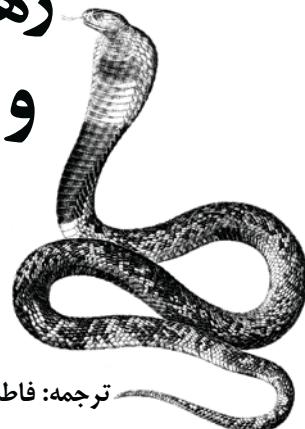


زهر جانوران سمی و معرفی داروهای جدید



ترجمه: فاطمه زنگنه^۱، دکتر امیر جلالی^۲

۱. دانشجوی کارشناس ارشد سمشناسی

۲. گروه فارماکولوژی و سمشناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

خلاصه

زهر جانوران سمی دارای ترکیبات و اجزای فعال بیولوژیک مانند آنزیم‌ها، پروتئین‌ها، پپتیدها و پپتیدهای با وزن مولکولی کم می‌باشد. بسیاری از این ترکیبات فعال دارای اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک اختصاصی هستند که در شکار جانور حائز اهمیت هستند. هدف بسیاری از این ترکیبات گیرنده‌ها و پروتئین‌های سطح غشا هستند که دارای میل ترکیبی و اتصالی بالا بوده و به صورت انتخابی متصل می‌شوند. به همین دلیل بسیاری از آن‌ها می‌توانند به عنوان ترکیبات، مولکول‌های دارویی بالقوه و مناسب جهت مطالعات کارآزمایی بالینی داروهای جدید معرفی شوند.

آنها را به صورت انتخابی شروع کرده‌اند. بر همین اساس در این مقاله بر ترکیبات سمی و پیتیدی که اخیراً به عنوان دارو معرفی شده‌اند و یا قابلیت دارویی آنها در درمان درد، صرع بیماری‌های قلبی - عروقی، سلطان و دیگر اختلالات نورولوژیک از طریق مراحل کارآزمایی بالینی ثابت گردیده، پرداخته می‌شود.

■ درد

۱۸ درصد از جوامع غربی به دلیل درد، متهم پرداخت تقریبی سالیانه صد بیلیون دلار جهت مراقبت‌های بهداشتی و تسکین درد می‌شوند. درد به عنوان یک مشکل اپیدمیولوژیک خاموش مطرح است. درد مزمن در مواردی از قبیل کمردرد سردردهای میگرنی، آرتربیت، هرپس زوستر، نوروپاتی دیابتی، سلطان و دردهای مفصلی - عضلانی و ... وجود دارد. اقدامات درمانی مؤثر در تسکین درد شامل استفاده از اوپیوپییدها (مورفین و داروهای مربوط) و داروهای ضدالتهاب غیراستروییدی (NSAIDs) می‌باشد. اوپیوپییدها اثرات جانبی بسیاری داشته و داروهای ضدالتهاب غیراستروپیدی برای درمان دردهای متوسط و شدید مؤثر نیستند. درد از طریق گیرنده‌های حسی^۱ و توسط محرك‌های گرمایی مکانیکی، شیمیایی و یا التهاب ایجاد می‌شود. در ایجاد درد نقش اساسی کانال‌های یونی به اثبات رسیده است. میانجی‌گری بسیاری از واسطه‌های عصبی شیمیایی (نوروترانسیمیتر) و گیرنده‌ها در ایجاد و انتشار درد مشخص شده است. به همین دلیل، امکان کنترل و درمان دارویی درد از طریق گیرنده‌های حسی محیطی و انتقال اطلاعات به مغز وجود دارد.

■ مقدمه

بسیاری از موجودات زنده جهت دفاع و شکار طعمه، زهر تولید و یا ترشح می‌کنند. زهر یا Venom منبع غنی از آنزیمهای فعال بیوشیمیایی پروتئین، پیتیدها و مواد با وزن مولکولی کم است. سوموم (توکسین) جدا شده از زهر جانوران سمی قادر هستند هدف‌های بیولوژیک بسیاری مانند کانال‌های یونی، گیرنده‌های استیل کولین، استیل کولین استراز، غشای سلوی، مسیرهای انعقادی و غیرانعقادی و متالوپروتئازها و ... را به صورت انتخابی و با میل ترکیبی بالا مهار یا فعال کنند. بسیاری از این سوموم را می‌توان به توکسین‌های پیتیدی و غیرپیتیدی تقسیم بندی کرد. توکسین‌های غیرپیتیدی (عمدتاً آلکالوئید) بیشتر در جلبک‌ها، گیاهان، دینوفلازل، ماهی و وزغ‌ها یافت شده‌اند. پیتیدهای سمی معمولاً در غدد و یا مجاری زهر جانوران زهر آگین ساخته می‌شوند. بسیاری از توکسین‌ها از زهر جانوران سمی مانند مارها، عقرب‌ها، عنکبوت‌ها و حلزون‌های دریایی Conus genus و شقایق دریایی به دست آمده است. این توکسین‌ها معمولاً کوچک و دارای ۸-۷۰ اسید‌آمینه هستند که با پیوندهای دی‌سولفیدی و یا هیدروژنی بعد از ترجمه، پایدار و تثبیت می‌شوند. نواحی فعال که مسؤول فعالیت بیولوژیک توکسین هستند، شناسایی شده‌اند. با توجه به مطالعات اخیر تعیین نواحی فعال بیولوژیک (Site directed mutagenesis) طراحی و ساخت ترکیبات دارویی با وزن مولکولی پایین و یا پیتیدی امکان پذیر شده است. صنایع داروسازی بسیاری از ترکیبات پیتیدی با قابلیت معرفی به عنوان داروهای جدید را تشخیص و استخراج

