Applied molecular biology
Vol.4, issu.8, Autumn. 2025
pp.49-63

Bioinformatic study of the effect of pioglitazone, imatinib and gefitinib compounds in inhibiting phosphodiesterase type 5 for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Ayda Taheri khomami[1*], Malihe Jahani[2*], Faezeh Tohidi rad[1], Rezvaneh Asl rangraz[1]

1. Bachelor, Cellular and Molecular Biology, Azad University of Sciences and Research, Tehran, Iran.
2. Assistant professor, Department of Biology, Shandiz Institute of Higher Education, Mashhad, Iran.
* Corresponding author1: malihe.jahani2009@gmail.com; Corresponding author2: Taheriayda1@gmail.com, orcid: 0009-0003-8634-4233

Article history:
Received: 17/11/2025 Revised: 01/12/2025 Accepted: 14/12/2025

Abstract

Introduction: Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic and progressive disease of unknown etiology, characterized by destruction of alveolar epithelium, chronic inflammation, and abnormal accumulation of fibrotic tissue in the lung parenchyma, ultimately leading to impaired gas exchange and respiratory failure. This study aims to take a step towards bioinformatics investigation of the effect of pioglitazone, nintedanib, imatinib, and gefitinib in inhibiting phosphodiesterase type 5 enzyme for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Methods: In this study, the online H Dock server and Discovery, Chimera, and PDB Sum Generator software were used to investigate the binding of compounds to the active site of the enzyme, chemical structure drawing of compounds, energy optimization, docking studies, and final analyses, respectively. Findings: The studied compounds are able to occupy the active site of the enzyme and the binding energy level was -157 in pioglitazone, -177 in imatinib and -184 in gefitinib. Conclusion: Considering the effectiveness of the compounds in the bioinformatics study, the effect of these compounds can be analyzed in in vitro and in vivo conditions for further studies.

Keywords: Phosphodiesterase type 5 enzyme, molecular docking, pulmonary fibrosis, effective compounds

زیست‌شناسی مولکولی کاربردی
سال چهارم/ شماره ۸/ پاییز ۱۴۰۴
صفحات ۴۹-۶۳

بررسی بیوانفورماتیکی اثر ترکیبات پیوگلیتازون، ایماتینیب و جفیتینیب در مهار آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ به‌عنوان هدف دارویی بالقوه در بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک

آیدا طاهری خمامی،[۱*] ملیحه جهانی،[۲*] فائزه توحیدی‌راد،[۱] رضوانه اصل رنگرز[۱]
۱. کارشناسی، زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد علوم و تحقیقات، تهران، ایران.
۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، مؤسسه آموزش عالی شاندیز، مشهد، ایران.
* نویسنده مسئول۱: malihe.jahani2009@gmail.com
نویسنده مسئول۲: Taheriayda1@gmail.com، ORCID: 0009-0003-8634-4233
تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۴/۰۸/۲۶ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۹/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۳

چکیده

مقدمه: فیبروز ریوی ایدیوپانیک یک بیماری مزمن و پیش‌رونده و با علت ناشناخته است که با تخریب اپیتلیوم آلوئولی، التهاب مزمن و تجمع غیرطبیعی بافت. فیبروتیک در پارانشیم ریه مشخص می‌شود و در نهایت منجر به اختلال تبادل گاز و نارسایی تنفسی می‌گردد. این مطالعه قصد دارد با هدف بررسی بیوانفورماتیکی اثر ترکیبات پیوگلیتازون، ایماتینیب و جفیتینیب در مهار آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ به منظور شناسایی کاندیدهای دارویی بالقوه در بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک گامی بردارد.
روش‌ها: در این مطالعه برای بررسی نحوه اتصال ترکیبات به جایگاه فعال آنزیم، ترسیم ساختار شیمیایی ترکیبات، بهینه‌سازی انرژی، مطالعات داکینگ و تجزیه و تحلیل‌های نهایی به ترتیب از سرور آنلاین H Dock server و نرم‌افزارهای Discovery,chimera و سرور pdb sum genarate استفاده شد.
یافته‌ها: ترکیبات مورد مطالعه قادر به اشغال جایگاه فعال آنزیم با پیوند هیدروژنی

