داروهای پروتئینی و پپتیدی، چشم‌انداز حال و آینده در ایران و جهان

دکتر محسن اکبریان[1]، دکتر سعید بلالایی[2]، دکتر رضا یوسفی[3]

۱. آزمایشگاه شیمی پروتئین بخش زیست‌شناسی دانشگاه شیراز

۲. مرکز پژوهشی شیمی پپتید، دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی

۳. گروه بیوشیمی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز

■ **خلاصه**

پروتئین‌هـا و پپتیدها کاربـرد زیادی در صنایع مختلف اعم از دارویی، بهداشـتی، غذایی، نساجی و صنعت تولید سوخت زیستی دارند. در حال حاضر، پروتئین‌هـا و پپتیدهای دارویی توجه بسـیاری از محققـان را به خود معطوف سـاخته اسـت. این نوع داروها از جنبه‌های زیادی نسـبت به داروهای شـیمیایی برتری یافته‌اند به طوری که هر سال به شـمار داروهایی با سـاختار پروتئینی و یا پپتیدی افزوده می‌شـود. با توجه بـه عملکرد بالا و اثرات جانبی کم، میزان تقاضا برای این داروها سـال به سـال افزایش داشته اسـت. آغاز صنعت داروهای پروتئینی و پپتیدی به سال ۱۹۸۲ با ورود هورمون پروتئینی انسولین به حوزه درمان برمی‌گردد. از این سال به بعد سالانه تعداد جدیدی داروی پروتئینی و پپتیدی به حوزه درمان وارد شـده است. درحال حاضـر بیش از ۱۷۰ داروی پروتئینی و پپتیدی در حوزه درمان اسـتفاده می‌شـود که میزان فروش جهانی آن‌ها بالغ بر ۱۵۰ میلیارد دلار می‌باشد. در این نوشـتار ابتدا به معرفی و تاریخچه پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی پرداخته می‌شود و آنگاه برخی بیماری‌هایی که این نوع داروها برای درمان آن‌ها تجویز می‌شوند، معرفی می‌گردند. اساس طبقه‌بندی داروهای پروتئینی و پپتیدی بخش بعدی این نوشتار می‌باشد. در ادامه روش‌های تولید این نوع داروها، مهندسـی و فرمولاسـیون آن‌ها بررسی می‌شود. ارزش اقتصـادی و جنبه‌هـای تجـاری داروهای پروتئینـی و پپتیدی، چشـم انداز حال و آینده این صنعـت در ایـران و جهان، در بخـش نهایی این نوشتار آمده است.

واژگان کلیـدی: پروتئین و پپتید دارویی، تولید داروهای پروتئینی و پپتیدی، مهندسـی پروتئین،

فرمولاسیون دارویی.

■ مقدمه

پروتئین[1] مولکولی بزرگی است که از تعدادی واحدهای کوچک، معمولاً بیشتر از ۵۰ واحد، به نام آمینو اسید تشکیل شده است. اگر تعداد واحدهای سازنده کمتر از ۵۰ باشد به مولکول حاصل اصطلاحاً پپتید[2] گفته می‌شود.

پروتئین‌ها مولکول‌هایی بزرگ با ساختار پویا و وظایف متنوع می‌باشند. پروتئین‌های موسوم به آنزیم در تسریع سرعت فرآیندهای بیوشیمیایی نقش دارند. مولکول‌هایی همچون آنتی‌بادی، لیزوزیم و پروتئین‌های سیستم کمپلمان نقش دفاعی دارند. مولکول‌های پروتئینی نظیر آلبومین، ترانسفرین و هموگلوبین به ترتیب در انتقال اسید چرب، آهن و گازهای تفسی نقش مهمی دارند. برخی از پروتئین‌ها نظیر انسولین و گلوکاگون وظیفه هورمونی دارند و بالاخره طیف وسیعی از پروتئین‌ها در بدن نقش ساختاری دارند.

یک سلول با حدود ۲۵،۰۰۰ ژن مختص بیان پروتئین حدود ۵۰۰،۰۰۰ نوع پروتئین مختلف تولید می‌کند. دلیل این پدیده تغییرات شیمیایی است که پروتئین‌ها بعد از ساخت متحمل می‌شوند (۱).

از دلایلی که پروتئین‌ها و حتی پپتیدها به‌عنوان دارو مورد توجه قرار می‌گیرند، این است که این درشت مولکول‌ها چند عملکردی هستند و آن‌ها را نمی‌توان با یک مولکول سنتزی شیمیایی ساده جایگزین کرد. پروتئین‌ها و پپتیدها با ویژگی بالا عمل می‌کنند و از این‌رو، هنگام استفاده از آن‌ها به‌عنوان دارو به میزان کمتری نیاز است. هم‌چنین به‌دلیل این‌که پروتئین‌ها به‌صورت طبیعی در سلول وجود دارند، پاسخ‌های ایمنی‌زایی کمتری نیز ایجاد می‌کنند. برای بیشتر ناهنجاری‌های ژنتیکی و بیماری‌هایی که از این نوع نقایص ناشی می‌شود امکان ژن درمانی وجود ندارد. پروتئین‌های دارویی که محصول بیان ژن هستند، جایگزین مناسبی در این زمینه می‌باشند. به‌علاوه، روند تأییدیه سازمان غذا و دارو برای داروهای پروتئینی کوتاه‌تر از روند مشابه برای داروهای شیمیایی است (۲). در سالیان اخیر عرصه دیگری برای پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی باز شده که در آن اساساً تلاش‌ها بر مهندسی پروتئین استوار است. در این نوع تحقیقات سعی می‌شود پروتئینی حاصل شود که با اعمال تغییراتی دارای خواص جدید باشد. به این جنبه از علم پروتئین‌های دارویی، اصطلاحاً تکامل مولکولی[3] اطلاق می‌شود(۳).