شد. این دارو اخیراً توسط شرکت Elan برای درمان دردهای نوروپاتیک و التهابی شدید مزمن (سرطان و ایدز) به صورت تجاری تولید می‌شود. فرمولاژیون شرکت Prialt™ به صورت تزریق داخل نخاعی می‌باشد که حدوداً هزار برابر قوی‌تر و قادر برخی اثرات جانبی مورفین مانند تحمل و اعتیاد می‌باشد. مصرف Prialt™ عوارض شدیدی از قبیل افت فشار خون، خواب آلودگی و گیجی داشته است. در دسامبر ۲۰۰۴، شرکت Elan مجوز FDA را برای داروی Prialt™ (انفوژیون داخل نخاعی Ziconotide®) جهت درمان دردهای مزمن شدید، دریافت نمود.

CVID آنالوگ امگا کونوتوكسین AM336 است که توسط شرکت Amrad در سال ۲۰۰۲ برای درمان دردهای شدید مزمن در مبتلایان به سرطان، وارد آزمایشات بالینی فاز دو شد. AM336 قادر است کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع N در PNS (در پایانه‌های عصبی پیش عقده‌ای) را مهار کند و طیف اثر بیشتری در مقایسه با امگا کونوتوكسین MVIIA دارد. امگا کونوتوكسین CVID دارای یک ساختمان پیتیدی حلقوی با IC_{50} تقریباً $20\text{ }\mu\text{M}$ می‌باشد که نشان دهنده سمیت اختصاصی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع N و P/Q است. همچنین استفاده از آنالوگ‌های بر پایه آlkil فنیل اتر مقلد سه آمینواسید کلیدی توکسین‌ها (Arg-10, Leu-11, Tyr-13) منجر به ساخت ترکیباتی با IC_{50} تقریباً $3\text{ }\mu\text{M}$ شده است.

□ کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ (VGSC) تعدیل کننده‌های VGSC از موجودات متفاوتی مانند عنکبوت‌ها، شقایق‌های دریایی، عقرب‌ها و حلزون‌های مخروطی جدا شده‌اند. با به کارگیری

□ کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VGCC) کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ $2/2$ نوع N در سیناپس‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) و سیستم عصبی محیطی (PNS) نخاع باعث کنترل و انتقال سیگنال‌های درد می‌شوند. نوع دیگر $2/2$ Ca_{v} عمدها در شاخ خلفی نخاع (PNS) واقع شده است. این کانال در تنظیم سیگنال‌های ورودی درد طناب نخاعی مشارکت دارد. نشان داده شده که مهارکننده‌های کانال‌های نوع N باعث مهار ورود کلسیم و رهاسازی ماده P در طناب نخاعی می‌شوند. کانال‌های نوع N نسبت به آگونیست‌های گیرنده‌های اوپیوپیدی μ مانند مورفین نیز حساس هستند. به نظر می‌رسد که کانال‌های کلسیمی نوع T و احتمالاً نوع P/Q ممکن است در مسیرهای درد نقش داشته باشند و به عنوان هدف در درمان درد به کار روند. بسیاری از مهارکننده‌های پیتیدی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VGCC) از زهر حلزون‌های سمی (Conus)، عنکبوت‌ها و مارها جدا شده است. مهمترین مهارکننده‌های انتخابی کانال‌های کلسیمی نوع N که تاکنون شناخته شده، از سه گونه حلزون‌سمی به نام‌های Conus magus (ω -Conotoxin MVIIA) Conus geographus (ω -Conotoxin GVIA) و Conus catus (ω -Conotoxin CVID) استخراج می‌شوند.