هستند و سطح انرژی اتصال در پیوگلیتازون با آنزیم -۱۵۷، در ایماتینیب با آنزیم -۱۷۷ و در جفیتینیب با آنزیم -۱۸۴ بود.
نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست آمده از این مطالعه بیوانفورماتیکی، این ترکیبات می‌توانند به‌عنوان کاندیدهای بالقوه برای مهار PDE5 در بیماری فیبروزریوی ایدیوپاتیک مطرح شوند و انجام مطالعات تکمیلی در شرایط invitro و invivo برای ارزیابی بیشتر آن‌ها پیشنهاد می‌شود.

کلمات کلیدی: آنزیم فسفودی استراز نوع ۵، داکینگ مولکولی، فیبروز ریوی، ترکیبات مؤثر

مقدمه

فیبروز ریوی ایدیوپانیک، بیماری مزمن بینابینی منتشر بافت ریه است که باعث ایجاد علایمی همچون سرفه و تنگی نفس می‌شود. این بیماری با یک آسیب پیش‌رونده و التهاب در کیسه‌های هوایی شروع می‌گردد و آزادسازی رادیکال‌های آزاد و ترشح عوامل التهابی در ادامه سیر بیماری باعث رسوب کلاژن و ایجاد فیبروز در بافت ریه می‌شود.[۱] علل ایجاد فیبروز ریوی و پاتوژنز بیماری به‌طور واضح مشخص نشده است، اما عوامل مختلفی مانند گونه‌های اکسیژن فعال، فاکتورهای رشد، سلول‌های التهابی مانند لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها نقش مهم و عمده‌ای به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم در روند فیبروتیک ایفا می‌کنند.[۲ و ۳]

از عوامل شناخته شده در بروز بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک می‌توان به عفونت‌های ویروسی ناشی از بعضی هرپس ویروس‌ها و باکتری‌ها، آسیب حاصل از برخی ترکیبات معدنی مانند آزبست و سیلیکا و در نهایت عوارض جانبی برخی از داروهای شیمیایی مانند بلئومایسین و متوتروکسات که به‌صورت تجربی و آزمایشگاهی استفاده می‌شوند، اشاره کرد.[۴]

بیماری فیبروزدهنده ایدیوپاتیک ریوی از بیماری‌های مزمن و کشنده‌ای است که درمان قطعی برای آن وجود ندارد.[۵]

این بیماری همراه با میزان بالای مرگ‌ومیر بوده و نسبت به درمان‌های پزشکی مقاوم می‌باشد، به صورتی که بقای متوسط این بیماری ۲-۳ سال است.[۶]

پیوگلیتازون: این دارو به‌عنوان آگونیست گیرنده PPAR-γ عمل می‌کند که در مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که PPAR-γ می‌تواند با تنظیم بیان آنزیم‌هایی مانند PDE5، اثرات محافظتی قلبی اعمال کند. پیوگلیتازون، آگونیست گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم‌گاما، دارویی از خانواده تیازولیدین‌دیون‌ها است که باعث افزایش حساسیت به انسولین در بافت‌های هدف می‌شود.[۷]

در واقع تیازولیدین‌دیون‌ها از طریق مکانیزم‌های متعددی از جمله تنظیم فعالیت‌های التهابی و اکسیداتیو، کاهش شار یون کلسیم به نورون‌های هیپوکامپ وکاهش تولید نیتریک اکساید در هیپوکامپ از نورون‌ها محافظت می‌کنند.[۸ و ۹]

ایماتینیب: این دارو یک مهارکننده تیروزین کیناز c-kit،bcr-abl،گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت و گیرنده فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ است که متعلق به دسته ۲-فنیل آمینو پریمیدین می‌باشد که در درمان سرطان خون (مانند CML) استفاده می‌شود. مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با کینازها با فعالیت PDE5 تداخل دارند و برخی تحقیقات نشان داده‌اند که ایماتینیب ممکن است اثرات قلبی عروقی مستقلی نیز داشته باشد.[۱۰]

