therapeutic perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:53–66.
5. Weth FR, et al. Unlocking hidden potential: Advancements, approaches, and obstacles in repurposing drugs for cancer therapy. *Br J Cancer.* 2024;130(5):703–715.
6. World Health Organization 2. Repurposing of medicines in oncology – the underrated champion of sustainable innovation: Policy brief. 2021. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/3cb5499f-ff27-4129-8c74-1f560aed0444/content>
7. Chella N, Ranjan OP, Alexander A. Drug repurposing: Innovative approaches to drug discovery and development. 2024. Springer Singapore
8. Pushpakom S, et al. Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41–58.
9. Kodrič M, et al. Licenciranje v farmacevtski industriji: trendi in strategije. *Anali PAZU HD.* 2024;10(1–2):47–87.
10. Balbuena-Rebolledo I, et al. Repurposing FDA drug compounds against breast cancer by targeting EGFR/HER2. 2021;14(8):791.
11. Knox C, et al. DrugBank 6.0: The DrugBank knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(D1):D1265–D1275.
12. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, idr. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D1516–D1525.
13. Berman HM, et al. The protein data bank. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(1):235–242.
14. Aertgeerts K, et al. Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein. *J Biol Chem.* 2011; 286(21):18756–18765.
15. Liu Y, et al. CB-Dock2: Improved protein–ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W159–W164.
16. Eberhardt J, et al. AutoDock Vina 1.2.0: New docking methods, expanded force field, and Python bindings. *J Chem Inf Model.* 2021;61(8):3891–3898.
17. Meng Y, et al. A weighted bilinear neural collaborative filtering approach for drug repositioning. *Briefings in bioinformatics.* 2022. <https://consensus.app/papers/a-weighted-bilinear-neural-collaborative-filtering-meng-lu/7c1dec286515eeaa789602bdef2aed1/>
18. Zhao H, et al. Novel modeling of cancer cell signaling pathways enables systematic drug repositioning for distinct breast cancer metastases. *Cancer Res.* 2013;73(20):6149–6163.
19. Alam MS, et al. Bioinformatics and network-based screening and discovery of potential molecular targets and small molecular drugs for breast cancer. *Front Pharmacol.* 2022;13:942126.
20. Zhou H, et al. Informatics on drug repurposing for breast cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1933–1943.
21. PhRMA. Emerging value in oncology: How ongoing research expands the benefits of oncology medicines. 2023. https://irapatientinfo.org/wp-content/uploads/2023/07/PhRMA_Emerging-Value-Report_FIN-web_July2023_v2.pdf
22. Boyd KA, Fenwick E, Briggs A. Using an iterative approach to economic evaluation in the drug development process. *Drug Dev Res.* 2010;71(8):470–477.
23. Sertkaya A, Franz C. Antimicrobial drugs market returns analysis: Final report. Office of the assistant secretary for planning and evaluation. 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603193/>
24. Cha Y, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br J Pharmacol.* 2018;175(2):168–180.
25. Verbaanderd C, Meheus L, Huys I, Pantziarka P. Repurposing drugs in oncology: Next steps. *Trends Cancer.* 2017;3(8):543–546.
26. Murphy SM, et al. The Consortium for Clinical Investigations of Neurological Channelopathies (CINCH) and Inherited Neuropathies Consortium (INC) Consortia of the Rare Disease Clinical Research Network. Unintended effects of orphan product designation for rare neurological diseases. *Ann Neurol.* 2012;72(4):481–490.

27. Radley DC, et al. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021–1026.
28. Mueller-Langer F. Neglected infectious diseases: Are push and pull incentive mechanisms suitable for promoting drug development research?. *Health Econ Policy Law.* 2013;8(2):185–208.
29. Krishnamurthy N, et al. Drug repurposing: A systematic review on root causes, barriers and facilitators. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):970.
30. Lee JJ, Haupt JP. Scientific globalism during a global crisis: Research collaboration and open access publications on COVID-19. *High Educ.* 2021;81(5):949–966.
31. Fetro C. Connecting academia and industry for innovative drug repurposing in rare diseases: It is worth a try. *Rare Dis Orphan Drugs J.* 2023;2(2):7.
32. Roessler HI, et al. Drug repurposing for rare diseases. *Trends Pharm Sci.* 2021;42(4):255–267.
33. van den Berg S, de Visser S, Leufkens HGM, Hollak CEM. Drug repurposing for rare diseases: A role for academia. *Front Pharmacol.* 2021;12:746987.
34. Xia Y, et al. Drug repurposing for cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther.* 2024;9(1):92.