۲۵ ω -Conotoxin MVIIA آمینواسیدی است که قدرت مهارکننگی بالایی دارد و مهارکننده انتخابی VGCC نوع N می‌باشد. آنالوگ صناعی ω -Conotoxin MVIIA (پیش از این SNX-111 و Ziconotide® نامیده می‌شد) در ابتدا توسط شرکت Neurex ساخته

کنند. آلفا توکسین شبه آلفا بونگاروتوكسین^۸ یک مهارکننده *nAChR* نوع عضلانی می‌باشد. آلفا کونوتوکسین‌ها انتقال سیگنال در اتصالات پس سیناپسی (عصبی یا عصبی - عضلانی) را مهار می‌کنند که این عمل را از طریق اتصال به زیر واحد آلفا گیرنده نیکوتینی صورت می‌گیرد. بنابراین اتصال استیل کولین و دیگر آگونیست‌ها به گیرنده مهار و ورود یون سدیم برای انتشار پتانسیل عمل نیز صورت نمی‌گیرد.

آلفا کونوپیتید ۱.۱ *Vc1.1* (با نام *ACV1*، یک پیتید ۱۶ آمینواسیدی با دو پیوند دی سولفیدی است که *Vc1.1* از *Conus victoriae* استخراج شده است. *Vc1.1* به عنوان آناتاگونیست *nAChR* عمل می‌کند و قادر است پاسخ‌های عروقی از طریق فیررهای نوع C را متوقف و باعث بهبودی اعصاب آسیب دیده محیطی موش‌های صحرابی شود. این اعصاب حسی بدون میلین در انتقال درد نقش دارند. مطالعات پیش‌بالینی بر روی *Vc1.1* نشان دهنده موجب تسکین کامل دردهای مزمن بدون ایجاد عوارض است. *Vc1.1* در اوایل سال ۲۰۰۵ وارد مطالعات بالینی فاز یک شده است.

□ **مهارکننده‌های ناقل نورآدرنالین (NTI)**
نورآدرنالین یا نوراپی‌نفرین در بسیاری از مسیرهای بیولوژیک از قبیل تنظیم خلق و خود، رفتار، هوشیاری، اعمال تحریکی و ... نقش دارد. افزایش سطح نوراپی‌نفرین (NE) در طناب نخاعی باعث مهار پیام درد می‌شود. ناقل نوراپی‌نفرین (NET)، نورآدرنالین را به سیناپس‌ها باز می‌گرداند. از میان کونوتوکسین‌های خانواده A، پارا^۹ و کی^{۱۰} کونوتوکسین به عنوان تعدل کننده گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک و ناقل نورآدرنالین عصبی شناخته

پیتیدهای ونومی انواع VGSC و تفاوت آن‌ها مشخص شده است. ترکیبات موثر بر کanal‌های سدیمی وابسته به ولتاژ در بسیاری از زهر حلزون سمی شناسایی و جداسازی شده است. دو گروه اصلی مؤثر بر روی این کanal‌ها شامل موکونوتوکسین^۳ و سیگما کونوتوکسین‌ها^۴ هستند. اخیراً نشان داده شده است که موکونوتوکسین *SmIII A* جدا شده از زهر *Conus stercusmuscarum* باعث مهار کanal‌های سدیمی مقاوم به تترادوتوکسین (TTX-R) نورون‌های حسی و سیستم سمپاتیک می‌شود. این اعتقاد وجود دارد که مهار کanal‌های Na_v ۱/۸ و Na_v ۱/۹ در گانگلیون سطح پشتی^۵ قورباغه باعث مهار غیرقابل برگشت کanal‌ها می‌شود اما مهار کanal Na_v ۱/۴ در ماهیچه اسکلتی قورباغه برگشت پذیر است. ممکن است موکونوتوکسین *SmIII A* و یا آنالوگ‌های آن توکسین‌های مؤثری در درمان درد باشند.

□ گیرنده‌های استیل کولین نوع نیکوتینی (*nAChRs*)

گیرنده‌های استیل کولینی نیکوتین، از کanal‌های یونی وابسته به لیگاند استیل کولین هستند که توسط آلکالوئیدها و نیکوتین فعال می‌شوند. این کanal‌های پنتامری که هدایت‌کننده یون‌های Ca^{2+} ، K^+ و Na^+ هستند از زیر واحدهای همولوگ و اجزای مختلف تشکیل شده‌اند که تفاوت در هر یک از اجزا و زیر واحدها موجب پاسخ متفاوت فارماکولوژیک و توزیع بافتی آن‌ها می‌شود. گروهی از کونوتوکسین‌ها که آلفا کونوتوکسین^۶ و یا آلفا A کونوتوکسین^۷ نامیده می‌شود قادر هستند به طور اختصاصی بر گیرنده‌های عضلات اسکلتی و عصبی و ایزوفرم‌های مختلف، اثر

بالینی دردهای مزمن و حاد مؤثر بوده و مطالعات ایمنی فاز یک دارو کامل شده است.

