

Systematic Investigation of the Pharmacological Mechanisms for Ovarian Cancer by *Eucommia ulmoides* Oliver

Wanqi LIANG¹ #, Bo CHEN² # & Shuyao XIAO³ *

¹ The First Department of Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China.

² Department of Oncology, Chengdu First People's Hospital, Sichuan Province, Chengdu, Sichuan, 610041, China.

³ Department of Gynecology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei, 430021, China.

SUMMARY. Ovarian cancer is a complicated gynecological malignancy that progressively worsens over time, eventually leading to death. *Eucommia ulmoides* Oliver (EU) is a popular medicinal herb in traditional Chinese medicine (TCM) prescribed to alleviate ovarian cancer, but the mode of action is still uncertain. The main principle of this present study is to evaluate the therapeutic effect of EU in treating ovarian through network pharmacology. This study was conducted by designing an interaction network of the ingredients-targets database of the EU related to ovarian cancer using in-silico tools. The Gene ontology (GO) enrichment and protein-protein interaction network (PPIN) generated by the STITCH database (version 5.0) to identify the ovarian cancer-related target. From the literature search, 45 bioactive ingredients were retrieved from the traditional Chinese herbal EU formula and predicted 9 potential targets associated with ovarian cancer. The array results by ClueGo analysis revealed that the strong affinity exquisitely of various bioactive compounds to the selected protein target exhibit a network structure. These protein targets such as EGFR, STAT3, CBL, CCNB1, and SHC1 may provide insights into ovarian cancer pathogenesis and serve to overcome complex diseases. This finding elaborates the new appreciation role of network pharmacology to predict the target profiles with bioactive compounds and reveal the positive regulation of EU against ovarian cancer. Moreover, the rational design of drug-gene-diseases combinations through network pharmacology provides a new search paradigm that will accelerate TCM drug discovery and maintain drug-like properties.

RESUMEN. El cáncer de ovario es una malignidad ginecológica complicada que empeora progresivamente con el tiempo y finalmente conduce a la muerte. *Eucommia ulmoides* Oliver (EU) es una hierba medicinal popular en la medicina tradicional china (MTC) prescrita para aliviar el cáncer de ovario, pero el modo de acción aún es incierto. El principio principal de este presente estudio es evaluar el efecto terapéutico de la UE en el tratamiento de los ovarios a través de la farmacología en red. Este estudio se realizó mediante el diseño de una red de interacción de la base de datos de ingredientes-objetivos de la UE relacionada con el cáncer de ovario utilizando herramientas in-silico. El enriquecimiento de ontología génica (GO) y la red de interacción proteína-proteína (PPIN) generada por la base de datos STITCH (versión 5.0) para identificar el objetivo relacionado con el cáncer de ovario. A partir de la búsqueda bibliográfica, se recuperaron 45 ingredientes bioactivos de la fórmula de la UE a base de hierbas chinas tradicionales y predijeron 9 objetivos potenciales asociados con el cáncer de ovario. Los resultados de la matriz mediante el análisis de ClueGo revelaron que la fuerte afinidad exquisita de varios compuestos bioactivos por la proteína diana seleccionada exhibe una estructura de red. Estos objetivos proteicos como EGFR, STAT3, CBL, CCNB1 y SHC1 pueden proporcionar información sobre la patogénesis del cáncer de ovario y servir para superar enfermedades complejas. Este hallazgo elabora el nuevo papel de apreciación de la farmacología en red para predecir los perfiles con compuestos bioactivos y revelar la regulación positiva de la UE contra el cáncer de ovario. Además, el diseño racional de combinaciones de fármacos, genes y enfermedades a través de la farmacología en red proporciona un nuevo paradigma de búsqueda que acelerará el descubrimiento de fármacos de la medicina tradicional china y mantendrá las propiedades similares a las de los fármacos.

KEY WORDS: Chinese medicine, GO enrichment, network pharmacology, protein targets, protein-protein interaction network.

W. Liang and B. Chen contributed equally to this work.

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