

Network Pharmacology and Molecular Docking Based Repurposing of ACE Inhibitors as a Potential Candidate for Rheumatoid Arthritis

Sumera QASIM ^{1*}, Yusra Habib KHAN ², Ambreen Malik UTTRA ³, Nida TANVEER ⁴,
Abdullah Salah ALANAZI ², Abdulaziz Ibrahim ALZAREA ², Ahmed D. ALATAWI ²,
Nasser Hadal ALOTAIBI ², & Tauqeer Hussain MALLHI ²

¹ Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Jouf University, Sakaka, Al-Jouf, Saudi Arabia

² Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Jouf University, Sakaka, Al-Jouf, Saudi Arabia

³ College of Pharmacy, University of Sargodha, Pakistan

⁴ Institute of Molecular Cardiology, University Of Louisville, Louisville, KY 40202, USA

SUMMARY. The anti-arthritic potential of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) was predicted by employing network pharmacology based approach. Information pertinent to the prediction of ACEIs targets and RA-related targets was mined from the BindingDB, Swiss target prediction, and DisGeNET databases. Second, the candidate targets for each component were compiled after the creation of the ACEIs-target gene and ACEIs-RA target gene networks in the Cytoscape program. Finally, Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was used to look at the important targets and enriched pathways. Molecular docking with top most target gene was performed for predicting possible binding mode of selected drugs with target gene. A network analysis was performed on 935 probable ACEI targets and 2723 RA-associated targets. The 170 intersection targets revealed the main targets of ACEIs that have potential role in RA. Furthermore, 10 hub genes were screened from protein-protein interaction (PPI) network. GO analysis revealed 380 biological processes, 66 cellular components, and 107 molecular functions. KEGG analysis revealed 148 signaling pathways. The current study investigated the probable target genes and signaling pathways of ACEIs that can alter RA pathophysiology.

RESUMEN. El potencial antiartrítico de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se predijo empleando un enfoque basado en farmacología en red. La información pertinente para la predicción de objetivos de IECA y objetivos relacionados con RA se extrajo de las bases de datos BindingDB, predicción de objetivos suizos y DisGeNET. En segundo lugar, los objetivos candidatos para cada componente se compilaron después de la creación de las redes de genes objetivo de IECA y de genes objetivo de IECA-RA en el programa Cytoscape. Finalmente, se utilizó el análisis de enriquecimiento de vías de Gene Ontology (GO) y Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) para observar los objetivos importantes y las vías enriquecidas. Se realizó un acoplamiento molecular con el gen diana superior para predecir el posible modo de unión de fármacos seleccionados con el gen diana. Se realizó un análisis de red en 935 objetivos probables de IECA y 2723 objetivos asociados a AR. Los 170 objetivos de intersección revelaron los principales objetivos de las IECA que tienen un papel potencial en la AR. Además, se seleccionaron 10 genes centrales de la red de interacción proteína-proteína (PPI). El análisis GO reveló 380 procesos biológicos, 66 componentes celulares y 107 funciones moleculares. El análisis KEGG reveló 148 vías de señalización. El estudio actual investigó los probables genes diana y las vías de señalización de los IECA que pueden alterar la fisiopatología de la AR.

KEYWORDS: angiotensin-converting enzyme inhibitors, GO analysis, KEGG pathway, molecular docking, network pharmacology, rheumatoid arthritis.

* Authors to whom correspondence should be addressed. *E-mails:* yhkhan@ju.edu.sa (Yusra Habib Khan); qsumera@ju.edu.sa (Sumera Qasim).