جفیتینیب: این دارو نیز یک مهارکننده انتخابی تیروزین کینازگیرنده فاکتور رشد اپیدرمی است که به‌عنوان درمان هدفمند مولکولی برای سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) توسعه یافته است. مشابه ایماتینیب، مسیرهای سیگنالینگ سلولی که جفیتینیب بر آن‌ها تأثیر می‌گذارد، می‌توانند با فعالیت PDE5 در تعامل باشند. بیمارانی که در تومورهای آن‌ها جهش‌های فعال‌کننده در ژن EGFR وجود دارد، پاسخ درمانی بهتری به جفیتینیب نشان می‌دهند و این امر باعث افزایش بقا بدون پیشرفت بیماری و بهبود نتایج بالینی می‌شود؛ بنابراین جفیتینیب امروزه به‌عنوان یکی از درمان‌های خط اول مؤثر در بیماران مبتلابه NSCLC پیشرفته با جهش EGFR شناخته می‌شود.[۱۱]

آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ یکی از ایزوآنزیم‌های مهم خانواده استرازهاست که با

تجزیه پیام‌رسان ثانویه cGMP در سلول‌های عضلانی صاف، نقش کلیدی در تنظیم تونوس عروقی و فرایندهای سیگنالینگ نیتریک اکسید ایفا می‌کند.[۱۲]

افزایش بیش از حد فعالیت این آنزیم موجب کاهش سطح داخل سلولی cGMP و در نتیجه اختلال در گشادشدگی عروق و فرایندهای مرتبط با آن مانند جریان خون ریوی می‌شود.[۱۳]

مهارکننده‌های PDE5 نظیر سیلدنافیل، تادالافیل و واردنافیل با جلوگیری از تخریب cGMP، اثرات وازودیلاتوری نیتریک اکسید را تقویت کرده و امروزه در درمان بیماری‌هایی همچون پرفشاری خون ریوی و اختلال عملکرد نعوظ به‌کار گرفته می‌شوند.[۱۴]

با توجه به نقش احتمالی مسیر NO-cGMP در پاتوژنز فیبروز ریوی، مهار PDE5 می‌تواند به‌عنوان یک هدف دارویی نوین در کنترل پیشرفت این بیماری مطرح شود.[۱۵]

همچنین شواهد نشان داده‌اند که استفاده از مهارکننده‌های PDE5 می‌تواند از طریق مسیرهای وابسته به cGMP باعث کاهش التهاب و بازسازی بافتی در مدل‌های تجربی فیبروز ریوی گردد.[۱۶]

در این مطالعه ما با هدف بررسی بیوانفورماتیکی اثر ترکیبات پیوگلیتازون، ایماتینیب و جفیتینیب در مهار آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ در جهت معرفی ترکیبات مؤثر در درمان بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک پرداخته‌ایم.

روش‌ها

در این تحقیق از سرور AutoDock Vina برای انجام داکینگ مولکولی استفاده شد. بدین‌منظور فایل لیگاند و پروتئین در سایت آپلود و نتیجه داکینگ مشاهده شد. در این پژوهش، ترکیباتی با خاصیت دارویی مورد بررسی قرار گرفت. ساختار ترکیبات مورد نظر از سایت http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov به‌دست آمد. نام و جزئیات ساختاری ترکیبات مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. ساختار کریستالی مناسب آنزیم حاوی بخش کاتالیتیکی مرکزی از سایت https://www.rcsb.org/pdbانتخاب و دانلود

