Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

# Repurposing Antifungal Drugs for Cancer Treatment: A Comprehensive Review of Mechanisms and Clinical Evidence

**A. Dastbaz Momtaz (MSc)[1], F. Z. Ranjbar Golafshani (PhD)[2], S. Mahdavi Omran (PhD)[3], M. Taghizadeh Aramaki (PhD)[3], Z. Bandalizadeh (PhD)[4], F. Kermani (PhD)[*3]**

1.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
2.Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran.
3.Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
4.Health Deputy Department, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran.

**[*]Corresponding Author: F. Kermani (PhD)**
**Address:** Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
**Tel:** +98 (11) 32190557. **E-mail:** kermani.f94@gmail.com

**Article Type**
**Review Paper**

**Received:**
**May 17th 2025**
**Revised:**
**Jul 14th 2025**
**Accepted:**
**Oct 4th 2025**

## ABSTRACT

**Background and Objective:** Cancer, as one of the most challenging diseases of the present era, has always required the discovery of novel therapeutic approaches. In recent years, extensive research has focused on repurposing existing drugs, including antifungal agents, for cancer treatment. The aim of this study is to provide a comprehensive review of the mechanisms and potential applications of antifungal drugs in cancer treatment.

**Methods:** In this review article, valid domestic and international databases, including PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus, were searched using the keywords "cancer," "fungal infection," "antifungal drugs," "drug repurposing," "apoptosis," and "cell cycle." Articles published up to June 2025 were reviewed. Duplicate articles, those without full text, or those irrelevant to the topic were excluded from the study.

**Findings:** Out of a total of 126 retrieved articles, 60 articles were selected for final review after initial screening and the removal of irrelevant or duplicate articles. The results showed that many antifungal drugs, in addition to their antifungal properties, exert significant anticancer effects through various mechanisms, such as inhibition of cell proliferation, induction of apoptosis and autophagy, reduction of angiogenesis, and regulation of cellular metabolism.

**Conclusion:** Based on the results of this study, almost all classes of antifungal drugs have demonstrated anticancer activity by targeting biological pathways shared between fungal and tumor cells, as well as through mechanisms independent of their primary target. However, further research is required to establish the efficacy of these drugs in the treatment of cancer patients.

**Keywords:** *Cancer, Fungal Infection, Antifungal Drugs, Drug Repurposing*.

**Cite this article:** Dastbaz Momtaz A, Ranjbar Golafshani FZ, Mahdavi Omran S, Taghizadeh Aramaki M, Bandalizadeh Z, Kermani F. Repurposing Antifungal Drugs for Cancer Treatment: A Comprehensive Review of Mechanisms and Clinical Evidence. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2026; 28: e47.

Copyright © 2026 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

# تغییر کاربری داروهای ضد قارچ در درمان سرطان: مروری جامع بر مکانیسم‌ها و شواهد بالینی

علی دست باز ممتاز (MSc)[۱]، فاطمه زهرا رنجبر گل افشانی (PhD)[۲]، سعید مهدوی عمران (PhD)[۳]، مجتبی تقی زاده ارمکی (PhD)[۳]، زینب بندلی زاده (PhD)[۴]، فیروزه کرمانی (PhD)[۳*]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. اداره معاونت بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

**نوع مقاله**
**مقاله مروری**

**دریافت:** ۱۴۰۴/۲/۲۷
**اصلاح:** ۱۴۰۴/۴/۲۳
**پذیرش:** ۱۴۰۴/۷/۱۲

**چکیده**

**سابقه و هدف:** سرطان به عنوان یکی از چالش برانگیزترین بیماری‌های عصر حاضر، همواره نیازمند یافتن راهکارهای درمانی نوین بوده است. در سال‌های اخیر، تحقیقات گسترده‌ای بر روی تغییر کاربری داروهای موجود، از جمله داروهای ضد قارچ، برای درمان سرطان متمرکز شده است. هدف از این مطالعه، ارائه یک مرور جامع بر مکانیسم‌ها و کاربردهای بالقوه داروهای ضد قارچ در درمان سرطان است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مروری برای جمع‌آوری اطلاعات، پایگاه‌های داده معتبر داخلی و بین‌المللی از جمله PubMed، Web of Science، Google Scholar و Scopus با استفاده از واژه‌های "سرطان"، "عفونت قارچی"، "داروهای ضد قارچ"، "تغییر کاربری دارو"، "آپوپتوز" و "چرخه سلولی" مورد جستجو قرار گرفتند. مقالات منتشر شده تا ماه ژوئن سال ۲۰۲۵ مورد بررسی قرار گرفتند. مقالات تکراری، فاقد متن کامل یا نامرتبط با موضوع، از مطالعه حذف شدند.

**یافته‌ها:** از مجموع ۱۲۶ مقاله بازیابی شده، تعداد ۶۰ مقاله پس از غربالگری اولیه و حذف مقالات نامرتبط یا تکراری، برای بررسی نهایی انتخاب شدند. نتایج نشان داد که بسیاری از داروهای ضد قارچ، علاوه بر خواص ضد قارچی، اثرات ضد سرطانی قابل توجهی از طریق مکانیسم‌های مختلفی نظیر مهار تکثیر سلولی، القای آپوپتوز و اتوفاژی، کاهش رگ‌زایی و تنظیم متابولیسم سلولی اعمال می‌کنند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه، تقریباً تمام کلاس‌های داروهای ضد قارچ با هدف قرار دادن مسیرهای بیولوژیکی مشترک بین سلول‌های قارچی و توموری و همچنین از طریق مکانیسم‌های خارج از هدف اصلی فعالیت ضد سرطانی از خود نشان داده‌اند. با این حال، تحقیقات بیشتری برای اثبات اثربخشی این داروها در درمان بیماران سرطانی مورد نیاز است.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان، عفونت قارچی، داروهای ضد قارچ، تغییر کاربری دارو.

