مروری بر داروهای پپتیدی

«قسمت دوم»

دکتر نگار متقی‌دستجردی[1]، دکتر محمد سلطانی‌رضایی‌راد[1]، دکتر محمد شریف‌زاده[2]

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

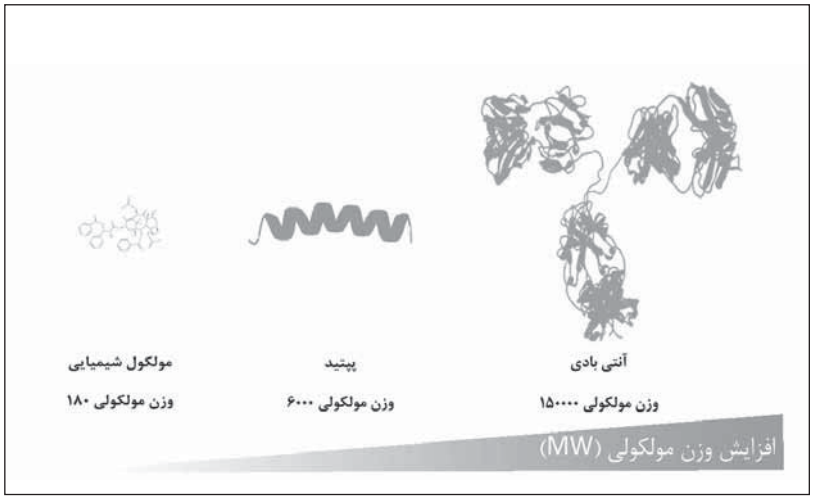
■ مزایا و معایب داروهای پپتیدی

در مقایسه با داروهای ریز مولکول که در بازار فروش جهانی غالب بوده و دارای مزایایی همچون اندازه کوچک، قیمت پایین، فراهمی زیستی خوراکی، سنتز آسان، قابلیت نفوذ در غشا و پایداری می‌باشند، پپتیدها معایبی دارند. با این وجود، پپتیدها هنوز در مقایسه با مولکول‌های بزرگ دارویی همچون پروتئین‌ها و آنتی‌بادی‌ها کوچک هستند. به دلیل این اندازه کوچکتر، پپتیدها به راحتی سنتز، بهینه‌سازی و ارزیابی می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی جدی ایجاد نمی‌کنند. پپتیدها دارای قدرت درمانی بالایی بوده و می‌توانند به صورت متابولیک شکسته شده و به سرعت از بدن دفع می‌شوند. پپتیدها در اعضای خاص تجمع نمی‌یابند و این می‌تواند عوارض جانبی سمی آن‌ها را به حداقل برساند. برعکس، ریز مولکول‌ها انتخابی نبوده و می‌توانند در اعضای خاصی همچون کلیه و کبد تجمع یابند و بنابراین، منجر به ایجاد عوارض جانبی سمی شدیدی شوند. به منظور افزایش پایداری، پپتیدها را می‌توان اصلاح کرد و یا آن را به صورت یک پیش داروی حلقوی پپتیدی سنتز نمود. هزینه سنتز پپتیدها با افزایش مقیاس و کارآیی تولید (با پیشرفت دستگاه‌های سنتزکننده، استراتژی‌های سنتز و خالص‌سازی و ...) کاهش می‌یابد. تقریبا نیمی از داروهای موجود در بازار، گیرنده‌های کوپل شده با G ـ پروتئین‌ها (GPCRs) را هدف قرار می‌دهند، که بسیاری از آن‌ها دارای لیگاندهای پپتیدی طبیعی هستند. از این‌رو، لیگاندهای پپتیدی را می‌توان به منظور ایجاد آنالوگ‌های دارای افزایش پایداری و مدت