■ تاریخچه داروهای پروتئینی و پپتیدی

در سال ۱۹۲۲ انسولین به‌عنوان اولین داروی پروتئینی از پانکراس گوساله[4] و خوک[5] استخراج و خالص شد. این دارو برای مصرف بیماران دیابت نوع I استفاده گردید. در این روش تولید داروی پروتئینی، اولین مشکل دسترسی به پانکراس حیواناتی است که بتوان انسولین را از آن‌ها استخراج کرد. چالش دوم هزینه تمام شده مراحل خالص‌سازی انسولین می‌باشد و سومین چالش واکنش‌های ایمنی‌زایی است که برخی بیماران به داروی پروتئینی با منشا حیوانی نشان می‌دهند (۲).

به عنوان مثال، برای چالش اول می‌توان به

روش تهیه آنزیم گلوکوسـربروزیداز[۶] یا گلوکوزیل سرامیداز[۷] اشاره کرد. این آنزیم در بیماران مبتلا به عارضه موسوم به گوشه[۸] که نوعی نقص سوخت و ساز لیپیدی است، استفاده می‌شود (۴،۵). در ابتدای استفاده از این آنزیم، استخراج آن از بند ناف انسانی صورت می‌گرفت اما تخمین زده می‌شود که برای تأمین نیاز سالانه یک بیمار باید حدود ۵۰۰۰۰ بند ناف موجود باشـد. هم‌چنین آنزیم مورد نیاز از این طریق به مقدار بسیار کم به دست می‌آید. به‌علاوه، خطرات عفونت ویروسی و پریونی نیز در این مرحله بسیار بالا می‌باشد (۶،۷،۸).

در مـواردی دیگـر، از گیاهـان برای اسـتخراج پروتئین‌ها استفاده شده است. مثلاً پروتئاز پاپایین[۹] از شیره گیاهی به نام Carica Papaya استخراج می‌شود که بازدهی این محصولات بسیار پایین است (۹).

چالش‌هـای مذکـور در این روش باعث شـد که روش‌های نوترکیب[۱۰] و استفاده از جانداران تراریخته[۱۱] توجه محققان را به خود معطوف کند (۱۰).

درسال ۱۹۸۲، انسـولین انسانی به‌عنوان اولین پروتئین نوترکیب دارویی توسـط سـازمان غذا و داروی[۱۲] آمریـکا تأیید شـد. نام تجـاری این دارو Humulin و اولین بار شرکتی موسوم به Genetech این داروی پروتئینی را تولید کرد (۱۱).

از دیگر پروتئین‌های نوترکیب انسـانی که بعد از انسولین به حوزه درمان وارد شد، می‌توان به هورمون رشـد[۱۳]، اینترفرون آلفا[۱۴]، فعال‌کنندهٔ پلاسـمینوژن بافتی[۱۵] و اریتروپوئیتین[۱۶] اشاره کرد (۱۲).

■ بیماری‌های مرتبط با پروتئین‌های معیوب

ساختار طبیعی پروتئین‌ها برای عملکرد آن پروتئین حایز اهمیت می‌باشد تا جایی که اگر این ساختار دچار اشکال شود می‌تواند باعث بروز بیمارهایی گردد که امروزه بسیار در سطح جهان رو به رشد می‌باشد.

جدول (۱) به بیماری‌هایی اشاره دارد که در آن‌ها پروتئینی خاص از منظر سـاختار و عملکرد معیوب می‌باشند (۱۳).

جدول ۱ ـ معرفی تعدادی بیماری مرتبط با اشکال در ساختار و عملکرد پروتئین

نام بیماری	پروتئین معیوب
سیستیک فایبروزیس[۱۷]	گیرنده داخل غشایی سیستیک فایبروزیز
پارکینسون[۱۸]	سینوکلئین آلفا
آلزایمر[۱۹]	پیش‌ساز پروتئینی آمیلوییید آلفا
فابری[۲۰]	بتاگالاکتوزیداز نوع A
کم‌خونی داسی شکل[۲۱]	هموگلوبین
هانتینگتون[۲۲]	هانتینگتین

■ کاربرد پروتئین‌ها و پپتیدها در صنعت دارویی

از پروتئین‌ها و پپتیدها در صنعت دارویی جهت جایگزینی با داروهای شیمیایی، به‌عنوان آنتی‌بادی در تهیه واکسن‌ها، جهت تشخیص بیماری‌هایی نظیر سِل و یا سرطان پروستات و حتی در مواد آرایشی و بهداشتی استفاده می‌شود (۱).

به دلایلی که پیش‌تر ذکر گردید، پروتئین‌ها و پپتیدها از جمله نامزدهای مناسب جهت رقابت در عرصه دارویی با داروهای شیمیایی هستند. از جمله بیماری‌هایی که داروهای پروتئینی و پپتیدی برای آن‌ها تجویز می‌شوند می‌توان به سرطان، نقص‌های متابولیکی مثل دیابت، چاقی و دیگر نقایص بالینی نظیر آلرژی، بیماری‌های قلبی ـ عروقی، بیماری‌های عفونی مثل HIV[۲۳] و هپاتیت، بیماری‌های دستگاه گوارش، بیماری‌های پوستی و بیماری‌های دستگاه ادراری اشاره کرد (۱۴،۱۵).

جدول (۲) به معرفی برخی از بیماری‌ها و داروهایی که برای آن‌ها تجویز می‌شود، پرداخته است. لازم به یادآوری است که ساختار تمام این داروها پروتئینی یا پپتیدی می‌باشند (۱).

■ طبقه‌بندی داروهای پروتئینی و پپتیدی

داروهای پروتئینی و پپتیدی را می‌توان بر اساس فعالیت دارویی آن‌ها نیز طبقه‌بندی کرد. جدول (۳) طبقه‌بندی این پروتئین‌ها را بر اساس نوع فعالیت دارویی و زیستی آن‌ها ارایه می‌دهد (۱).

تقسیم بندی دیگری بر اساس عملکرد مستقیم داروهای پروتئینی ارایه شده است.