**استناد:** علی دست باز ممتاز، فاطمه زهرا رنجبر گل افشانی، سعید مهدوی عمران، مجتبی تقی زاده ارمکی، زینب بندلی زاده، فیروزه کرمانی. تغییر کاربری داروهای ضد قارچ در درمان سرطان: مروری جامع بر مکانیسم‌ها و شواهد بالینی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۵؛ ۲۸: e۴۷.

▣ این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی به شماره ۷۲۴۱۳۶۴۷۷ دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر فیروزه کرمانی
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری. تلفن: ۳۲۱۹۰۵۵۷-۰۱۱ رایانامه: kermani.f94@gmail.com

## مقدمه

سرطان، به عنوان یکی از پیچیده‌ترین و کشنده‌ترین بیماری‌های عصر حاضر، همواره محققان را بر آن داشته تا به دنبال راهکارهای درمانی نوین باشند (۱). با وجود پیشرفت در تشخیص و درمان، مقاومت دارویی و عوارض جانبی شدید درمان‌های رایج، نیاز به عوامل درمانی جدید را ضروری ساخته است (۳و۲). لذا، تغییر کاربری داروهای موجود، به دلیل کاهش زمان و هزینه توسعه دارو، به عنوان یک استراتژی جذاب مطرح شده است. در سال‌های اخیر، ارتباط تنگاتنگی بین عفونت‌های قارچی و بروز و پیشرفت برخی از سرطان‌ها نشان داده شده (۴) و پتانسیل جدیدی را برای درمان سرطان ایجاد کرده است (۵).

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که افراد مبتلا به برخی عفونت‌های قارچی، بیشتر در معرض خطر ابتلا به برخی دیگر از انواع سرطان قرار دارند (۴). تحقیقات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که برخی قارچ‌ها مانند مالاسزیا و کاندیدا می‌توانند مستقیماً به سلول‌های سالم آسیب رسانده و آن‌ها را به سلول‌های سرطانی تبدیل کنند (۶). این یافته‌ها، نقش مهم سیستم ایمنی در ایجاد و پیشرفت سرطان را نشان می‌دهند به طوری که عفونت‌های قارچی می‌توانند با تضعیف سیستم ایمنی، به رشد و گسترش سلول‌های سرطانی کمک کنند (۷). برخی داروهای ضد قارچ علاوه بر خاصیت ضد قارچی، اثرات ضد سرطانی نیز دارند. مکانیسم‌های آن‌ها شامل اختلال در غشای سلولی، مهار آنزیم‌های سنتز DNA و RNA و تقویت پاسخ ایمنی ضد توموری است (۸).

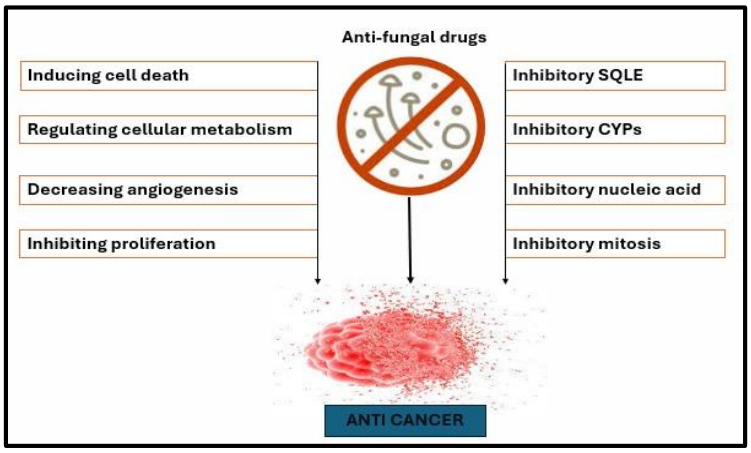
با توجه به این یافته‌ها و اهمیت فزآینده تغییر کاربری داروها در انکولوژی، مطالعه حاضر با هدف ارائه یک مرور جامع بر تغییر کاربری داروهای ضد قارچ در درمان سرطان انجام شده است. این مرور به بررسی مکانیسم‌های مولکولی و کاربردهای بالینی این داروها می‌پردازد تا پتانسیل آن‌ها را به عنوان عوامل درمانی جدید در مبارزه با سرطان برجسته سازد.

## مواد و روش ها

این مطالعه مروری پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.HRI.REC.1403.391 و با هدف جمع‌آوری، تحلیل و خلاصه‌سازی اطلاعات موجود در مورد تغییر کاربری داروهای ضد قارچ در درمان سرطان انجام شد. برای شناسایی مقالات مرتبط، جستجو در پایگاه‌های داده الکترونیکی معتبر شامل PubMed، Web of Science، Google Scholar و Scopus انجام شد. واژگان کلیدی مورد استفاده در جستجو شامل ترکیبات فارسی و انگلیسی "سرطان" (Cancer)، "عفونت قارچی" (Fungal Infection)، "داروهای ضد قارچ" (Antifungal Drugs)، "تغییر کاربری دارو" (Drug Repurposing)، "آپوپتوز" (Apoptosis)، "چرخه سلولی" (Cell Cycle)، "رگ‌زایی" (Angiogenesis) و"متابولیسم سلولی" (Cellular Metabolism) بودند. مقالات منتشر شده تا پایان ماه ژوئن سال ۲۰۲۵ مورد بررسی قرار گرفتند. مقالات تکراری، مقالات مروری، مقالات فاقد متن کامل و مقالاتی که مستقیماً به ارتباط داروهای ضد قارچ با سرطان نمی‌پرداختند، از مطالعه حذف شدند. پس از انجام جستجوهای اولیه، تمامی عناوین و چکیده‌های بازیابی شده توسط دو نویسنده به طور مستقل مورد بررسی قرار گرفتند و یافته‌ها به صورت دسته‌بندی شده و با ارجاع به منابع معتبر ارائه گردید.