□ آنتاگونیست گیرنده NMDA

گلوتامات یک نوروترانسمیتر تحریکی مهم در CNS پستانداران می‌باشد. گلوتامات به دنبال رهاسازی از پایانه‌های پیش سیناپسی اعصاب به گیرنده‌های یونوتروپیک مانند AMPA و NMDA و KA متصل می‌شود. گلوتامات با اتصال به گیرنده NMDA موجب افزایش و قابلیت تحریک‌پذیری CNS در زمان آسیب به قسمت فوقانی نورون‌های طناب نخاعی می‌شود. آنتاگونیست‌های غیراختصاصی NMDA باعث تسکین درد ناشی از خدمات می‌شوند اما دارای اثرات جانبی نیز می‌باشند. کنانتوکین‌ها^{۱۳} گروهی از پیتیدها هستند که به صورت رقبه‌ی فعالیت زیرواحدهای گلوتامات خصوصاً NR2A و NR2B گیرنده‌های NMDA را مهار کنند.

کنانتوکین G^{۱۴} یک پیتید ۱۷ آمینواسیدی است که از زهر Conus geographus قادر است به صورت انتخابی و اختصاصی B NR2B را مهار کند. ایزوفرم دیگر آن با نام کنانتوکین T^{۱۵} که یک پیتید ۲۱ آمینواسیدی جدا شده از Conus tulipa است، قادر به مهار هر دو زیرواحد NR2A و NR2B می‌باشد. هر دو کنانتوکین G و T قادر پیوندهای دی سولفیدی بوده و پایداری و ثبات ساختارشان به علت اضافه شدن پنج اسید آمینه تغییر یافته گاماکربوکسی گلوتامات (Gla)^{۱۶} بعد از ترجمه می‌باشد. مشتق صناعی کنانتوکین G (CGX-1007)، توسط شرکت Cognetix به عنوان داروی ضددرد در کنترل تشنج و صرع پایدار وارد آزمایشات بالینی فاز دو شده است.

شده‌اند. دو کونوتوكسین α TIA و γ MrlA که به Conus marmoreus و Conus tulipa ترتیب از جدا شده‌اند، از این دسته می‌باشند.

Xen2174 که آنالوگ صناعی γ MrlA است به صورت انتخابی و اختصاصی به ناقل نوراپی‌نفرین متصل و موجب مهار برگشت انتقال نوراپی‌نفرین از سیناپس به پایانه عصبی می‌شود. Xen2174 توسط شرکت Xemone جهت تسکین دردهای نوراپاتی شدید وارد آزمایشات بالینی فاز یک شده است. در حالی که α TIA در مطالعات پیش بالینی به سر می‌برد. مطالعات پیش بالینی در مدل‌های درد حیوانی نشان داده که Xen2174 قادر اثرات و عوارض جانبی می‌باشد و در ضمن شاخص درمانی بالایی نیز دارد. α TIA و γ MrlA قادر محدودیت درمانی و فارماکولوژیک آنتاگونیست‌های گیرنده آلفا یک آدرنرژیک (مهار کanal سدیم و گیرنده آلفا دو آدرنرژیک) و مهار کننده ناقل نوراپی‌نفرین (آنتاگونیست گیرنده‌های استیل کولینی موسکارینی و آلفا یک آدرنرژیک) هستند و بنابراین، امکان دارد از نظر بالینی مفید باشند.

□ آگونیست گیرنده نوروتنسین

کنتملاکین G^{۱۷} یک کونوپیتید ۱۶ آمینواسیدی است که در ابتدا از زهر حلزون دریایی با نام Conus geographus کنتملاکین G (CGX-1160) شرکت Cognetix کنترل و تسکین کوتاه مدت دردهای بعد از عمل جراحی معرفی نموده است. CGX-1160 با قدرت صد برابر کمتر از نوروتنسین بر روی گیرنده‌های نوروتنسین اثر می‌گذارد ولی در صورت اتصال قادر است توان ضددردی نوروتنسین را صد برابر افزایش دهد. CGX-1160 در بسیاری از مدل‌های پیش

مولکول کوچکی است که از زهر افعی اصلی مناطق آمازون بزریلی *Bothrops jaracusa* جدا شده است.