پروتئین‌های با فعالیت استخوان‌زایی که مسؤول ریخت‌زایی استخوان می‌باشند، داربست[۴۰]های مهندسی شده پروتئینی، آنزیم‌ها، پروتئین‌های الحاقی به بخش Fc[۴۱] آنتی‌بادی، فاکتورهای رشد، هورمون‌ها، اینترفرون‌ها، انترلوکین‌ها و ترومبولیتیک‌ها از جمله گروه‌های این نوع طبقه‌بندی محسوب می‌شود (۱۶،۱۷).

گزارش شده که در حال حاضر بیش از ۶۰ پپتید دارویی در حوزه درمان استفاده می‌شود و بالغ بر ۵۰۰ پپتید دیگر منتظر گذراندن مراحل آزمایش‌های بالینی و تائیدیه سازمان غذا و دارو هستند. کاربرد پپتیدهای دارویی در درمان بیماران سرطانی ۱۸ درصد، در نقص‌های متابولیکی مثل دیابت و چاقی مفرط[۴۲] ۱۷ درصد می‌باشد. هم‌چنین کاربرد این پپتیدها در درمان عوارض بالینی نظیر آلرژی، نقص‌های ایمنی و بیماری‌های قلبی ـ عروقی بسیار مشهود است (۱۸).

هم‌چنین از سال ۱۹۸۲ تا ۲۰۰۲، آماری که از تعداد پروتئین‌ها و پپتیدهای با مجوز سازمان غذا و دارو به ثبت رسیده است بیش از ۹۵ مورد می‌باشد (۱۹). در سال ۲۰۱۰، ۱۶۰ مورد پروتئین و پپتید دارویی گزارش شده است (۲۰) و در سال ۲۰۱۱ این تعداد نزدیک به ۲۰۰ مورد رسیده است (۲۱). با نگاهی به تاریخ تأییدیه این داروها می‌توان ترافیک تولید و ثبت آن‌ها را بررسی کرد. درششم مارس ۲۰۱۲ پپتید دارویی سورفاکس[۴۳] به‌وسیله شرکت DL[۴۴] به ثبت رسید، در حالی که ۲۱ روز بعد داروی پپتیدی اُمونتیس[۴۵] توسط شرکت Affymax ثبت شد (۲۲). جدول (۴) شماری از پپتیدهای دارویی به همراه برخی ویژگی‌های درمانی آن‌ها را ارایه می‌دهد (۲۳).

جدول ۲ ـ معرفی تعدادی داروی پروتئینی و پپتیدی همراه با بیماری‌هایی که برای آن‌ها تجویز می‌شود.

نام ژنریک دارو	نام زیستی دارو	مثال بیماری	نوع بیماری
ستوکسیماب[۲۴]	آنتی‌بادی تک دودمان[۲۵] علیه گیرنده فاکتور رشد	سرطان لوله گوارش	سرطان
هومالوگ[۲۶]	انسولین	دیابت شیرین نوع I	نقص‌های هورمونی
سرآنزیم[۲۷]	بتا گلوکوسربروزیداز	گوشه	نقص‌های‌آنزیم‌های متابولیکی
فاکتور ۹	فاکتور ۹	هموفیلی نوع B	ترومبوزیس
پرولاستین[۲۸]	آنتی‌تریپسین آلفا نوع I	آمفیزما[۲۹]	نقص‌های گوارشی و ریوی
پگاسیس[۳۰]	اینترفرون نوع آلفا نوع II	هپاتیت C	نقص‌های ایمنی‌زایی
داربه‌پوئیتین آلفا[۳۱]	اریتروپوئیتین	کم خونی	کم‌خونی ارثی
فولیستین[۳۲]	هورمون تحریک‌کننده فولیکول[۳۳]	کالمن[۳۴]	ناباربری
اکتروتید[۳۵]	شبه (آنالوگ) سوماتواستاتین	آکرومگالی	نقص‌های رشد
آنابوتالینوم‌توکسین[۳۶]	سم بوتولینوم نوع A	گرفتگی شدید عظلات گردن	گرفتگی عظلات
داکلیزوماب[۳۷]	آنتی‌بادی تک دودمان CD25	بیماران رد عضو کلیه	رد کردن پیوند عضو
انفویرتید[۳۸]	آنتی‌بادی تک دودمان gp120	ایدز	عفونت
گاموالین Rh	آنتی‌بادی تک دودمان آنتی‌ژن رزوس	مادران با گروه خونی Rh^- با فرزندان Rh^+	نقص‌های خود ایمنی

■ تولید داروهای پروتئینی و پپتیدی

تولیـد داروهای پروتئینی در گذشـته اساسـاً از منابع طبیعی‌شان نظیر موجوداتی هم‌چون گوساله یا خوک بود (۵،۶). سپس فناوری DNA نوترکیب این امکان را فراهم کرد تا بتوان موجوداتی ترانس ژنیـک ایجاد کـرد (۲۴). از زمانی کـه داروهای پروتئینی و پپتیدی از این طریق تولید شده‌اند، تنوع این محصولات شتاب بیشتری به خود گرفته است.

جدول ۳ ـ طبقه‌بندی پروتئین‌های دارویی براساس عملکرد آن‌ها

I - پروتئین‌های دارویی با خاصیت آنزیمی یا تنظیم فرآیند سلولی a. پروتئین‌هایی که با پروتئین‌های معیوب تعویض می‌شوند. b. پروتئین‌هایی که باعث افزایش سرعت یک مسیر بیوشیمیایی می‌شوند. c. پروتئین‌هایی که نقش و یا عملکرد جدید دارند.
II - پروتئین‌های درمانی با هدف‌های مخصوص a. باعث تداخل با یک مولکول دیگر می‌شود. b. باعث انتقال پروتئین و یا ترکیبی دیگر به ناحیه‌ای خاص از بدن می‌شود.
III - واکسن‌های پروتئینی a. محافظت کننده از عوامل خارجی خطرناک b. جهت درمان بیماری‌های خود ایمنی c. جهت درمان بیماری سرطان
IV - پروتئین‌هایی با کاربرد تشخیص بیماری[۳۹]

امروزه ارگانیسم‌های متنوعی جهت بیان پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی به‌کار گرفته می‌شود که در جدول (۵) به آن‌ها اشاره شده است (۲۵). استفاده از این سیستم‌های بیانی به سال ۱۹۷۳ بر می‌گردد. اولین ارگانیسمی که برای تولید پروتئین استفاده شد، باکتری E. Coli بود[۶۵] (۲۴). این باکتری جهت تولید انسولین و هورمون رشد انسانی نیز به خوبی عمل می‌کند اما قادر به قندی‌کردن[۶۶] پروتئین‌های انسانی نیست. از آن‌جایی که هورمون رشد و انسولین در شکل طبیعی خود قندی نمی‌شوند، باکتری E. Coli برای تولید این هورمون پروتئینی میزبان مناسبی است (۲۶).