## یافته ها

در مجموع، از طریق استراتژی جستجوی تعریف شده، ۱۲۶ مقاله مرتبط بازیابی شد. پس از غربالگری اولیه بر اساس عنوان و چکیده، و حذف مقالات تکراری (۳۰ مقاله)، فاقد متن کامل (۱۵ مقاله) و نامرتبط (۲۱ مقاله)، تعداد ۶۰ مقاله برای بررسی متن کامل مورد مطالعه قرار گرفتند. یافته‌های کلیدی با توجه به مکانیسم اثر داروهای ضد قارچی به شرح زیر دسته‌بندی شده‌اند (شکل ۱). انواع داروهای ضد قارچی مورد بررسی قرار گرفته در شرایط درون تنی و برون تنی در جهت درمان انواع سرطان‌ها و مکانیسم‌های اثر آن‌ها نیز بررسی شد (جدول ۱).




**شکل ۱. خلاصه‌ای از مکانیسم عمل تغییر کاربری داروهای ضد قارچ برای درمان سرطان**

**جدول ۱. داروهای ضد قارچی تغییر کاربری شده برای درمان سرطان و مکانیسم‌های اصلی آن‌ها (۸)**

| داروی ضد قارچ | نوع سرطان | نوع مطالعه | دوز دارو | مکانیسم اثر |
|---|---|---|---|---|
| تربینافین | هپاتوسلولار کارسینوما | برون تنی | ۰–۵۰ µM | مهار SQLE |
| | | درون تنی | ۸۰ mg/kg | |
| | سرطان کولورکتال | برون تنی | ۰–۵۰ µM | مهار SQLE |
| | | درون تنی | ۵۰ mg/kg | |
| | لوسمی پرومیلوسیتیک | برون تنی | ۰–۳۰ µM | القای اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز |
| | کارسینوم سلول سنگفرشی دهان | برون تنی | ۰–۶۰ µM | القای توقف چرخه سلولی G0/G1 |
| | کارسینوم کبدی | برون تنی | ۰–۸۰ µM | تنظیم سیگنالینگ AMPK -mTORC1 |
| | | درون تنی | ۱۰۰ mg/kg | |
| | کارسینوم سلول سنگفرشی دهان | برون تنی | ۰–۱۵۰ µg/µL | سرکوب سیگنالینگ Raf-MEK-ERK |
| | سرطان کولون | برون تنی | ۰–۱۲۰ µM | القای توقف چرخه سلولی G0/G1 |
| | | درون تنی | ۵۰ mg/kg | |
| ناتامایسین | هپاتوسلولار کارسینوما | برون تنی | ۰–۴۰ µM | القای تجمع ROS و آپوپتوز متعاقب آن |
| | | درون تنی | ۵۰ mg/kg | |
| ایتراکونازول | مدولوبلاستوما و کارسینوم سلول بازال | برون تنی | ۰–۰/۵ µM | مهار مسیر Hedgehog |
| | | درون تنی | ۷۵ mg/kg | |
| | سرطان آندومتر | برون تنی | ۰–۱۰ µM | مهار مسیر Hedgehog |
| | ملانوما | برون تنی | ۰–۴ µM | سرکوب مسیرهای Hedgehog، Wnt و PI3K/mTOR |
| | | درون تنی | ۰–۱۰۰ mg/kg | |
| | گلیوبلاستوما | برون تنی | ۰–۴ µM | القای مرگ سلولی اتوفاژیک |
| | | درون تنی | ۷۵ mg/kg | |
| | سرطان اندومتر | برون تنی | ۰–۱۰ µM | مهار سیگنالینگ AKT/mTOR |
| | کارسینوم سلول سنگفرشی پوستی | برون تنی | ۰–۴ µM | هدف قرار دادن محور HMGCS1/ACSL4 |
| | | درون تنی | ۰–۸۰ mg/kg | |
| | کارسینوم هپاتوسلولار | برون تنی | ۰–۸ µg/mL | تنظیم کننده مسیرهای Wnt، PI3K/AKT/mTOR و ROS |
| | سرطان کولون | برون تنی | ۰–۱۰ µM | مهار مسیر Hedgehog |
| | | درون تنی | ۷۵ mg/kg | |
| | کارسینوم سلول سنگفرشی دهان | برون تنی | ۰–۵ µM | مهار مسیر Hedgehog |
| | | درون تنی | ۵۰ mg/kg | |
| | سرطان پانکراس | برون تنی | ۰–۸۰ µM | فعال سازی Bak-1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | سرطان سینه | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۲۰ µg/mL<br>۳۰ mg/kg | مهار مسیر Hedgehog |
| | سرطان گاستریک | برون تنی | ۰–۱۰ µM | مهار مسیر Hedgehog |
| | کارسینومای نازوفارنژیال | برون تنی | ۰–۲۰ nM | محرک فروپتوز |
| | سرطان ریه | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۳ µM<br>۱۰۰ mg/kg | مهار رگ زایی و رشد تومور |
| کتوکونازول | سرطان روده بزرگ و سینه | برون تنی | ۰–۳۰ µM | القای توقف چرخه سلولی |
| | سرطان کولورکتال و هپاتوسلولار | برون تنی | ۰–۲۰ µM | القای توقف چرخه سلولی G0/G1 |
| | کارسینوم کبدی | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۲۰ µM<br>۵۰ mg/kg | القای میتوفاژی و آپوپتوز |
| | گلیوبلاستوما | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۱۰ µM<br>۲۵ mg/kg | هدف قرار دادن HK2 |
| میکونازول | کارسینوم کولون | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۵۰ µM<br>۵۰ mg/kg | القای توقف چرخه سلولی G0/G1 و آپوپتوز |
| | سرطان مثانه | برون تنی | ۰–۱۰۰ µM | القای آپوپتوز |
| | استئوسارکوم | برون تنی | ۰–۱۰۰ µM | القای افزایش+Ca2 داخل سلولی |
| | سرطان سینه | برون تنی | ۰–۵۰ µM | القای افزایش+Ca2 داخل سلولی |
| | سرطان ریه | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۲۰ µM<br>۵۰ mg/kg | سرکوب فعال سازی STAT3 |
| | سرطان مثانه | برون تنی | ۰–۵۰ µM | القای آپوپتوز |
| اکونازول | سرطان ریه | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۲۰ µM<br>۵۰ mg/kg | مهار فعالیت PI3K و ترویج آپوپتوز |
| | سرطان کولون | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۶۰ µM<br>۵۰ mg/kg | القای توقف چرخه سلولی G0/G1 و آپوپتوز |
| | سرطان گاستریک | برون تنی | ۰–۲۰ µM | القای آپوپتوز وابسته به p53 |
| | سرطان پانکراس | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۴۰ µM<br>۵۰ mg/kg | القای توقف اتوفاژی و آپوپتوز |
| کلوتریمازول | سرطان پستان | برون تنی | ۰–۱۰۰ µM | القای آپوپتوز و توقف G1 |
| | سرطان ریه، کولون و ملانوما | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۱۰ µM<br>۱۲۰ mg/kg | تخلیه ذخایر $+ca^{2}$ داخل سلولی |
| | سرطان اندومتر | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۲۰ µM<br>۲۰ µM | مسدود کردن کانال های IKCa1 |
| | کارسینومای ریه و ادنوکارسینومای کولون | برون تنی | ۰–۵۰ µM | کاهش گلیکولیز و زنده ماندن |
| | سرطان سینه | برون تنی | ۰–۵۰ µM | اختلال در گلیکولیز |
| | سرطان سینه | برون تنی | ۰–۱۰۰ µM | اختلال در گلیکولیز |
| | ملانوما | برون تنی | ۰–۵۰ µM | کاهش گلیکولیز و سطح ATP |
| سرتاکونازول | سرطان ریه | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۴۰ µM<br>۷۵ mg/kg | القای اتوفاژی پرواپوپتوتیک |
| ۵–فلوروسیتوزین | گلیوبلاستوما | درون تنی | NA | درمان پیش داروی آنزیمی مبتنی بر ژن (GDEPT) |
| گریزئوفولوین | سرطان تخمدان | برون تنی | ۰–۱۲۰ µM | سرکوب دینامیک میکروتوبول دوک تقسیم |
| | سرطان کولورکتال | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۶۰ µM<br>۵۰ mg/kg | القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی G2/M |
| GF-15 | سرطان کولون و مولتیپل میلوما | برون تنی<br>درون تنی | ۰–۱/۲۵ µM<br>۱۰۰ mg/kg | مهار خوشه بندی سانتروزومی |