□ مهارکننده‌های انعقاد خون و تجمع پلاکتی (مهارکننده‌های گیرنده‌های گلیکوپروتئینی پلاکتی IIb/IIIa)

شرکت‌های دارویی Schering-Ploug و Millennium تأییدیه FDA را برای داروی *Integrilin®* (Eptifibatide) *Integriulin®* باربورین^{۱۲}، دریافت نموده‌اند. این دارو برای درمان بیماری‌های وخیم قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به سندروم کرونری حاد (ACS) و بیماران بدون ACS (تحت آثریوپلاستی) به کارمی‌رود. *Integriulin®* یک پیتید کبدی است که از پروتئین زهر مار زنگی (*Sistrurus miliarius barbouri*) جدا شده است. این داروی تزریقی مهارکننده گیرنده‌های گلیکوپروتئینی IIb/IIIa بوده و موجب مهار تجمع پلاکت‌ها و ترومبوزیس می‌شود.

□ *Tirofiban* (Aggrastat[®])، تولید شده در شرکت Merck، یک مهارکننده گیرنده‌های گلیکوپروتئینی IIb/IIIa است که ساختمان آن براساس *Echistatin* زهر افعی فلس‌دار آفریقایی (*Echis carinatus*) گرفته شده است. *Aggrastat®* نخستین مهارکننده گلیکوپروتئینی IIb/IIIa است که همراه با هپارین و آسپرین برای درمان ACS به کار می‌رود.

□ *Ancrod* (Viprinex[™])، یک ترکیب جدا شده از زهرافعی حفره‌دار مالزیایی *Aglkistrodon rhodostoma* می‌باشد که اخیراً توسط شرکت Neurobiological آنژیومیوتیپنی ناشی از هپارین (نقص پلاکتی)، وارد آزمایشات بالینی

■ صرع

براساس آمار مؤسسه صرع آمریکا، یک درصد از مردم آمریکا از صرع و تشنج رنج می‌برند. هزینه‌ای بالغ بر ۱۲/۵ میلیارد دلار از اقتصاد آمریکا به صورت مستقیم و غیرمستقیم در این راه هزینه می‌شود. حجم کلی فروش داروهای ضدصرع ۱/۹ میلیارد دلار با رشد سالیانه ۵ درصد در سراسر جهان می‌باشد.

□ آنتاگونیست گیرنده NMDA

نشان داده شده است که گیرنده‌های NMDA در تعدادی از اختلالات عملکردی CNS نقش دارند. اخیراً CGX-1007 جهت کنترل تشنج و صرع پایدار وارد آزمایشات بالینی فاز دو شده است. آزمایشات بالینی فاز یک، بی‌خطر بودن CGX-1007 را بدون داشتن هیچ گونه عوارض جانبی قابل توجه، تأیید نموده است.

■ اختلالات قلبی - عروقی، محافظت عصبی و سکته

سکته و ایسکمی میوکارد بیشتر از ۶۵ میلیون نفر آمریکایی را گرفتار و علت عدمه مرگ و میر در این کشور می‌باشد. سکته از علل عدمه ناتوانی در بزرگسالان می‌باشد. سالیانه بالغ بر ۷۰۰ هزار آمریکایی دچار سکته می‌شوند که حدود ۲۰ درصد از آن‌ها می‌میرند.

□ آنزیم مبدل آثریوتانسین (ACE)^{۱۳}

آنژیم اصلی ایجادکننده آثریوتانسین می‌باشد که موجب انقباض عروق و افزایش فشار خون می‌شود. مهار این آنزیم فشار خون را کاهش می‌دهد. *Captopril* (Capoten[®]) که توسط شرکت Bristol-Myers Squibb تولید شده

مبتلابه سکته و افسردگی حاد در حال انجام است. NPS 1506 گیرنده‌های NMDA نورون‌ها را مهار و از ورود بیش از حد یون کلسیم در هنگام ایسکمی جلوگیری می‌کند.

■ سرطان

طبق آمار جامعه سرطان آمریکا، تقریباً ۱/۳ میلیون در این کشور از سرطان رنج می‌برند. حدوداً ۵۰۰,۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان در سال ۲۰۰۲ گزارش شده است. سالیانه تقریباً ۱۰ میلیارد دلار جهت داروهای سرطانی هزینه می‌شود که این مقدار ۸ درصد از کل فروش دارویی ایالات متوجه است.