در مواردی گزارش شده که برخی از داروهایی که در شکل طبیعی‌شان قندی هستند، بدون قندی شدن نیز به خوبی قادر به ایفای نقش دارویی خود هستند. داروهایی از این قبیل نظیر انترفرون‌های[۶۷] گاما، آلفا و بتا، انترلوکین ۲[۶۸]، فاکتور آلفای نکروز دهندهٔ توموری[۶۹] و برخی دیگر در ارگانیسم E. Coli به خوبی بیان و بهره برداری می‌شوند (۲۶). فعالیت زیستی برخی از پروتئین‌ها به شدت به فرآیند قندی شدن آن‌ها وابسته است و از این رو، نمی‌توان آن‌ها را به شکل غیر قندی استفاده کرد. از این قبیل پروتئین‌های دارویی می‌توان به اریتروپوئیتین[۷۰] اشاره کرد و این چالش با استفاده از سیستم‌های بیانی یوکاریوتی مرتفع می‌شود (۲۷).

به‌عنوان میزبان یوکاریوتی ارگانیسم‌هایی نظیر مخمر، سلول‌های تخمدان موش موسوم به همستر[۷۸]، سلول‌های نوزاد همستر[۷۹] یا سلول‌های فیبروسارکومای انسانی[۸۰] جهت تولید پروتئین‌ها و پپتیدهای نوترکیب استفاده شده‌اند (۲۶).

برای مدت‌های مدیدی، پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی در سیستم‌های مذکور تولید شده‌اند. به مرور زمان، سیستم‌های دیگر بیانی نیز معرفی شده‌اند که برخی از نقایص سیستم‌های گذشته را نداشتند.

جدول ٤ ـ برخی از پپتیدهای دارویی و خواص درمانی آن‌ها

نام ژنریک	شرکت تولید کننده	بیماری مورد هدف
تریپاراتید[۴۶]	Eli Lilly	اوستئوپوروزیس[۴۷]
اگزناتید[۴۸]	Amylin/Lilly	دیابت نوع ۲
انفویرتید	Roche/Trimeris	HIV[۴۹]
دگارلیکس[۵۰]	Ferring	سرطان پروستات
گلاتیرامر[۵۱]	Teva Pharmaceuticals	مالتیپل اسکلروزیس
میفامورتید[۵۲]	Takeda	سرطان استخوان
نسیریتید[۵۳]	Johnson & Johnson	نارسایی‌های قلبی
گوسرلین[۵۴]	AstraZeneca	سرطان پروستات و سینه
گلاتیرامر[۵۵]	Teva Pharmaceuticals	مالتیپل اسکلروزیس
ایکاتیبانت[۵۶]	Jerini	آنژیوادم ارثی
زیکونوتید[۵۷]	Elan, Azur Pharma	دردهای موضعی
پرامینتید[۵۸]	Amylin	دیابت
رومیپلوستین[۵۹]	Amylin	آیدیوپاتیک[۶۰] ترومبوسایتوپنیک[۶۱] پورپورا[۶۲]
تریپتورلین استات[۶۳]	Ferring	سرطان پروستات
آرژیرلین استات[۶۴]	Lipotec	ضد چروک و ضد پیری

برای مثال می‌توان به رده سلولی سرطان میلومای موش[۸۱] و غدد پستانی بز[۸۲] اشاره کرد. این سلول‌ها توان بیشـــتری برای تولید پروتئین و پپتید دارویی دارند. لازم به یادآوری است که توسعه سیستم‌های بیانی به این موارد پایان نیافته و بعداً گیاهانی نظیر تنباکو، خزه، هویج و سلول‌هایی با منشأ حشرات به این سیستم‌ها اضافه شد (۲۸،۲۹).

■ تولید شیمیایی پپتیدهای دارویی

در فرآینـــد تولید شـــیمیایی داروهای پپتیدی از

واحدهای آمینو اسیدی در محیطی شیمیایی و غیرزنده پپتید تولید می‌شود.

در حال حاضر دو راهکار عمده شامل سنتز فاز محلول[۸۳] و سنتز فاز جامد[۸۴] برای تولید شیمیایی پپتیدهای دارویی وجود دارد. علاوه بر این، دو روش، برخی دیگر از روش‌های شیمیایی نیز وجود دارند که در مواردی از آن‌ها برای تولید پپتیدهای دارویی بهره می‌گیرند. از این روش‌ها می‌توان به روش سنتز هیبرید[۸۵] و روش الحاق شیمیایی[۸۶] اشاره کرد (۳۰). تناسب نوع گروه‌های محافظت‌کننده در ساختار اسیدهای آمینه به‌کار گرفته شده و ارزش محافظت‌زدایی کلیدی‌ترین مرحله در سنتز پپتیدهای دارویی می‌باشد.