اثر، تمایل بالا برای اتصال و انتخابی عمل کردن برای ساب تایپ‌های مختلف گیرنده‌ها تغییر داد. به عنوان مثال، سوماتوستاتین طبیعی تمامی ۵ ساب تایپ گیرنده سوماتوستاتین (SSTR) را هدف قرار می‌دهد، اما آنالوگ‌های سنتتیک آن اوکترئوتاید و لنرئوتاید، به ساب تایپ ۲ (SSTR2) و آنالوگ دیگری از آن، L797,591، به ساب تایپ ۱ (SSTR1) و BIM23268 به ساب تایپ ۵ (SSTR5) تمایل بیشتری دارند. نقطه تاریک واقعی پپتیدها پایین بودن فراهمی زیستی خوراکی آن‌ها است که عمدتا به دلیل تخریب راحت پپتیدها و ضعف آن‌ها در عبور از مخاط روده می‌باشد. با این وجود برخی راه‌های تجویز انتخابی همچون تزریق انتقال از طریق بینی، زیرزبانی و ریوی وجود دارد. همچنین، خوب یا بد، پپتیدها توانایی عبور از سد خونی ـ مغزی را ندارند (۱۱-۲).

■ چالش‌ها

هر چند پپتیدهای زیادی با موفقیت به بازار فروش راه یافته‌اند، هنوز چالش‌هایی برای رساندن یک پپتید به شکل یک داروی تجاری و گسترش بازار فروش پپتید وجود دارد. راه تجویز خوراکی، راحت‌ترین و مناسب‌ترین راه تجویز دارویی است، اما این بزرگترین ضعف در داروهای پپتیدی است. پایین بودن فراهمی زیستی خوراکی، کاربردهای تجاری این داروها را محدود می‌کند. پپتیدها به راحتی تحریب شده و در عبور از مخاط روده با مشکل مواجه می‌شوند. اسید معده در معده و پپتیدازهای خون به راحتی پپتیدها را به آمینواسیدهای آن‌ها برش می‌دهند و نفوذپذیری غشایی اندک، از جذب رودهای پپتیدها جلوگیری می‌کند. به علاوه، راه‌های متعدد تجویز بر فارماکوکینتیک و فعالیت بیولوژیک پپتیدها



شکل ۱ ـ پپتیدها از نظر وزن مولکولی، بین داروهای شیمیایی و سایر داروهای بیولوژیک قرار دارند.

تاثیر می‌گذارند. در مقایسه با داروهای ارزان و ریز مولکول، هزینه تولید و قیمت نهایی داروهای پپتیدی برای تجاری‌سازی آن‌ها بالا است، علاوه بر این‌که هزینه تولید پپتیدها با افزایش طول پپتید افزایش می‌یابد. سایر چالش‌های موجود در تولید داروهای پپتیدی عبارتند از: پایداری پپتیدهای نوترکیب (پپتیدهای نوترکیب ممکن است به راحتی توسط آنزیم‌ها در بدن تخریب شوند)، آنتی‌ژنیسیته پپتیدها (که ممکن است منجر به ایجاد پاسخ ایمنی شود) و مقیاس‌های تولید (مقیاس‌های مختلف تولید ممکن است نیازمند تکنولوژی کاملا متفاوتی برای تولید و خالص‌سازی باشند). به علاوه، توجه به چالش‌های احتمالی در جست و جو و شناسایی پپتیدهای جدید و تکنولوژی‌های همراه نیز حایز اهمیت است. مشکلات مذکور حاکی از آن می‌باشد که هنوز راه درازی در مناسب‌سازی پپتیدها با ملزومات تجاری وجود دارد (۱۱، ۵).