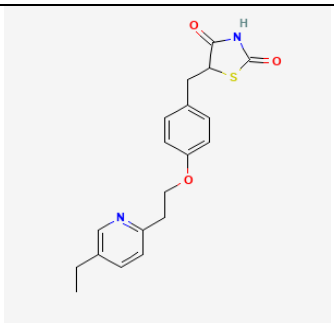
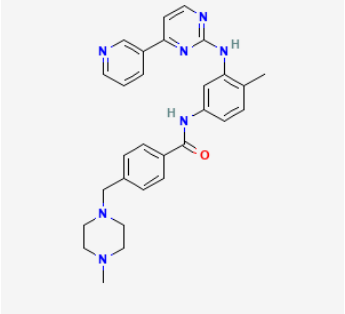
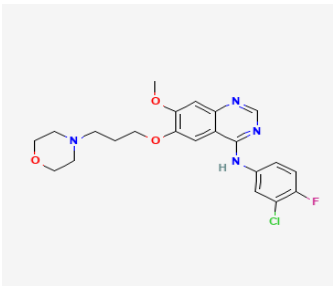
شد. کد آنزیم در این سایت 3TGE با وضوح ۱,۹۶ آنگستروم است.

آماده کردن لیگاند و پروتئین فسفودی استراز نوع ۵ برای داکینگ: ساختارهای دو بعدی لیگاندهای مورد نظر توسط برنامه Hyperchem ترسیم شد و سپس توسط همین نرم‌افزار از نظر انرژی بهینه شد. در مرحله بعد ساختارهای اضافی آنزیم شامل آب‌ها و بخش‌های غیرپروتئینی و یون‌های منیزیم و زینک با استفاده از نرم‌افزار Discovery Studio 2024 حذف شد و بعد از آن، توسط برنامه Chimera کاملاً بهینه و آماده داکینگ مولکولی شد.

فایل پروتئین و فایل لیگاند مورد مطالعه در سرور AutoDock Vina بارگذاری و سابمیت شد. در مرحله بعد، ۱۰ مدل برتر داکینگ مولکولی دانلود و مدلی که انرژی اتصال منفی‌تر داشت کاملاً بررسی شد.

مشاهده و آنالیز نتایج داکینگ: پس از انجام عملیات داکینگ، نتایج شامل Most favoured regions و Disallowed regions، انرژی اتصال لیگاندها، انواع برهم‌کنش‌های لیگاند با پروتئین شامل برهم‌کنش‌های هیدرژونی، برهم‌کنش‌های هیدروفوبی، انواع برهم‌کنش‌های عدد پی، برهم‌کنش با یون‌های منیزیم و زینک موجود در جایگاه فعال آنزیم و سایر موارد قابل مشاهده و تجزیه و تحلیل هستند. به منظور دستیابی به اطلاعات مذکور، از نرم‌افزار Discovery Studio 2024 و دو سرور AutoDock Vina و Pdb sum Generate استفاده شد.

نام و جزئیات ساختاری ترکیبات مورد مطالعه:

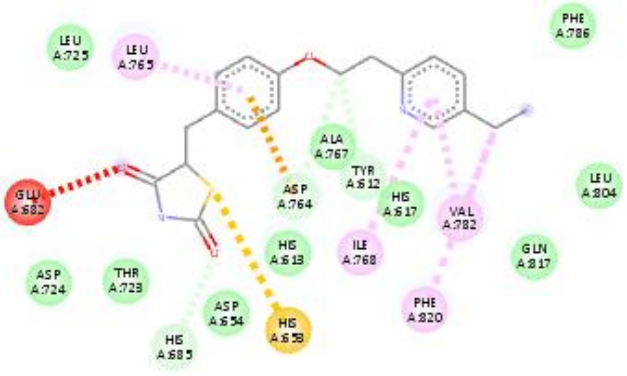
	پیوگلیتازون 5-(4-[2-(5-ethylpyridin-2yl) ethoxy]benzyl)thi-(RS)azolidine-2,4-dione
	ایماتینیب N-(4-methyl-3--[methyl(methylpiperazin-1-yl-4)]-4{[4-(pyridin-3-yl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)benzamide
	جفیتینیب N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-7-methoxy-quinazolin-4-amine(morpholin-4-ylpropoxy-3)-6