■ روش سنتز فاز محلول پپتیدهای دارویی

برای اولین بار در سال ۱۹۵۳، از روش سنتز فاز محلول جهت تولید پپتیدهای دارویی استفاده شد. اساس این روش واکنش آمینواسیدها در محیط محلول است. شاید مهم‌ترین مزیت این روش توجیه اقتصادی و هم‌چنین خالص‌سازی در هر مرحله سنتز باشد، زیرا که در آن از مواد و وسایلی نه چندان گران‌قیمت بهره گرفته می‌شود (۳۱). در این روش ضمن واکنش آمینواسیدها برای تولید پپتید دلخواه حدواسط‌هایی نیز ایجاد می‌شود. یکی از محدودیت‌هایی که برای این روش در نظر گرفته‌اند تولید همین حدواسط‌ها است. برای رسیدن به محصول دلخواه هر حدواسط باید تغییراتی را متحمل شود تا مجوز ورود به مرحله بعدی و در نهایت، تبدیل به پپتید فعال را داشته باشد. در نتیجه، روند کلی سنتز یک پپتید دارویی به این روش، اغلب طولانی و با دشواری همراه است. به هر حال با استفاده از این روش پپتیدهای

جدول ۵ ـ سیستم‌های بیانی مختلف جهت تولید پروتئین‌های دارویی

سیستم بیانی	طبقه‌بندی سیستم	محصول در بازار فروش
اشریشیا کولی	باکتری‌های گرم منفی	دارد
ساکارومایسس سرویزیه[۷۱]	مخمرهای جوانه زننده[۷۲]	دارد
پیچیا پساتوریس[۷۳]	مخمرهای متیل دوست[۷۴]	دارد
هانسنولات پلیمورفا[۷۵]	مخمرهای متیل دوست	دارد
یارویا لیپولیتیک[۷۶]	مخمرهای دوشکلی[۷۷]	درحال مطالعه
سلول‌های گیاهی	یوکاریوت‌های عالی	دارد
سلول‌های پستانداران	یوکاریوت‌های عالی	دارد
حیوانات	پستانداران	دارد

درمانی با طول متشکل از ۳ تا ۲۰ آمینو اسید سنتز و راهی بازارهای جهانی شـده است (۳۲). مشکل عمده این روش عدم حلالیت زنجیره‌های پپتیدی طولانی در حلال‌های آلی می‌باشد. طولانی بودن زمان سنتز، میزان ضایعات شیمیایی معایب عمده این روش محسوب می‌شوند.

■ روش سنتز فاز جامد پپتیدهای دارویی

۱۰ سال بعد از ابداع روش سنتز فاز محلول، روش دیگـری برای تولید پپتیدهای دارویی به نام روش سنتز فاز جامد نیز ابداع شد (۳۳). اساس این روش بر واکنش آمینواسیدهایی است که در حضور ماده‌ای نامحلول، گروه‌هایی از آن‌ها پوشیده و واکنش‌ناپذیر می‌شوند. این پدیده در واقع به منظور هدایت مسیر واکنش به سـمت دلخواه اسـت. در ابتـدا، اولین آمینواسید که انتهای آمین آن و گروه‌های زنجیره جانبی‌اش پوشـیده شـده اسـت از طریق انتهای کربوکسـیل به بستر رزینی متصل می‌گردد. بعد از اتصال، گروه محافظت‌کننده از انتهای آمین شسته می‌شود و آماده واکنش با آمینواسید دوم می‌گردد. جهت اتصال آمینو اسـیدها بـه یکدیگر از ترکیب جفت[۸۷]کننده اسـتفاده می‌شـود. به همین صورت واکنش‌ها تکرار می‌شود تا محصول مطلوب به‌دست آید. سادگی این روش باعث شده است که به‌وسیله آن بتـوان پپتیدها را به میزان انبوه تولید کرد. این روش نسـبت به روش قبلی سـاده‌تر و سـریع‌تر می‌باشـد (۳۴). با این حال شـاید با اهمیت‌ترین محدودیتی که برای این روش وجود دارد نیاز انبوه به موادی جهت شروع فرآیند باشد (۳۲). پپتیدهای درمانی نظیر زیکونوتید[۸۸]، اگزاناتید[۸۹]، پراملینیتید[۹۰] و دگارلیکس[۹۱] به‌وسـیله این روش سنتز و وارد بازار دارویی شده‌اند (۳۵،۳۶). در اواخر قرن بیستم یعنی حدود سال ۱۹۹۲، از امواج رادیویی جهت سرعت بخشـیدن بیشتر به این روش اسـتفاده شد (۳۷). امروزه به‌وسیله این روش داروهای نام آشنایی نظیر آنتی‌بیوتیـک گرامیسـیدن A[۹۲] و یا گلیکوپروتئین CSF114[۹۳] که به‌ترتیب برای بیماری‌های عفونی و تشخیص بالینی مالتیپل اسکلروزیس[۹۴] کاربرد دارد، به میزان انبوهی تولید می‌شود (۳۸).

در سـالیان اخیر تولید شیمیایی پپتیدها به روش فاز جامد با کمک پوشاننده‌های گروه‌های شیمیایی از نوع Fmoc[۹۵]، از پرکاربردترین روش‌ها شده است. در ایـن روش، از ترکیب محافظت‌کننده موسـوم بـه Fmoc جهـت محافظت از گروه‌هـای جانبی آمینواسـیدها استفاده می‌شـود. با این عمل برخی از گروه‌ها وارد واکنش شیمیایی نمی‌شوند و مسیر واکنش به سـمت دلخواه هدایت می‌شـود (۳۹). در روش هیبریـدی دو زنجیره پپتیدی در سـطح بسـتر جامد به صورت مجزا تهیه شـده و در ادامه دو زنجیـره در فاز محلول با اسـتفاده از ترکیبات جفت‌کننـده به یکدیگر متصل می‌شـوند. در حال حاضر ایـن روش جهت تهیـه پپتیدهای مختلف به‌کار می‌رود.