**کارآزمایی‌های بالینی:** برخی از داروهای ضد قارچ، به ویژه ایتراکونازول و کتوکونازول، وارد فاز کارآزمایی‌های بالینی برای درمان انواع مختلف سرطان شده‌اند که نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان داده‌اند (جدول ۲).

**جدول ۲. داروهای ضد قارچ تحت کارآزمایی‌های بالینی جهت درمان سرطان (۸)**

| داروی ضد قارچ | نوع سرطان | شناسه کارآزمایی بالینی | یافته اصلی |
|---|---|---|---|
| ایتراکونازول | کارسینوم سلول بازال | NCT01108094 (فاز II) | ایتراکونازول تکثیر سلولی را تا ۴۵ درصد، فعالیت مسیر Hedgehog را تا ۶۵ درصد کاهش داد. |
| | سرطان مری | NCT02749513 (فاز I) | ایتراکونازول سیگنالینگ HER2/AKT را مسدود کرد. |
| | سرطان ریه | NCT00769600 (فاز II) | بقای کلی در بیماران دریافت کننده ایتراکونازول (متوسط ۳۲ ماه) در مقایسه با گروه کنترل (۸ ماه) طولانی تر بود. |
| | سرطان ریه | NCT02157883 (فاز I) | ایتراکونازول را می توان همزمان با اوسیمرتینیب تجویز کرد. |
| کتوکونازول | سرطان پروستات | NCT00673127 (فاز II) | نسبت پاسخ به کتوکونازول، هیدروکورتیزون و دوتاستراید حداقل با مطالعات قبلی در مورد کتوکونازول به تنهایی قابل مقایسه بود، در حالی که زمان پیشرفت به طور قابل‌توجهی طولانی‌تر بود. |
| | سرطان سینه | NCT00544804 (فاز I) | کتوکونازول توانست قرار گرفتن در معرض لاپاتینیب را افزایش دهد. |
| | سرطان سینه | NCT00212082<br>NCT00212095 (فاز II) | دوستاکسل تعدیل شده با کتوکونازول منجر به کاهش خروج دوستاکسل شد. |
| | سرطان پروستات | NCT00460031 (فاز II) | ترکیب کتوکونازول و لنالیدومید به خوبی تحمل شد. |
| | سرطان پروستات | NCT00298155 (فاز I) | ترکیب با کتوکونازول تعداد بیشتری از پاسخ های کامل و تقریباً کامل را نسبت به بیکالوتامید و دوتاستراید به تنهایی نشان داد. |
| | سرطان پروستات | NCT01199146 (فاز II) | Abiraterone در بیماران مبتلا به سرطان پروستات که قبلاً با کتوکونازول درمان شده اند، کارایی بالینی متوسطی را نشان داد. |
| ۵- فلوروسیتوزین | گلیوما | NCT02414165 (فاز I) | Toca 511 و Toca FC بقای امیدوارکننده و تحمل پذیری عالی را در گلیوما با درجه بالای عودکننده نشان دادند. |
| | گلیوما | NCT01470794 (فاز I) | Toca 511+Toca FC پاسخ بادوام چند ساله را نشان داد. |