■ چشم انداز

علی‌رغم مشکلات بیشمار پیش رو، پیشرفت‌های ایجاد شده در زمینه توسعه داروهای پپتیدی اطمینان و امیدهای بیشتری را در توسعه داروهای جدید پپتیدی به وجود آورده است. تکنولوژی phage display اکنون برای کشف پپتید مورد استفاده قرار می‌گیرد. این شیوه کاملا متفاوت از شیوه سنتی بوده و می‌تواند دریچه جدیدی را برای یافتن داروهای پپتیدی کاملا جدید باز نماید. همچنین، روش‌های بیوانفورماتیکی و سیستم بیولوژی، ما را در یافتن کاندیدهای احتمالی داروهای پپتیدی براساس داده‌ها و دانش ما یاری می‌کند. توسعه نسل جدیدی از واکسن‌های پپتیدی می‌تواند بازار کاملا جدیدی را فراهم نماید. به علاوه، پیشرفت‌های به دست آمده با سنتزکننده‌های جدید و استراتژی‌های مختلف سنتز و خالص‌سازی نیز موجب بهبود مقیاس‌های تولید همراه با افزایش کیفیت پپتیدها شده و در نهایت در هزینه تولید اثر خواهد داشت. مقیاس تولید به‌طور مستقیم با قیمت دارو در بازار در ارتباط است. به عنوان مثال، با افزایش مقیاس تولید از ۵۰۰-۳۰۰ گرم به ۱۰۰-۵۰ کیلوگرم هزینه هر گرم تا ۱۰ برابر کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، سری جدیدی از پپتیدها ایجاد شده‌اند که به عنوان حامل‌های اختصاصی گیرنده برای انتقال دارو بوده و به میزان وسیعی برای انتقال ترکیبات فعال بیولوژیک به سایت‌های هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند. این استراتژی می‌تواند به میزان زیادی در افزایش کارآیی و درونی کردن دارو موثر واقع شود. از آن‌جایی که به دلیل نفوذپذیری پایین، انتقال خوراکی داروی پپتیدی امکان‌پذیر نمی‌باشد، پیشرفت در این زمینه، نوید دهنده آینده‌ای روشن خواهد بود. نانوذرات به عنوان حامل‌های دارویی برای کونژوگاسیون با پپتیدها مورد استفاده قرار گرفته‌اند تا میزان کارآیی پپتیدها افزایش یافته و بر محدودیت‌های آن‌ها غلبه شود. همچنین، خانوادهای از پپتیدهای نفوذکننده در سلول (CPPs) مانند پنتراتین، M918 و TP10 یافت شده‌اند که قادر به عبور از غشای سلولی با کارآیی بالا و کمترین میزان آسیب به غشا می‌باشند. این

ویژگـی می‌تواند برای انتقـال داروهای پپتیدی از طریق غشاهای سلولی مورد استفاده قرار گیرند تا بر مشـکل کمی فراهمی زیستی خوراکی پپتیدها فایق شویم (۱۸–۱۲، ۷، ۵، ۲).

به دلیل عوارض جانبی سمی شدید ریز مولکول‌ها توجه محققان به سمت داروهایی معطوف شده که گیرنده‌هـا را هدف قرار می‌دهند، داروهایی که در آن‌ها پپتیدها و آنتی‌بادی‌های منوکلونال به عنوان حامل‌های اختصاصی گیرنده برای انتقال دارو مورد اسـتفاده قرار می‌گیرند. بسیاری از پپتیدها خانواده GPCRهـا را مورد هدف قرار می‌دهند، خانوادهای که برخی از اعضایش دارای بیان نابه‌جا در بعضی از بافت‌هـا / سـلول‌های بیمـار در بیماری‌هـای بـه خصوصی هسـتند. این پپتیدهـا، به خصوص آنالوگ‌های تغییر شیمیایی یافته از آن‌ها که دارای طول اثر بالایی هستند، به عنوان حامل‌های انتقال دارویی به صـورت کونژوگه با ریزمولکول‌ها مورد اسـتفاده قرار گرفته‌اند. ایـن کونژوگه‌های جدید قادر به اتصال به اعضای به خصوصی از GPCRها در سـطح سـلول بوده و داروها را به سـلول‌های هـدف منتقـل می‌کنند. مثال‌های بیشـتر مربوط به درمان‌های سـرطان‌ها اسـت، چرا که بسیاری از سـلول‌های سـرطانی GPCRهای به خصوصی (ماننـد SSTR2 و GRPR) را بـه میـزان زیاد بیان می‌کننـد. کونژوگه‌هایی مانند AN215 ، AN238 و JF-10-81 قـدرت بالاتـر و کارآیی ضدتوموری اختصاصی‌تـری را همراه با کاهـش اثرات جانبی سـمی و کاهش مقاومت چند دارویی از خود نشان دادهاند. از این نوع درمان‌های دارویی که گیرنده‌ها را هدف قرار می‌دهند، با نام یک روش نسل جدید یاد می‌شـود. این پپتیدهای سنتتیک که به عنوان حامل‌های انتقال دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند برای کونژوگاسـیون با siRNAها، اولیگو DNAها اولیگو PNAها و سـایر پپتیدها نیز مورد اسـتفاده قرار گرفته‌اند تا آن‌ها را به سلول‌های هدف منتقل نمـوده و کارآیی آن‌هـا را افزایش دهند (۲۱–۱۹ ۱۵–۱۳، ۹، ۶).