■ روش سنتز هیبریدی پپتیدهای دارویی

برای سـنتز برخی از داروهای پپتیدی روش‌های دیگری نیز ابداع شـده است که در واقع، ترکیبی از ویژگی‌های دو روش قبل می‌باشـد. در روش سنتز هیبرید محافظت از گروه‌های جانبی آمینواسـیدی وجود دارد اما واکنش در محیط محلول رخ می‌دهد

(۳۰). علاوه بر روش‌هایی که به آن‌ها اشـاره شـد روش‌های دیگری نیز برای سنتز شیمیایی پپتیدها ارایه شده است. مثلاً روش الحاق شیمیایی که بیشتر شبیهِ روش سنتز فاز محلول است. در واقع، از تغییر گروهای جانبی آمینواسـیدی بهره می‌گیرد. در این روش پپتیدهای کوچک جهت ایجاد پپتید بزرگ‌تر به همدیگر متصل و معمولاً اتصال بین دو پپتید از طریق پیوند دی‌سولفیدی انجام می‌گیرد. در روش سـنتز هیبرید در انتهای آمین یک پپتید آمینواسید سـرین (Ser) قرار می‌گیرد و در انتهای کربوکسیل پپتید دیگر گروه تیول قرار داده می‌شود (۳۹).

■ ارتقای سنتز شیمیایی پپتیدهای دارویی

در روش‌هـای شـیمیایی کـه قبـلاً بـه آن‌ها اشـاره شد از موادی اسـتفاده می‌شود که از منظر زیسـت‌محیطی و اکولوژیکی خطرناک هسـتند. مثـلا دی‌متیل‌فورمامید[۹۶] یا دی‌کلرومتان[۹۷] که در روش‌های شیمیایی سنتز پپتیدها جهت محافظت از انتهای آمین آمینواسیدها استفاده می‌شود، برای محیط زیست بسیار مضر می‌باشد. حذف این مواد از طبیعت چالش قابل توجه‌ای را ایجاد کرده است.

در سـال ۲۰۰۴، Hojo و همـکاران روشـی را ابـداع کردند که بتوان سـنتز پپتیـد را در فاز آبی انجـام داد. آن‌هـا گـروه قابل حـل در آب به نام 2-phenyl(methyl)sulfonio ethoxycarbonyl tetrafluoroborat را برای محافظت از انتهای آمین آمینواسیدها تولید کردند. خطر زیست‌محیطی این ترکیب و دفع آن‌ها از محیط چالش کمتری ایجاد می‌کند (۴۰).

■ روش‌های زیستی تولید پپتیدهای دارویی

روش‌هـای شـیمیایی امکان سـنتز پپتیدهایی بـا طول تقریبی ۳۰ آمینو اسـید را فراهم می‌کند (۱۹). هم‌چنین داروهای پپتیدی با طولی بیشتر از ۳۰ آمینو اسید نیز وجود دارد. در حال حاضر تولید زیسـتی پپتیدهای دارویی بـه روش‌های مختلفی انجـام می‌شـود که در ادامه این نوشـتار به آن‌ها اشاره می‌شود.

■ روش سنتز نوترکیب پپتیدهای دارویی

در روش سنتز نوترکیب، ژن پپتید دارویی مورد نظر در سیستم بیانی خاص بیان می‌شود. برحسب این‌که سیستم بیانی in vivo یا in vitro باشد، سنتز نوترکیب به دو گروه مختلف تقسیم می‌شود (۴۱).

■ سنتز نوترکیب پپتیدهای دارویی در سیستم بیانی in vivo

این روش مشابه سنتز پروتئین‌های نوترکیب است بـا این تفاوت که در آن معمولاً ژن پپتید مورد نظر را با ژن پروتئینی که بتوان آن را به راحتی تخلیص نمود، همراه می‌کنند. یکی از مزیت‌های این روش دسـت‌یابی به تولید انبوه پپتید مورد نظر می‌باشـد. پپتیدهای داروهای متنوعی از این روش به‌دسـت آمده اسـت که از آن جمله می‌توان به ایکالانتید[۹۸] و دسـیرودین[۹۹] که طولی برابر ۶۰ تا ۶۵ آمینواسید دارد و در مخمر بیان می‌شود اشاره کرد (۴۲،۴۳).

■ سنتز نوترکیب پپتیدهای دارویی در سیستم بیانی in vitro

پیشرفته‌ترین سیستم بیانی نوترکیب، بیان پپتید دارویی در سیسـتم بیانی in vitro است. نام دیگر

آن سیستم مستقل از سلول می‌باشد. در سیستم مستقل از سلول، تمام اجزای لازم برای رونویسی و ترجمه از ژن پپتید مورد نظر در محیط in vitro وجود دارد و در چنین محیطی سنتز پپتید در عدم حضور سلول صورت می‌گیرد. از مزیت‌های این روش سرعت بالای دست‌یابی به محصول مورد نظر است (۴۴).

■ ترکیب سنتز شیمیایی و زیستی تولید پپتیدهای دارویی

این روش، تلفیقی از دو روش شیمیایی و زیستی تولید پپتیدها است. در این روش، ابتدا از ژن مورد نظر به روش زیستی پپتید تولید می‌شود. سپس به‌وسیله روش‌های شیمیایی پپتید دارویی متحمل تغییرات شیمیایی می‌شود. یکی از پپتیدهایی که به این روش وارد بازار جهانی دارو شده است پپتیدی موسوم به لیراگلوتید[۱۰۰] می‌باشد که برای تنظیم قند خون در بیماران دیابت نوع II استفاده می‌شود. این پپتید در سال ۲۰۱۰ به‌وسیله سازمان غذا و دارو تأیید شد. این دارو شبیه هورمون گلوکاگون است و به‌طور نوترکیب در مخمر بیان می‌شود و به‌صورت شیمیایی به آمینواسید شماره ۲۷ آن که لیزین است یک لیپید ۱۶ کربنه با حد واسطی از آمینواسید گلوتامات اضافه می‌شود. این عمل شباهت عملکردی این پپتید به هورمون گلوکاگون را بالا می‌برد (۴۵،۴۶).