یافته‌ها

نتایجی که در مطالعه حاصل از شبیه‌سازی مولکولی ما حاصل شد نشان می‌دهد که ترکیبات پیوگلیتازون، ایماتینیب و جفیتینیب می‌توانند به جایگاه فعال آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ متصل و موجب مهار این آنزیم شوند. پیوگلیتازون دارای ۳ پیوند هیدروژنی با آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ در جایگاه فعال آنزیم است و با آن اتصال یافته و نشان‌دهنده این است که به‌خوبی می‌تواند باعث مهار آنزیم شود. ایماتینیب هم دارای ۴ پیوند هیدروژنی با آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ در جایگاه فعال آنزیم است و با آن اتصال

یافته که می‌تواند باعث مهار آنزیم شود و اثر آن بیشتر از پیوگلیتازون است. جفیتینیب همانند ایماتینیب دارای ۴ پیوند هیدروژنی با آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ در جایگاه فعال آنزیم است و می‌تواند سبب مهار آنزیم شود. اتصال این ترکیبات به جایگاه فعال آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ می‌تواند آنزیم را مهار کرده و در درمان بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک اثربخش باشد.

همان‌طور که در تصاویر ۱ تا ۴ نشان داده شده پیوگلیتازون که با داکینگ در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته و با آمینو اسیدهای LEU725، GLU 682، ASP 724، THR 723، HIS 658، ALA767، TRY612، ILE 768، PHE 786،VAL 782، GLN817 در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کنند و سطح انرژی اتصال داکینگ -۱۵۷,۹۸ است و ایماتینیب که با داکینگ در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته و با آمینو اسیدهای HIS658، ASP654، TYR612، VAL782، THR802،LEU765، GLU682، GLN663، PHE820، MET805، SER661 در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کنند و سطح انرژی اتصال داکینگ -۱۷۷,۰۶ است و جفیتینیب که با داکینگ در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته و با آمینو اسیدهای SER661، MET805، PHE820، PHE786، LEU804، LEU765، HIS617، HIS613، TYR612، ASP764، THR723، VAL782، ILE778، ALA768، GLN817 در تشکیل پیوند هیدروژنی شرکت می‌کنند و سطح انرژی اتصال داکینگ -۱۸۴,۸۰ است.



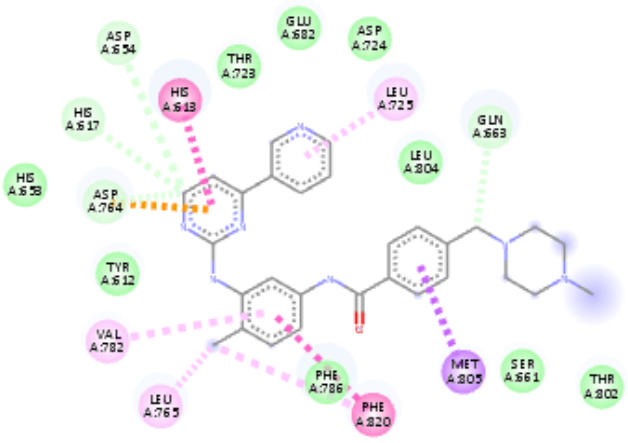
شکل ۱. ترکیب پیوگلیتازون در جایگاه فعال آنزیم

