



Network Pharmacology for Decrypting Potential Active Constituents in *Eucommia ulmoides* Oliver and Mechanisms for Applying to Ovarian Cancer

Jian CHENG¹, Baoli TANG², Peng TAN³, Qingfeng LV^{1*}

¹ Department of Gynecology, Taian City Central Hospital,
No. 29, Longtan Road, Taian, Shandong Province, 271000, China.

² Department of Urology, Taian Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Taian 271000, Shandong Province, China.

³ Department of Thyroid Surgery, Taian City Central Hospital, Taian 271000, Shandong Province, China.

SUMMARY. Ovarian cancer is one of the most fatal forms of cancer, with an overall poor prognosis due to its late diagnosis and manifestation of clinical signs and symptoms. In order to adopt alternative treatment methods other than drugs and chemotherapy, it is imperative to elucidate the action of herbs for their therapeutic application. *Eucommia ulmoides* Oliver is part of the traditional Chinese medicine (TCM) that is used in the treatment of various diseases such as cancer, but its exact mechanism of action remains to be deciphered. This study was conducted to determine the pharmacological mode of action of *E. ulmoides* for the treatment of ovarian cancer. An extensive literature review was carried out to elucidate the target specific database for *E. ulmoides*, which was then used for the identification and selection of target proteins for ovarian cancer. Using STITCH software, the interactive network between target proteins was structured, after which the gene ontology (GO) enrichment analysis was also carried out using Cytoscape and its plugin ClueGO. From the literature review, 45 compounds and 129 potential target proteins were screened and selected. 9 out of 129 targets were chosen for the study, which demonstrated bioactive potential for the treatment of ovarian cancer. Subsequently, 5 GO terms were found to be associated with ovarian cancer, judged by their abundance values. Protein targets such as EGFR, STAT3, CDK1, CCNB1, SHC1, GRB2, and CBL were found to be involved in the functioning of *E. ulmoides* against ovarian cancer. These study findings help to establish the role of *E. ulmoides* in the effective treatment of ovarian cancer, stating its therapeutic role in TCM and modern herbal therapy. The observed core mechanisms could be the Response to estradiol, epidermal growth factor receptor signaling pathway, fibroblast proliferation, and regulation of cyclin-dependent protein kinase activity.

RESUMEN. El cáncer de ovario es una de las formas de cáncer más mortales, con un mal pronóstico general debido a su diagnóstico tardío y a la manifestación de signos y síntomas clínicos. Para adoptar métodos de tratamiento alternativos distintos a los fármacos y la quimioterapia, es imperativo dilucidar la acción de las hierbas para su aplicación terapéutica. *Eucommia ulmoides* Oliver forma parte de la medicina tradicional china (MTC) que se utiliza en el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer, pero su mecanismo de acción exacto queda por descifrar. Este estudio se realizó para determinar el modo de acción farmacológico de *E. ulmoides* para el tratamiento del cáncer de ovario. Se llevó a cabo una extensa revisión de la literatura para dilucidar la base de datos específica del objetivo para *E. ulmoides*, que luego se utilizó para la identificación y selección de proteínas objetivo para el cáncer de ovario. Utilizando el software STITCH, se estructuró la red interactiva entre las proteínas diana, luego de lo cual también se llevó a cabo el análisis de enriquecimiento de ontología genética (GO) utilizando Cytoscape y su complemento ClueGO. De la revisión de la literatura, se cribaron y seleccionaron 45 compuestos y 129 proteínas diana potenciales. Se eligieron 9 de 129 dianas para el estudio, que demostraron potencial bioactivo para el tratamiento del cáncer de ovario. Posteriormente, se encontró que 5 términos GO estaban asociados con el cáncer de ovario, juzgados por sus valores de abundancia. Se descubrió que las dianas proteicas como EGFR, STAT3, CDK1, CCNB1, SHC1, GRB2 y CBL están involucradas en el funcionamiento de *E. ulmoides* contra el cáncer de ovario. Los resultados de este estudio ayudan a establecer el papel de *E. ulmoides* en el tratamiento eficaz del cáncer de ovario, indicando su papel terapéutico en la medicina tradicional china y la terapia herbal moderna. Los mecanismos centrales observados podrían ser la respuesta al estradiol, la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico, la proliferación de fibroblastos y la regulación de la actividad de la proteína quinasa dependiente de ciclina.

KEY WORDS: CDK1, cytoscape, EGFR, *Eucommia ulmoides* Oliver, ovarian cancer, STAT3, STITCH.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: lqingfeng321@sina.com