■ مهندسی پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی

هدف از مهندسی داروهای پروتئینی و پپتیدی، افزایش کارایی بالینی آن‌ها است. انسولین را می‌توان به‌عنوان مثالی از اولین پروتئین دارویی مهندسی شده نام برد. مهندسی این دارو اغلب با تعویض یک تا سه آمینواسید صورت می‌گیرد. هدف از این عمل تولید انسولینی است که اثر طولانی‌تری داشته باشد و بهتر بتواند نقش انسولین طبیعی بدن را ایفا کند (۴۷). امروزه از انسولین داروهای متنوعی تولید می‌شود که هر کدام به‌عنوان یک داروی انسولینی ویژگی‌های منحصر به فرد و حتی روش استفاده مختص به خود را دارد.

انسولین زود فعال، انسولین لیسپرو[۱۰۱] (Humalog)، انسولین آسپارت[۱۰۲] (Novorapid)، انسولین گلیسین[۱۰۳] (Apidra)، انسولین دیرپا[۱۰۴]، انسولین گلارژین[۱۰۵] (Optisulin) و انسولین دترمیر[۱۰۶] (Livemir) همگی مورد تأیید سازمان غذا و دارو قرار گرفته‌اند. اهمیت داروی مهندسی شده گلارژین تا آن‌جایی است که در سال ۲۰۰۹ یکی از ۱۰ داروی زیستی پرفروش جهان شناخته شد (۴۸).

مهندسی پروتئین‌ها جهت ایجاد جایگاه‌های جدید برای قندی شدن این ماکرومولکول باعث افزایش نیمه عمر آن‌ها در سرم می‌شود. داروی داربه‌پویتین آلفا[۱۰۷] (Aranesp) که برای بیماران کم‌خونی و به منظور افزایش تولید گلبول‌های قرمز خون در مغز استخوان به‌کار می‌رود، گلیکوپروتئین مهندسی شده[۱۰۸]ای است که نیمه عمر آن به میزان قابل توجهی افزایش یافته است. داروی ایپوئتین آلفا[۱۰۹] دارای سه جایگاه برای اتصال واحدهای قندی است که با افزودن دو جایگاه دیگر به داروی جدیدی موسوم به داربه‌ایپویتین آلفا که دارای نیمه عمر طولانی‌تری نسبت به داروی اولیه می‌باشد تبدیل می‌شود. هم‌چنین شکل مهندسی شده این

دارو، نسبت به حالت اولیه دارای ویژگی بیشتری برای اتصال به مولکول هدف است (۴۹).

از موارد دیگر مهندسی پروتئین‌ها می‌توان به تولید پروتئین‌های الحاقی[۱۱۰] نام برد که با اتصال ژن‌های متفاوت دو یا بیشتر از دو پروتئین مختلف تولید می‌شود. ویژگی پروتئین‌های الحاقی ترکیبی از ویژگی‌های پروتئین‌های تشکیل‌دهنده آن‌ها است. بیشتر پروتئین بالینی که از این روش مهندسی شده‌اند دارای ناحیه Fc[۱۱۱] آنتی‌بادی هستند. با این الحاق، پروتئین قادر خواهد بود به گیرنده‌های خاصی در عروق خونی وصل شود و زمان بیشتری در سرم گردش نماید. هم‌چنین با این عمل که نتیجه آن بزرگ‌تر شدن اندازه پروتئین می‌باشد، فیلتراسیون کلیوی آن نیز کاهش می‌یابد. پروتئین‌هایی با اندازه ۷۰ کیلو دالتون و کوچک‌تر، به‌طور معمول طی فیلتراسیون کلیوی از گردش خون حذف می‌شوند.

الحاق ناحیه Fc آنتی‌بادی علاوه بر افزایش طول عمر داروی پروتئینی، باعث افزایش سرعت بیان و ترشح پروتئین نوترکیب نیز می‌شود (۵۰). هم‌چنین این پدیده به نوبه خود باعث سهولت فرآیند خالص‌سازی پروتئین می‌گردد. در سال ۲۰۱۰ پنج پروتئین ملحق شده به Fc آنتی‌بادی به‌وسیله سازمان غذا و دارو تأیید گردید. داروی پروتئینی اتانرسپت[۱۱۲] (Enbrel) که یک نوع گیرنده فاکتور نکروز دهنده توموری است، از جمله داروهای بسیار موفق این گروه می‌باشد (۱۶).

داروی پپتیدی رومیپلوستیم[۱۱۳] (Nplate) اولین پپتید الحاقی به ناحیه Fc آنتی‌بادی است که به‌عنوان گیرندهٔ ترومبوپوئیتین[۱۱۴] در بیماران ترومبوسیتوپنیا[۱۱۵] استفاده می‌شود (۵۱).

از دیگر فرآیندهایی که در زمینه مهندسی پروتئین‌ها و پپتیدها به‌کار گرفته می‌شود ترکیب این محصولات با مواد شیمیایی نظیر جمع‌کننده‌های رادیونوکلئید[۱۱۶] برای تشخیص بیماری‌ها و داروهایی با توان سلول‌کشی[۱۱۷] جهت تیمار برخی سرطان‌ها است (۱۶). محصولات پروتئینی و پپتیدی ملحق شده به پلی‌اتیلن‌گلایکول نسبت به بقیه مواد شیمیایی، بیشتر به آزمایش‌های بالینی وارد شده‌اند. هم‌چنین این داروها در بازار فروش بیشتر دیده می‌شود. داروهای پروتئینی ملحق شده به پلی‌اتیلن‌گلایکول[۱۱۸]، دارای مزیت‌هایی از قبیل افزایش حجم هیدرودینامیک، کاهش سرعت پاک‌سازی کلیوی[۱۱۹] و افزایش نیمه عمر گردش خونی است. هم‌چنین پیشنهاد شده که این عمل باعث کاهش ایمنی‌زایی داروی پروتئینی می‌شود (۵۲).