Interactions

Lighte Green: van der Waals Orange: Pi- Sulfur

White: Carbon Hydrogen Bond Lighte Pink: Alkyl

Red: Unfavorable Acceptor Lighte Pink: Pi-Alkyl Orange: Pi-Alkyl



شکل۲. ترکیب ایماتینیب در جایگاه فعال آنزیم

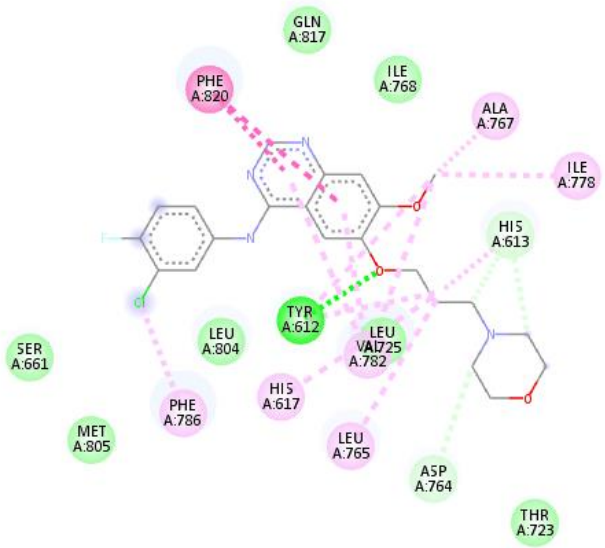
Interactions

Lighte Green: van der Waals Pink: Pi-Pi stacked

White: Carbon Hydrogen Bond Pink: Pi-Pi T-shaped

Orange: Pi-Anion Lighte Pink: Alkyl

Purple: Pi-Sigma Lighte Pink: Pi-Alkyl



شکل۳. ترکیب جفیتینیب در جایگاه فعال آنزیم

Interactions

Lighte Green: van der Waals	Pink: Pi-Pi stacked
Green: Conventional Hydrogen Bond	Lighte Pink: Alkyl
White: Carbon Hydrogen Bond	Lighte Pink: Pi-Alkyl

بحث

نتایج حاصل از داکینگ نشان می‌دهد که ترکیبات پیوگلیتازون، ایماتینیب و جفیتینیب می‌توانند به جایگاه فعال آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ متصل و موجب مهار این آنزیم شوند. پیوگلیتازون دارای ۳ پیوند هیدروژنی با آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ در جایگاه فعال آنزیم است. ایماتینیب هم دارای ۴ پیوند هیدروژنی با آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ در جایگاه فعال آنزیم است که ترکیب بسیار خوبی می‌باشد. جفیتینیب هم دارای ۴ پیوند هیدروژنی با آنزیم فسفودی استراز نوع ۵ در جایگاه فعال آنزیم است که همانند ایماتینیب می‌تواند ترکیب بسیار خوبی باشد.

نتایج حاصل نشان داد که سه ترکیب دارای انرژی اتصال نسبتاً بالا یعنی بیش از -۱۵۰ و تعداد ۳ تا ۴ پیوند هیدروژنی با باقیمانده‌های آمینو اسیدی جایگاه فعال آنزیم بودند. این مقدار برهم‌کنش هیدروژنی نشان‌دهنده پایداری نسبی لیگاند در سایت اتصال و احتمال فعالیت بیولوژیکی مناسب است. براساس مطالعات پیشین برهم‌کنش‌های هیدروفوبیک و پای-پای استاکینگ با رزیدوهایی مانند Tyr612، Phe820 و Leu765 نیز نقش مهمی در پایداری کمپلکس دارند.[۱۷ و ۱۸]

مطالعات ساختاری پیشین نشان داده‌اند که باقیمانده Gln817 در جایگاه فعال PDE5 نقش حیاتی در برقراری پیوند هیدروژنی با مهارکننده‌های کلاسیک مانند سیلدنافیل و واردنافیل دارد.[۱۹]

همچنین Radwan و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که وجود پیوند با Gln817 و Tyr612 عامل کلیدی در افزایش تمایل اتصال مهارکننده‌ها است. نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر نیز با این یافته‌ها هم‌راستا بود و در تمام ترکیبات منتخب، تعامل با یکی از این دو رزیدو مشاهده شد که نشان‌دهنده درستی موقعیت اتصال در مدل داکینگ است.[۲۰]