**مکانیسم‌های دخیل در نقش داروهای ضد قارچی در درمان سرطان بر اساس اهداف اصلی و فرعی آن‌ها:**

**هدف گیری اسکوالن اپوکساید (SQLE):** مطالعات نشان داده‌اند که اسکوالن اپوکساید (SQLE) در سرطان‌ها افزایش می‌یابد و اختلال در تنظیم SQLE می‌تواند منجر به اختلال متابولیسم کلسترول شود، که یک رویداد کلیدی بی‌نظمی در سرطان است (۸). SQLE اپوکسیداسیون اسکوالن را کاتالیز می‌کند و سپس به ۲،۳-اپوکسی اسکوالن تبدیل می‌شود (۹). رایج‌ترین عوامل ضد قارچ آلیل آمینی شامل نفتیفین، تربینافین و بوتنافین است که کارایی و ایمنی قابل توجهی را در این زمینه نشان می‌دهند. در سال‌های اخیر، ارتباط بین اختلال در تنظیم کلسترول و پیشرفت سرطان در بدخیمی‌های مختلف از جمله سرطان کلیه، پستان و کولورکتال (CRC) نشان داده شده است. علاوه بر این، استاتین‌ها، دارای خواص پیشگیرانه و درمانی در برابر سرطان هستند (۱۰). SQLE از طریق کلسترول استر و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (+NADP) که به طور اپی ژنتیکی PTEN را از طریق محور ROS-DNA متیل ترانسفراز A3 خاموش می‌کند و باعث تحریک PTEN/PI3K/AKT/mTOR می‌شود، سرطان زایی را تحریک می‌کند (۱۱). He و همکاران گزارش دادند که SQLE به شدت در سرطان کولورکتال افزایش می یابد (۱۲).

**هدف قرار دادن اعضای خانواده مونواکسیژناز سیتوکروم P450:** CYP51 تبدیل لانوسترول به ارگوسترول را با دمتیله کردن موقعیت -۱۴ آلفا که یکی دیگر از مراحل ضروری در سنتز ارگوسترول است، واسطه می‌کند. آزول‌ها داروهایی با طیف وسیع در کاربردهای بالینی هستند و با درگیر شدن با هِم، اثر مهاری خود را بر روی CYP51 اعمال می‌کنند (۱۳). CYP ها به دلیل عملکردشان به عنوان آنزیم‌های متابولیت، حداقل دو اثر مهم بر روی سلول‌های سرطانی اعمال می‌کنند: آن‌ها در تبدیل مواد پروکارسینوژن به ترکیبات کارسینوژن (سرطان زا) فعال و کاتالیز واکنش‌های دارویی ضد تومور نقش ایفا می‌کنند (۱۴).

CYP ها همچنین در فعال سازی و غیرفعال سازی ترکیبات شیمی درمانی نقش دارند (۸). با متابولیسم CYP ها، داروهای ضد تومور غیرفعال به ترکیبات سیتوتوکسیک در سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شوند و ایزوفرم‌های CYP2 و CYP3 رایج ترین زیرخانواده مسئول کاتالیز عامل ضد سرطان هستند (۱۴). در مقابل، برخی از CYP ها در غیر فعال کردن عوامل ضد تومور دخیل هستند، به طوری که افزایش بیان CYPs در بافت تومور ارتباط مثبتی با مقاومت به شیمی درمانی دارد و مهار CYP های خاص پاسخ به درمان را بهبود می‌بخشد. CYP ها ممکن است تکثیر سرطان، تهاجم، رگ زایی، آپوپتوز یا تمایز را به عنوان مولکول‌های بالادستی مسیرهای سیگنالینگ در سرطان، از جمله MAPK، PI3K/Akt و NF-jB تنظیم کنند. کتوکونازول یک ضد قارچ با طیف گسترده است که به عنوان یک مهار کننده a-hydroxylase/17، ۲۰ لیاز (CYP17A1) و CYP3A4 شناسایی شده است (۸).

کتوکونازول، ایتراکونازول و پوساکونازول فعالیت CYP3A4 را با قدرت‌های متفاوت مهار می‌کنند. CYP3A4 مسئول سم زدایی انواع داروهای ضد تومور رایج در کلینیک از جمله دوستاکسل، ایرینوتکان، جفیتینیب، سیس پلاتین، پاکلی تاکسل، تاموکسیفن و وینورلبین است. بیان بیش از حد CYP3A4 پاسخ شیمی درمانی را محدود می‌کند؛ بنابراین، کاهش بیان CYP3A4 ممکن است پاسخ درمانی را بهبود بخشد. متعاقباً، کتوکونازول به دلیل عملکرد آن در کاتالیز کردن داروهای ضد تومور به مشتقات غیر فعال، در ترکیب با درمان‌های استاندارد استفاده می‌شود. نتایج حاصل از چندین مطالعه بالینی نشان می‌دهد که کتوکونازول ممکن است قرار گرفتن در معرض دارو را افزایش دهد یا خروجی دارو لاپاتینیب، دوستاکسل و ایرینوتکان را کاهش دهد (۱۵).