□ کانال‌های کلر

کلروتوکسین^{۱۹} یک پیتید ۳۶ آمینواسیدی است که از زهر عقرب Leiurus quinquestriatus جدا شده و به عنوان مهارکننده اختصاصی کانال‌های کلر شناخته شده است. کلروتوکسین قادر به مهار تهاجم سلول‌های گلیوما در *in vitro* می‌باشد. به نظر می‌رسد کانال‌های کلر در فرآیند تنظیمی کاهش حجم، که یک مرحله اصلی در مهاجرت سلول‌ها است، نقش دارند. برخلاف سلول‌های مغزی، کلروتوکسین به طور اختصاصی به رده‌های سلولی گلیوما در محیط کشت متصل می‌شود. اثرات کلروتوکسین نشان‌دار و رنگ‌آمیزی شده در کشت‌های سلولی تومورهای جامد از جمله کارسینومای سلول‌های ریه، سرطان سینه، پروستات، ملانوما و کولون مشاهده شده است. مطالعات اخیر نشان داده که ممکن است هدف اصلی کلروتوکسین در سلول‌های گلیوما کانال‌های کلر نبوده و متالوپروتئیناز ۲ (MMP-2) باشد. اخیراً

فاز سه شده است. محققان دریافتند که در صورت گزش حیوان با این مار، قدرت انعقاد خون از بین می‌رود. حذف فیرینوژن و بهبود جریان خون خصوصیت اصلی و بارز Viprinex™ می‌باشد و به عنوان داروی بالقوه در درمان سکته قابل استفاده است.

□ عامل تروموبولیتیک فیرین

Alfimeprase^{۱۸} جدا شده از زهر *Agkistrodon contortrix* و به عنوان یک ضدانعقاد برای درمان سکته‌های ایسکمیک و انسداد کاتترها تحت بررسی است. آزمایشات بالینی فاز دو بر روی این ترکیب نشان داده که Alfimeprase با کاهش فیرین، موجب انحلال سریع لخته‌های خون می‌شود. همچنین جهت جلوگیری از انسداد کاتترها نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است.

□ مهارکننده‌های ترومیبن

FDA^{۲۰} به دنبال اخذ مجوز Astrazeneca جهت درمان فیریلاسیون دهلیزی و بیمارانی که خطر لخته خون در آن‌ها بالا است، استفاده می‌شود. این ترکیب خوراکی براساس پیتید زهر مار کبری طراحی شده که توسط Astrazeneca پیش از این در اروپا به عنوان درمان پیشگیری ازانعقاد خون بعد از جراحی‌های ارتوپدی به فروش رفته بود.

□ مسددهای NMDA

NPS 1506 (Delucemine®) ترکیبی است که به منظور محافظت سلول‌های مغزی در برابر ایسکمی توسط شرکت NPS تحت بررسی می‌باشد. ساختار این ترکیب از توکسین زهر عنکبوت گرفته شده است. آزمایشات بالینی فاز یک بر روی بیماران

می‌شود. GLP-1 با تحریک ترشح انسولین و تنظیم تخلیه معده، موجب کاهش قند خون می‌شود. پیتید وابسته به GLP-1 (Exendin-4)، پیتیدی است که در ابتدا از ترشحات برازی یک نوع سمندر بزرگ

سمی *Heloderma suspectum* (شکل صناعی Exenatide®) یک پیتید ۳۹ آمینواسیدی است که جهت درمان دیابت نوع ۲ و اختلالات متابولیکی آن توسط شرکت Amylin وارد آزمایشات بالینی پیش فاز ۳ شده است. مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی دیابتی نشان داده که در صورت تجویز به طریق خوراکی، زیر زبانی، ریوی و همچنین بینی Exenatide از نظر بیولوژیکی فعال می‌شود. علاوه بر این پیتیدهای شبه گلوکاگون دیگری از زهر عنکبوت بیوه سیاه جدا شده که دارای ساختاری مشابه با α -Latrotoxin بوده و ممکن است نقش موثری در درمان آلزایمر داشته باشد.

□ اختلالات خودایمن و سرکوب‌کننده سیستم ایمنی

وجود و نقش کانال پتاسیمی وابسته به ولتاژ ($K_v^{1/3}$) و کانال پتاسیمی فعال شده توسط کلسیم $C_{ca}^{1/3}$ در فعال‌سازی لنفوسیت‌های T به خوبی اثبات شده است. یکی از علایم اصلی بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS)^{۲۱} افزایش قابل توجه لنفوسیت‌های T انسفالیتوژنیک^{۲۲} می‌باشد که در دمیلینه شدن آکسون‌های مغز و طناب نخاعی نقش دارد. مهارکننده‌های اختصاصی K_v ممکن است نقش موثری در درمان بیماری‌های خود ایمن داشته و همچنین به عنوان یک سرکوب‌کننده سیستم ایمنی در پیوند استفاده شوند. استفاده از توکسین‌های پیتیدی در مطالعات

شرکت Trans Molecular، آزمایش‌های بالینی فاز دو کلروتوکسین مشتق از TM-601 را در درمان تومورهای مغزی آغاز نموده است.