مطالعه Ahmed و همکاران (۲۰۱۲) با استفاده از روش ensemble docking بیان کرده است که حضور گروه‌های عاملی دهنده یا گیرنده هیدروژن در موقعیت مناسب نسبت به Gln 817 می‌تواند به‌طور قابل ملاحظه‌ای انرژی اتصال را بهبود دهد. در بررسی ما نیز ترکیباتی که دارای گروه‌های عاملی کربونیل یا آمیدی بودند، بیشترین پیوند هیدروژنی را با این رزیدو برقرار کردند و انرژی اتصال بالاتری داشتند.[۲۱]

از سوی دیگر Kobayashi و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای مبتنی بر دینامیک مولکولی نشان دادند که پایداری پیوندهای Gln817 و Tyr612 در طی شبیه‌سازی زمانی طولانی حفظ می‌شود،که تأکید بر اهمیت این تعامل‌ها در پایداری کمپلکس PDE5-Ligand دارد.[۲۲]

در مطالعه Leu و همکاران (۲۰۲۵)، ترکیباتی با توانایی ورود به پاکت آلوستریک PDE5 معرفی شدند که علاوه بر تعامل Gln817، با رزیدوهایی مانند His617 و Ser766 نیز درگیر بودند. این یافته نشان می‌دهد که مسیرهای مهار آلوستریک

می‌توانند در طراحی ترکیبات جدید با ویژگی خاص مورد توجه قرار گیرند. در مطالعه حاضر، یکی از ترکیبات منتخب ما نیز توانست با رزیدوی Ser766 پیوند هیدروژنی ایجاد کند که می‌تواند نشانه‌ای از تمایل آن به بخش آلوستریک باشد.[۲۳]

از سوی دیگر مطالعه Schermuly و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که مهار PDE5 موجب افزایش سطح cGMP در بافت‌های ریوی شده و به‌واسطه آن اثرات ضدفیبروتیک بروز می‌کند.[۲۴]

بر این اساس، می‌توان فرض کرد که ترکیبات بررسی شده در مطالعه حاضر نیز از طریق مکانیسم مشابه بتوانند در تنظیم مسیر NO-cGMP و کاهش فرایندهای فیبروتیک نقش داشته باشند. این موضوع به‌ویژه در ارتباط با بیماری فیبروز ریوی ایدیوپاتیک قابل توجه است؛ چرا که افزایش فعالیت PDE5 در سلول‌های عضلانی صاف ریوی با کاهش سیگنالینگ نیتریک اکسید و افزایش رسوب ماتریکس خارج سلولی مرتبط دانسته شده است.[۲۵]

در مجموع داده‌های به‌دست آمده از داکینگ مولکولی در این پژوهش نشان دادکه ترکیبات بررسی شده قادر به برقراری تعاملات مؤثر با باقیمانده‌های کلیدی آنزیم PDE5 هستند. با وجود این برای تأیید نتایج لازم است در مراحل بعدی از روش‌های دینامیک مولکولی و تحلیل انرژی آزاد اتصال استفاده شود تا پایداری کمپلکس در محیط‌های پویا و شبه‌زیستی ارزیابی شود. همچنین بررسی تجربی اثرات زیستی این ترکیبات در مدل‌های سلولی یا حیوانی فیبروز ریوی می‌تواند مسیر طراحی داروهای جدید مهارکننده PDE5 با خاصیت ضدفیبروتیک را هموار سازد.