**هدف قرار دادن اسیدهای نوکلئیک:** ۵-فلوروسیتوزین (5-FC) که برای درمان عفونت‌های ناشی از کاندیدا و کریپتوکوکوس استفاده می‌شود، اخیراً FC به عنوان پایه‌ای در پیش داروی آنزیمی مبتنی بر ژن (GDEPT) پیشنهاد شده است که با تبدیل انتخابی داروها به متابولیت‌های سیتوتوکسیک در سلول‌های بدخیم مشخص می‌شود و منجر به حداکثر غلظت داروهای سیتوتوکسیک در ناحیه سرطانی و کاهش سمیت در بافت‌های طبیعی می‌گردد (۱۶). اخیراً، درمان Toca 511+5-FC به عنوان یک درمان پیشرفت کننده توسط سازمان غذا و دارو (FDA) رتبه‌بندی شده است و این در حالی است که آژانس دارویی اروپا برای درمان گلیوما با درجه بالا از آن پشتیبانی می‌کند. علاوه بر این، آزمایش‌های بالینی مختلف با تمرکز بر روی سیستم CD/5-FC بر اساس اهداف جدید، از جمله APS001F و TG6002 در حال انجام است (۱۷).

**هدف قرار دادن میتوز:** گریزئوفولوین یک عامل ضد قارچی می‌باشد که رشد قارچ را با مسدود کردن میتوز مهار می‌کند. از آنجایی که تکثیر کنترل نشده مشخصه اصلی سرطان است و میتوز رایج‌ترین روش تقسیم سلولی در بدن انسان است، داروهایی که میتوز را با سرکوب دینامیک میکروتوبول‌ها هدف قرار می‌دهند، مانند پاکلی تاکسل و آلکالوئیدهای وینکا، شیمی درمانی‌های موثری هستند. مطالعاتی که بر روی فعالیت ضد سرطانی گریزئوفولوین بر اساس عملکرد مهاری آن بر میتوز و سمیت کم آن تمرکز دارد، توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۱۸). Yu و همکاران گزارش دادند که گریزئوفولوین رشد سرطان کلورکتال را با القای توقف چرخه سلول G2/M و آپوپتوز مهار می‌کند و گریزئوفولوین اثرات هم افزایی با نوکودازول، یک مهار کننده میکروتوبول کلاسیک نشان می‌دهد (۱۹).

**مهار تکثیر سلول‌های سرطانی:** تکثیر بیش از حد یکی از قابل توجه‌ترین قابلیت‌های بیولوژیکی سلول‌های سرطانی است. فاکتورهای رشد به لیگاندهای سطح سلول متصل می‌شوند و کینازهای داخل سلولی را فعال می‌کنند. تعداد زیادی از مطالعات نشان می‌دهد که برخی از داروهای ضد قارچ با تحریک چرخه سلولی، از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند. Forgue-Lafitte و همکاران گزارش دادند که کتوکونازول تکثیر سلولی و ادغام H3-تیمیدین را در سلول های سرطانی روده بزرگ و پستان سرکوب می‌کند (۲۰). Chen و همکاران نیز نشان دادند که کتوکونازول باعث مهار رشد سلولی و توقف G0/G1 در CRC و HCC می‌شود (۲۱). میکونازول نیز از طریق توقف چرخه سلولی، القای تولید ROS و آزادسازی $Ca^{2+}$ داخل سلولی از تکثیر سلول‌های سرطانی انسان جلوگیری می‌کند (۲۲). اخیراً مسیر سیگنالینگ Hedgehog (Hh) به عنوان یک تنظیم کننده حیاتی در تکثیر سلول‌های سرطانی ظاهر شده است. فعال سازی بیش از حد نابجای مسیر سیگنال دهی Hh منجر به سرطان زایی در سلول‌های مختلف می‌شود؛ بنابراین، مهار کننده‌های آن به عنوان اهداف درمانی، از جمله SMO و انکوژن مرتبط با گلیوما (GLI) پیشنهاد شده‌اند.

**القای مرگ سلولی:** داروهای ضد قارچی متعددی مانند تربینافین، ناتامایسین، ایتراکونازول، اکونازول و میکونازول سطوح آپوپتوز سلول‌های سرطانی را تنظیم می‌کنند. Sobecks و همکاران گزارش داند که میکونازول آپوپتوز را در سلول‌های لوسمی سلول T انسانی القا می‌کند (۲۳). تربینافین نیز دارای فعالیت ضد سرطانی علیه سلول‌های لوسمی پرومیلوسیتیک از طریق القای آپوپتوز است. مطالعات دیگر گزارش کرده‌اند که اکونازول نیز آپوپتوز مستقل از کاسپاز ۸ را در سلول‌های سرطانی روده بزرگ و آپوپتوز وابسته به p53 را در سلول‌های سرطان معده القا می‌کند (۲۴).

**کاهش رگ زایی:** رگ زایی عمدتاً توسط عوامل رشد ترشح شده از سلول‌های تومور انجام می‌شود، از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی-A (VEGF-A). چندین مطالعه اثر ضد رگ زایی ایتراکونازول را گزارش کرده‌اند که با مهار مسیر VEGF، مسیر فاکتور رشد پایه فیبروبلاست basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) یا مسیر فاکتور رشد مشتق از پلاکت انجام می‌شود. Aftab و همکاران فعالیت ضد رگ زایی بالقوه

ایتراکونازول را در سرطان ریه سلول غیر کوچک گزارش کردند (۲۵). تربینافین، همچنین دارای فعالیت‌های ضد رگ زایی، مانند توقف چرخه سلولی و مهار مهاجرت سلول‌های اندوتلیال عروقی است (۲۶).