با افزایش داروهای با پایه پپتیدی و پیشرفت‌های حاصـل در تکنولوژی‌های همراه با پپتید، اعتقاد بر این است که داروهای پپتیدی در آینده نه چندان دور بسیار شاخص‌تر خواهند شد و امیدهای بیشتری را در درمان بیماری‌های متعدد انسانی فراهم می‌کنند و در صورت حل شدن مشکل انتقال خوراکی پپتیدها این آینده بسیار درخشان خواهد بود.

منابع

1. Reichert J. Development trends for peptide therapeutics. Peptide Therapeutics Foundation. Industry report 2010.

2. Lax R. The future of peptide development in the pharmaceutical industry. PharManufacturing: Int Peptide Rev 2010: 10-15.

3. Bellmann-Sickert K. Beck-Sickinger, Peptide drugs to target G protein-coupled receptors. Trend Pharmacol Sci 2010; 31(9): 434-441.

4. Cohen ECM. Bloom S. Peptides as drugs. Qjm 1999; 92(1): 1-4.

5. Khafagy ES. Morishita M. Oral biodrug delivery using cell-penetrating peptide. Adv Drug Delivery Rev 2012; 64(6): 531-539.

6. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. Endocr Rev 2003; 24(4): 389-427.

7. Marx V. Watching peptide drugs grow up.

منابع (ادامه)

Chemical & Engineering News 2005; 83(11): 17.

8. Rozenfeld R. Devi L. Exploring a role for heteromerization in GPCR signalling specificity. Biochem J 2011; 433: 11-18.

9. Sun LC. Coy DH. Somatostatin receptor-targeted anti-cancer therapy. Curr Drug Delivery 2011; 8(1): 2-10.

10. Mahato RI. Emerging trends in oral delivery of peptide and protein drugs. Critical Rev Therap Drug Carrier Sys 2003; 20(2&3).

11. Grant M. Leone-Bay A. Peptide therapeutics: it's all in the delivery. Therap Delivery 2012; 3(8): 981-996.

12. Yamada A. Next-generation peptide vaccines for advanced cancer. Cancer Sci 2013; 104(1): 15-21.

13. Keller G. Effective therapy of experimental human malignant melanomas with a targeted cytotoxic somatostatin analogue without induction of multi-drug resistance proteins. Int J Oncol 2006; 28(6): 1507-1514.

14. Engel JB. Targeted cytotoxic bombesin analog AN-215 effectively inhibits experimental human breast cancers with a low induction of multi-drug resistance proteins. Endo Related Cancer 2005; 12(4): 999-1009.

15. Sun LC. Coy DH. Cytotoxic conjugates of peptide hormones for cancer chemotherapy. Drugs Future 2008; 33(3): 217-223.

16. Silva A. Optimization of encapsulation of a synthetic long peptide in PLGA nanoparticles: Low-burst release is crucial for efficient CD8< sup>+</sup> T cell activation. Euro J Pharmaceu Biopharmaceu 2013; 83(3): 338-345.

17. Dombu CY. Betbeder D. Airway delivery of peptides and proteins using nanoparticles. Biomaterials 2013; 34(2): 516-525.

18. Madani F. Mechanisms of cellular uptake of cell-penetrating peptides. J Biophysics 2011.

19. Sun L. Antisense peptide nucleic acids conjugated to somatostatin analogs and targeted at the n-< i> myc</i> oncogene display enhanced cytotoxity to human neuroblastoma IMR32 cells expressing somatostatin receptors. Peptides 2002; 23(9): 1557-1565.

20. Nakagawa O. Targeted intracellular delivery of antisense oligonucleotides via conjugation with small-molecule ligands. J Am Chem Soci 2010; 132(26): 8848-8849.

21. Kubo T. Enhancement of gene silencing effect and membrane permeability by Peptide-conjugated 27-nucleotide small interfering RNA. Molecules 2012; 17(9): 11089-11102.