منابع

1. Kubo, H., Nakayama, K., Yanai, M., Suzuki, T., Yamaya, M., Watanabe, M., et al. (2005). "Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis". *Chest*, 128(3): 1475-82.
2. King, T.E., Pardo, A., Selman, M. (2013). "Idiopathic pulmonary fibrosis". *Lancet*, 378(9807):1949-61.
3. Rafii, R., Juarez, M.M., Albertson, T.E., Chan, A.L. (2013). "A review of current and novel therapies for idiopathic pulmonary fibrosis". *J Thorac Dis*, 5(1):48-73.
4. Kuwano, K., Kunitake, R., Maeyama, T., Hagimoto, N., Kawasaki, M., Matsuba, T., et al. (2001). "Attenuation of bleomycin-induced pneumopathy in mice by a caspase inhibitor". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* , 280(2): L316-L325.
5. du Bois, R.M. (1997). "Diffuse lung disease: a view for the future". *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 14(1): 23-30.
6. Ghazi-khansari, M., Mohammadi Karkani, A. (2004). "Pulmonary fibrosis and treatment of common medical". *Razi*, 16(7):23-32.[In Persian]
7. Hanefeld, M. (2001). "Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone". *Int J Clin Pract Suppl*, (121):19-25.
8. Sepanjnia, K., Modabbernia, A., Ashrafi, M., Modabbernia, M.J., Akhondzadeh, S. (2012). "Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-tosevere major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial". *Neuropsychopharmacology*, 37(9):2093-100.
9. Babaei, R., Javadi-Paydar, M., Sharifian, M., Mahdavian, S., (2012). "AlmasiNasrabadi M, Norouzi A, et al. Involvement of nitric oxide in pioglitazone memory improvement in morphine-induced memory impaired mice". *Pharmacol Biochem Behav*, 103(2):313-21.
10. Dewar, A.L., Cambareri, A.C., Zannettino, A.C., Miller, B.L., Doherty, K.V., Hughes, T.P., et al. (2005). "Macrophage colonystimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib". *Blood* , 105: 3127-32.
11. Inoue, A., Kobayashi, K., Maemondo, M. (2019). "Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer". *Respir Investig*, 57(4):336–341.
12. Francis, S.H., Blount, M.A., Corbin, J.D. (2011). "Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological functions". **Physiol Rev**, 91(2):651–690.
13. Archer, S.L., et al. (2010). "Nitric oxide and cGMP: the other second messenger in pulmonary hypertension". **Circulation*.*, 122(16):178–191.
14. Corbin. J.D, "Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors". **Int J Clin Pract**, 56(6):453–459.
15. Li, X., et al. (2018). "PDE5 inhibition attenuates experimental pulmonary fibrosis through cGMP-dependent pathways". **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, 315(1): L70–L85.

16. Schermuly, R.T., et al. (2011). “Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of pulmonary hypertension”. *Pharmacol Ther*, 129(3):292–307.
17. Ahmed, N.S., Hassanien R, Ibrahim SM, El-Kousy SM,Fathy GM.Exploring the PDE5H-pocket by ensemble docking and structure-based design. *Sci World j, 2012.*
18. Radwan, A.A., Hassanien, R., El-Kousy, S.M., Fathy G.M. (2015). “harmacophore elucidation and molecular docking studies on PDE5inhibitors ”. *PMC,* Article ID654321.
19. Francis, S.H., Blount A.A., Corbin, J.D. (2011). Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Physiol Rev*, 91(2): 651-690.
20. Radwan, A.A., Hassanien, R.,-El Kousy, S.M., Fathy, G.M. (2015). “Pharmacophoreelucidation and molecular docking studies on PDE5 inhibitors”. *PMC, Article ID 654321*.
21. Ahmed, N.S., Hassanien, R., Ibrahim, S.M., El-Kousy, S.M, Fathy, G.M, (2012). Exploring the PDE٥ H-pocket by ensemble docking and structure-based design, *Sci World j, 2012.*
22. Kobayashi, A., Tanaka, K., Yamamoto, T., Saito, Y. (2023). “Molecular Dynamics Simulation of the PDE٥ complex”. *PMC, 12:345-359.*
23. Luo, l., Chen, Y., Zhang, H.,Wang , J. (2025). “Molecular Dynamics-Assisted Discovery ofNovel PDE5Inhibitors Targeting a Unique Allosteric Pocket”. *Molecules, 30(3):588.*
24. Schermuly R.T ., Ghofrani, H.A., Pullamsetti, S.S. et al. (2011). ”Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of pulmonary hypertension”. *PharmacolTher, 129(3): 292-307.*
25. Li, X. Chen, W., Wang, J., .et al. (2018). PDE5 inhibition attenuates "experimental pulmonary fibrosis through cGMP-dependent pathways". *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 315(1):*L70-L85.