**تنظیم متابولیسم سلولی:** سلول‌های تومور مسیرهای متابولیک خود را به طور مستقل تنظیم می‌کنند تا نیاز شدید به انرژی زیستی و بیوسنتز را برآورده سازند. اثر Warburg یک پدیده شناخته شده برنامه ریزی مجدد متابولیک سرطان است. سلول‌های توموری حتی با اکسیژن کافی، گلیکولیز هوازی را به جای فسفوریلاسیون اکسیداتیو ترجیح می‌دهند. هگزوکیناز یک آنزیم ضروری است که درجریان گلیکولیتیک نقش دارد و نقش مهمی در رشد تومور ایفا می‌کند. با توجه به اهمیت گلیکولیز در بدخیمی‌ها، مهار هگزوکیناز یک استراتژی درمانی بالقوه ضد سرطان است. اکثر مطالعات در مورد خواص ضد توموری کلوتریمازول مربوط به نقش کلوتریمازول در ایجاد اختلال در گلیکولیز می‌باشد (۸).

مطالعات دیگری نیز گزارش کردند که کلوتریمازول گلیکولیز را در سلول‌های سرطان سینه و ملانوم مختل می‌کند (۲۸و۲۷). تحقیقات موجود بر روی استفاده مجدد از داروهای ضد قارچ در سرطان متمرکز شده است که اثرات ضد توموری خود را با تعدیل علائم سرطان اعمال می‌کنند (۲۹). در حال حاضر، با افزایش مطالعات در زیست شناسی مولکولی تومور، این استراتژی کاربرد گسترده‌تری خواهد داشت.

## بحث و نتیجه گیری

تغییر کاربری داروها، به دلیل کاهش زمان و هزینه‌های مرتبط، رویکردی امیدوار کننده ارائه می‌دهد و پتانسیل ورود سریع‌تر به کاربردهای بالینی را داراست. امروزه تغییر کاربری داروهای موجود به یکی از جذاب‌ترین راهبردها در حوزه کشف دارو تبدیل شده است؛ رویکردی که با کاهش قابل توجه زمان و هزینه‌های توسعه، مسیر ورود سریع‌تر ترکیبات شناخته شده به عرصه بالینی را هموار می‌سازد (۳۰). موفقیت‌های اولیه بالینی، از جمله گزارش‌هایی مبنی بر بهبود بقای بیماران مبتلا به سرطان پروستات پیشرفته در پی دریافت ایتراکونازول (۳۱) و نیز مشاهده اثرات ضد رگ‌زایی این دارو در مدل‌های پیش‌بالینی (۳۲)، نویدبخش آینده‌ای روشن برای این حوزه هستند.

یکی از جدی‌ترین چالش‌ها، تفاوت‌های فارماکوکینتیکی است؛ به این معنا که دوزهای معمول ضدقارچی اغلب برای رسیدن به غلظت مؤثر در تومورهای جامد کافی نیستند و از سوی دیگر، افزایش دوز با خطراتی نظیر سمیت کبدی و برهم‌کنش‌های دارویی جدی همراه می‌شود (۳۳).

به نظر می‌رسد غلبه بر این موانع، مستلزم به‌کارگیری راهکارهای خلاقانه باشد. بهره‌گیری از سامانه‌های نوین دارورسانی مانند نانوذرات لیپیدی و پلیمری با هدایت انتخابی دارو به بافت تومور و کاهش اثر آن بر بافت‌های سالم، می‌توانند پنجره درمانی را به‌طور معنی‌داری گسترش دهند (۳۴). راهبرد دیگر، طراحی رژیم‌های ترکیبی با داروهای شیمی‌درمانی رایج است؛ رویکردی که ضمن کاهش دوز مورد نیاز، احتمال بروز مکانیسم‌های جبرانی و مقاومت دارویی را نیز کاهش می‌دهد. مطالعه حاضر تأکید می‌کند داروهای ضد قارچ فراتر از مهار پاتوژن‌های قارچی، خواص ضد توموری قابل توجهی دارند. تغییر کاربری این داروها مسیری امیدوار کننده و مقرون به صرفه برای درمان نوین سرطان است که نیازمند تحقیقات پیوسته و چندرشته‌ای در کلینیک است.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل و تمامی همکارانی که در انجام این تحقیق نقش داشتند، قدردانی می‌گردد.

## References

1.Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

2.Kermani F, Taghizadeh-Armaki M, Hosseini SA, Amirrajab N, Javidnia J, Fami Zaghrami M, et al. Antifungal Resistance of Clinical *Candida albicans* Isolates in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health. 2023;52(2):290-305.

3.Ranjbar Golafshani FZ, Kermani F, Abbaszadeh Godarzi S, Taghizadeh Armaki M, Mahdavi Omran S. Nakaseomyces glabratus drug resistance genes expression in vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Curr Med Mycol. 2024;10:e2024.345248.1573.

4.Kermani F, Sadeghian M, Shokohi T, Hashemi S, Moslemi D, Davodian S, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility testing of *Candida* species isolated from oral lesions in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. Curr Med Mycol. 2021;7(1):44-50.

5.Anand U, Dey A, Chandel AKS, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. Genes Dis. 2022;10(4):1367-401.

6.Hosseini K, Ahangari H, Chapeland-Leclerc F, Ruprich-Robert G, Tarhriz V, Dilmaghani A. Role of Fungal Infections in Carcinogenesis and Cancer Development: A Literature Review. Adv Pharm Bull. 2022;12(4):747-56.

7.Huët MAL, Lee CZ, Rahman S. A review on association of fungi with the development and progression of carcinogenesis in the human body. Curr Res Microb Sci. 2021;3:100090.