TM-701 مشتقی از TM-601 می‌باشد. این ترکیب جهت درمان کوتاه مدت تک دارویی و حساس‌کننده همراه با سایر داروهای خدسرطان در حال بررسی است که اخیراً وارد آزمایشات پیش بالینی شده است. از دیگر مشتقان TM-601 جهت استفاده در عکس‌برداری *in vivo* و کیت آزمون تشخیصی، مورد آزمایش قرار گرفته‌اند.

□ ایнтگرین‌ها (Integrins)

اینتگرین دسته‌ای از پروتئین‌ها هستند که در سطح غشای بسیاری از انواع سلول‌ها قرار دارند. این پروتئین‌ها باعث تبادل و میانجیگری سلول‌ها و محیط اطرافشان می‌شوند. در زمان رشد تومور ایزوفرم‌های خاصی از اینتگرین افزایش می‌یابند. کنترترستاتین^{۲۳}، پروتئین استخراج شده از افعی *Agkistrodon contortrix* اینتگرین سطح سلول‌های سرطانی متصل و باعث مهار رشد تومور و متاستاز می‌شود. و هیچ گونه اثر سمتیت سلولی بر روی سلول‌های سرطان سینه نشان نداده است. این ترکیب توسط Pivotal Bioscience و دانشگاه کالیفرنیای جنوبی درمان سرطان سینه تحت مطالعات پیش بالینی قرار گرفته است.

■ دیابت

□ پیتید شبه گلوکاگون - ۱ (GLP-1)

پیتید شبه گلوکاگون - ۱ یک هورمون انسولینوتوبیک است که از سلول‌های اندوکرین روده کوچک و بزرگ در حین غذا خوردن ترشح

خوکهایی که از مارگاتوکسین^{۳۳} (یک سم $K_v 1/3$) (K_v ۱/۳) موجب استفاده کردند، به دست آمده است. استیکوداکتیل^{۳۴} (ShK)، توکسینی است که از زهر شقایق دریابی Stichdactyla helianthus جدا شده و میل

in vitro نشان داده است که مهار K_v ۱/۳ مهار لنفوسيت‌های T می‌شود و می‌تواند هدف داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی قرار گیرند. این امر با نتایج in vivo لنفوسيت‌های T محبوطی.

جدول ۱ - نام، منبع و اثرات بیولوژیک ترکیبات پپتیدی طبیعی و با صناعی معرفی شده از زهر جانوران سمی

Name	Peptide	Species	Target/ related protein	Disease	Clinical stage	Company
Synthetic/modified venom peptides						
Prial™ (SNX-111, Ziconotide)	α -Conotoxin MVIIA	<i>Conus magus</i>	Voltage-Gated Ca ²⁺ Channels Ca _v 2.2	Severe chronic inflammatory and neuropathic pain associated with cancer and AIDS	Granted FDA Approval (Dec. 2004)	Elan Corporation (www.elan.com)
AM 336	α -Conotoxin CVID	<i>Conus catus</i>	Voltage-Gated Ca ²⁺ Channels Ca _v 2.2	Severe chronic pain associated with cancer	Phase II	Amrad Corporation (www.amrad.com.au)
ACV1	α -Conotoxin Vc1.1	<i>Conus victoriae</i>	Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors	Chronic neuropathic pain, and acceleration of recovery of injured neurons	Preclinical	Metabolic Pharmaceuticals (www.metabolic.com.au)
Xen2174	χ -Conotoxin γ MIIA	<i>Conus marmoratus</i>	Norepinephrine transporter (NET)	Noxious and neuropathic pain	Phase I	Xenome Ltd (www.xenome.com)
	β -Conotoxin ϕ IA	<i>Conus tulipa</i>	α_1 -adrenoceptor	Noxious and neuropathic pain	Preclinical	Xenome Ltd (www.xenome.com)
CGX-1160	Contulakin-G	<i>Conus geographus</i>	Neurotensin Receptor agonist	Short-term management of post-operative pain	Completed early Phase I	Cognetix Inc. (www.cognetix.com)
CGX-1007	Conantokin-G	<i>Conus tulipa</i>	NMDA receptors NR2B subtype	Noxious pain and control of seizures in Intractable epilepsy	Phase II	Cognetix Inc. (www.cognetix.com)
TM-601	¹²³ I-Chlorotoxin	<i>Lelurus quinquedentatus</i>	Cl ⁻ channel	Brain tumors	Phase II	TransMolecular Inc. (www.transmolecular.com)
TM-701	I-Chlorotoxin	<i>Lelurus quinquedentatus</i>	Cl ⁻ channel	Chronic monotherapy and pharmaceutical sensitizer co-administered drug cocktails for cancer	Preclinical	TransMolecular Inc. (www.transmolecular.com)
Alfimeprase	Fibrinase	Southern copperhead viper (<i>Agkistrodon contortrix</i>)	Fibrin	Thrombolytic agent and catheter occlusion	Phase II	Nuvolo Inc. (www.nuvolo.com)
	Contortrostatin	Southern copperhead viper (<i>Agkistrodon contortrix</i>)	Integrin	Breast cancer	Preclinical	Pivotal Biosciences/ University of Southern California (www.pivotalbiosciences.com)
Exenatide	Exendin-4	Gila monster (<i>Heloderma suspectum</i>)	Glucagon-like peptide-1	Type-2 diabetes and related metabolic disorders		Amylin Pharmaceuticals (www.amylin.com)
Peptomimetics or small molecular weight derivatives						
Capoten® (Captopril)		Brazilian arrowhead viper (<i>Bothrops jararacussu</i>)	Angiotensin Converting Enzyme (ACE)	Antihypertensive	Granted FDA approval	Bristol-Myers Squibb (www.bms.com)
Integriquin® (Eptifibatide)		Southeastern pygmy rattlesnake (<i>Sistrurus miliaris barbouri</i>)	Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors	Acute coronary syndrome (ACS) and for patients without ACS undergoing percutaneous coronary intervention	Granted FDA approval	Schering-Plough Millennium Pharmaceuticals (COR Therapeutics) (www.schering-plough.com) (www.millennium.com)
Aggrastat® (Tirofiban)		African saw-scaled viper	Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors	Acute coronary syndrome (ACS)	Approved for use with heparin and aspirin for the treatment of ACS	Merck (www.merck.com)
Viprinex™ (Ancrod)		Malaysian pit viper (<i>Agkistrodon rhodostoma</i>)		Heparin-induced thrombocytopenia	Phase III	Neurobiological Industries Inc. (www.ntil.com)
Exanta™ (Ximelagatran)		Cobra venom	Thrombin inhibitors	Atrial fibrillation and blood clotting after orthopedic surgery	Seeking FDA approval, sold in Europe	AstraZeneca (www.astrazeneca.com)
Delucemine (NPS 1506)		Spider venom toxin	NMDA blocker	Protection of brain cells from ischaemia	Phase I	NPS Pharmaceuticals (www.npsp.com)