8.Weng N, Zhang Z, Tan Y, Zhang X, Wei X, Zhu Q. Repurposing antifungal drugs for cancer therapy. J Adv Res. 2023;48:259-73.

9.Zou Y, Zhang H, Bi F, Tang Q, Xu H. Targeting the key cholesterol biosynthesis enzyme squalene monooxygenasefor cancer therapy. Front Oncol. 2022;12:938502.

10.Mayengbam SS, Singh A, Pillai AD, Bhat MK. Influence of cholesterol on cancer progression and therapy. Transl Oncol. 2021;14(6):101043.

11.Nguyen Huu T, Park J, Zhang Y, Duong Thanh H, Park I, Choi JM, et al. The Role of Oxidative Inactivation of Phosphatase PTEN and TCPTP in Fatty Liver Disease. Antioxidants (Basel). 2023;12(1):120.

12.He L, Li H, Pan C, Hua Y, Peng J, Zhou Z, et al. Squalene epoxidase promotes colorectal cancer cell proliferation through accumulating calcitriol and activating CYP24A1-mediated MAPK signaling. Cancer Commun (Lond). 2021;41(8):726-46.

13.Durairaj P, Liu ZL. Brain Cytochrome P450: Navigating Neurological Health and Metabolic Regulation. J Xenobiot. 2025;15(2):44.

14.He X, Feng S. Role of Metabolic Enzymes P450 (CYP) on Activating Procarcinogen and their Polymorphisms on the Risk of Cancers. Curr Drug Metab. 2015;16(10):850-63.

15.Tresnanda RI, Pramod SV, Safriadi F. Ketoconazole for the Treatment of Docetaxel-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): A Systematic Review. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(10):3101-7.

16.Nyati MK, Symon Z, Kievit E, Dornfeld KJ, Rynkiewicz SD, Ross BD, et al. The potential of 5-fluorocytosine/cytosine deaminase enzyme prodrug gene therapy in an intrahepatic colon cancer model. Gene Ther. 2002;9(13):844-9.

17.Accomando WP, Rao AR, Hogan DJ, Newman AM, Nakao A, Alizadeh AA, et al. Molecular and Immunologic Signatures are Related to Clinical Benefit from Treatment with Vocimagene Amiretrorepvec (Toca 511) and 5-Fluorocytosine (Toca FC) in Patients with Glioma. Clin Cancer Res. 2020;26(23):6176-86.
18.Pacchierotti F, Bassani B, Marchetti F, Tiveron C. Griseofulvin induces mitotic delay and aneuploidy in bone marrow cells of orally treated mice. Mutagenesis. 2002;17(3):219-22.
19.Yu N, Fu Y, Fan Q, Lin L, Ning Z, Leng D, et al. Antitumor properties of griseofulvin and its toxicity. Front Pharmacol. 2024;15:1459539.
20.Forgue-Lafitte ME, Coudray AM, Fagot D, Mester J. Effects of ketoconazole on the proliferation and cell cycle of human cancer cell lines. Cancer Res. 1992;52(24):6827-31.
21.Chen RJ, Lee WS, Liang YC, Lin JK, Wang YJ, Lin CH, et al. Ketoconazole induces G0/G1 arrest in human colorectal and hepatocellular carcinoma cell lines. Toxicol Appl Pharmacol. 2000;169(2):132-41.
22.Fabijańska M, Rybarczyk-Pirek AJ, Dominikowska J, Stryjska K, Żyro D, Markowicz-Piasecka M, et al. Silver Complexes of Miconazole and Metronidazole: Potential Candidates for Melanoma Treatment. Int J Mol Sci. 2024;25(10):5081.
23.Sobecks R, McCormick TS, Distelhorst CW. Imidazole antifungals Miconazole and Econazole induce apoptosis in mouse lymphoma and human T cell leukemia cells: regulation by Bcl-2 and potential role of calcium. Cell Death Differ. 1996;3(3):331-7.
24.Ho YS, Wu CH, Chou HM, Wang YJ, Tseng H, Chen CH, et al. Molecular mechanisms of econazole-induced toxicity on human colon cancer cells: G0/G1 cell cycle arrest and caspase 8-independent apoptotic signaling pathways. Food Chem Toxicol. 2005;43(10):1483-95.
25.Aftab BT, Dobromilskaya I, Liu JO, Rudin CM. Itraconazole inhibits angiogenesis and tumor growth in non-small cell lung cancer. Cancer Res. 2011;71(21):6764-72.
26.Ho PY, Zhong WB, Ho YS, Lee WS. Terbinafine inhibits endothelial cell migration through suppression of the Rho-mediated pathway. Mol Cancer Ther. 2006;5(12):3130-8.
27.Meira DD, Marinho-Carvalho MM, Teixeira CA, Veiga VF, Da Poian AT, Holandino C, et al. Clotrimazole decreases human breast cancer cells viability through alterations in cytoskeleton-associated glycolytic enzymes. Mol Genet Metab. 2005;84(4):354-62.
28.Penso J, Beitner R. Clotrimazole and bifonazole detach hexokinase from mitochondria of melanoma cells. Eur J Pharmacol. 1998;342(1):113-7.
29.Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
30.Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(1):41-58.
31.Pounds R, Leonard S, Dawson C, Kehoe S. Repurposing itraconazole for the treatment of cancer. Oncol Lett. 2017;14(3):2587-97.
32.Kim J, Tang JY, Gong R, Kim J, Lee JJ, Clemons KV, et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. Cancer Cell. 2010;17(4):388-99.
33.Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(8):673-83.
34.Yang M, Wu J. Nanoparticle-Based Therapeutic Strategies for Pathological Cardiac Hypertrophy: Preclinical Advances, Translational Challenges, and Future Perspectives. Int J Nanomedicine. 2026;21:619643.