حالی است که فقط کسر اندکی از این ترکیبات تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در مجموع می‌توان نتیجه‌گیری کرد که زهر یک مجموعه فارماکولوژیک بزرگ از ترکیبات دارویی فعال با قدرت انتخابی و میل ترکیبی بالا جهت درمان و یا طراحی ساخت داروها می‌باشد. از آنجا که مکانیسم عمل هر کدام از خانواده‌های سوموم متفاوت می‌باشد، بنابراین، لازم است اثرات درمانی بالقوه آن‌ها بررسی و مطالعه شود. به همین علت بسیاری از ترکیبات موجود در زهر جانوران سمی به عنوان دارو، ابزارهای تشخیصی و ابزار تحقیقاتی خاص قابل استفاده هستند (جدول ۱).

ترکیبی مشابهی برای $K_{V1/1}$ و $K_{V1/2}$ دارد. تجویز همزمان ShK-Dap (شکل تغییر یافته ShK) و TRAM-34 توانسته است با مهار کانال‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم به‌طور موثر از آنسفالومیلیت خودایمن آزمایشگاهی (EAE) (مدل حیوانی)، جلوگیری نماید.

■ نتیجه‌گیری

تخمین زده شده است که بین ۵۰۰ تا ۷۰۰ گونه Conus وجود دارند که هر کدام ۵۰-۲۰۰ کونوپتید در زهرشان وجود داشته باشد. بنابراین بالغ بر ۵۰,۰۰۰ ترکیب فعال دارویی می‌توان در زهر Conus genus وجود داشته باشد. این در

زیرنویس‌ها

- | | |
|---|--|
| 1. Nociceptore | 14. Conantokin-T |
| 2. $ca_V2/2$ ($\alpha 1B$, N-type) | 15. carboxyglutamate |
| 3. μ-conotoxin | 16. Angiotensin |
| 4. δ-conotoxin | 17. Barbourin |
| 5. DRG | 18. Fibrolase |
| 6. α-Conotoxin | 19. Chlorotoxin |
| 7. αA-Conotoxin | 20. Contortrostatin |
| 8. α-Bungarotoxin | 21. Multiple sclerosis |
| 9. ρ-Conotoxin | 22. Encephalitogenic |
| 10. χ-Conotoxin | 23. Margatoxin |
| 11. Contulakin-G | 24. Stichodactyla |
| 12. Conantokins | 25. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis |
| 13. Conantokin-G | |

منبع

Begin O. Venom peptides and their mimetics as potential drugs. Modulator 2005; 19: 14-20.