■ فرمولاسیون داروهای پروتئینی و پپتیدی

روند تولید و نهایی شدن یک دارو صرفاً به تولید آن یا به اصطلاح ماده فعال ختم نمی‌شود. بعد از تولید، ماده فعال متحمل مجموعه‌ای از فرآیندها می‌شود تا به‌عنوان دارو قابل استفاده باشد. به مجموعه این فرآیندها، اصطلاحاً فرمولاسیون دارویی گفته می‌شود. در این مراحل جهت افزایش کیفیت عملکرد و پایداری پروتئین دارویی، پروتئین مورد نظر با مواد افزودنی[۱۲۰] درغلظت مناسب، شرایط اسیدی و قدرت یونی مناسب مخلوط می‌شود (۵۳).

این مراحل در مورد هر دارویی باید طی شود اما در مورد داروهای پپتیدی و پروتئینی تا حدی

شـرایط حساس‌تر می‌باشد و نیاز به دقت بیشتری در به‌کارگیـری این فرآیندها وجود دارد. سـاختار سـه بعدی صحیـح پروتئین نتیجـه تعادلی بین چندیـن برهمکنش از قبیل اتصالات کوالانسـی، بر هـم کنش‌هـای آبگریـز، بر هـم کنش‌های الکترواسـتاتیکی، بر هم کنش‌هـای هیدروژنی و نیروهای واندروالسـی اسـت. بر هـم کنش‌های فیزیکی بین پروتئین‌هـا و هم‌چنین بین پروتئین و حـلال نقش مهمی در حفظ سـاختار پروتئین و پایداری آن ایفا می‌کند (۵۴).

برای مثال، ناپایداری پروتئین در شرایط استرس دمایـی، یکی از دلایلی اسـت که باعث می‌شـود پروتئین‌هـای دارویی را در شـرایط دمایی پایین ذخیره کنند. اسـترس‌های دیگری نظیر نور، فشار و ضربات مکانیکـی می‌تواند در پایداری پروتئین اثرگذار باشـد. از این‌رو همـه موارد مذکور باید در فرمولاسیون داروهای پروتئینی و پپتیدی به خوبی لحاظ شود (۵۵).

در واقع، فرمولاسیون درست و موفقیت‌آمیز یک داروی پروتئینـی و یا پپتیدی، به شـناخت کامل ویژگی‌های شـیمی ـ فیزیکـی پروتئین و یا پپتید و ویژگی‌های زیستی آن نظیر پایداری شیمیایی و فیزیکی، تـوان ایمنی‌زایی و فارماکوکینتیکی دارو بستگی دارد (۵۶).

■ جنبه‌هـای اقتصادی داروهـای پروتئینی و پپتیدی

بی‌شـک در پـس هـر ارزش علمی، ارزشـی اقتصادی نیز نهفته اسـت و هر طرحی باید توجیه اقتصادی داشته باشد تا به مرحله عمل برسد.

شـاید علاقـه و دغدغـه اصلی شـرکت‌های داروسازی سلامت بشر باشد اما اگر این آرمان برای آن‌ها سودی نداشته باشد، تمایلی برای شرکت در آن نخواهند داشت. به کمک فناوری‌های نوترکیبی و سنتز شیمیایی پپتیدها هزینه کمتری برای رسیدن به داروهایی پروتئینی و پپتیدی به‌وجود آمده است. با نگاهی به گسـترش روزافـزون این نوع داروها می‌توان بیان کرد که توجیه اقتصادی ثابت شده‌ای در این محصولات نهفته است.

تخمین زده شده که اگر همین روند صعودی ورود داروهای زیستی به حوزه درمان ادامه یابد، در سال ۲۰۱۶، ۱۰ داروی برتر از ۲۰ داروی پرفروش جهان، داروهای پروتئینی و پپتیدی خواهند بود. بر اساس مطالعات موسسه تحقیقاتی BCC[۱۲۱]، در سال ۲۰۰۷، فـروش داروهای پروتئینی ۸۶/۸ میلیارد دلار و در سال ۲۰۰۸، ۹۵/۲ میلیارد دلار بوده است. هم‌چنین در سـال ۲۰۱۲ فروش این محصولات دارویی به ۱۳۸/۳ میلیارد دلار رسید است (۵۷،۵۸).

داروهای پروتئینی مهندسی شده در سال ۲۰۱۳ فروشـی معادل ۱۵۱/۹ میلیارد دلار داشته است و تخمین زده شده که در انتهای سال ۲۰۱۴ این رقم به ۱۵۷ میلیارد دلار برسـد. پیش‌بینی می‌شود که میزان فروش جهانی داروهای پروتئینی و پپتیدی در سـال ۲۰۱۹ به ۲۲۷/۷ میلیارد دلار برسد. با در نظر گرفتن آمارها، باید گفت که این داروها با رشد سالانه حدود ۱۰درصدی رو به رو است (۵۹).

این آمار مربوط به پروتئین‌های دارویی اسـت و پپتیدهای دارویی نیز بخشـی از فروش جهانی را به خود اختصاص داده‌اند.

در حال حاضر، چند صد پروتئین و پپتید دارویی

در مراحــل مختلــف آزمایش بالینی هســتند و در سال‌های آتی به مرور به جمع داروهای پروتئینی و پپتیدی می‌پیوندند. هم‌چنین صدها پروتئین و پپتید با توان بالقوه جهت استفاده در کاربردهای درمانی به‌وســیله آزمایشــگاه‌های سراســر جهان مطالعه می‌شود. تعدادی از این پروتئین‌ها و پپتیدها نیز به مرور به مراحل مختلف آزمایش بالینی وارد خواهد شد. با توجه به آنچه ذکر شد صاحب نظران معتقدند که در حال حاضر بازار پروتئین و پپتید دارویی دوران طفولیت را طی می‌کند و برای سالیان مدیدی آینده مطمئن همراه با رشد چشم‌گیری را خواهند داشت.

■ بومی‌سازی داروهای پروتئینی و پپتیدی در کشور و چشم‌انداز آینده آن

عمده تولیدات صنعت دارویی کشور مولکول‌های شیمیایی کوچک می‌باشد. از طرفی، سالانه جهت واردات تنها چند قلــم داروی پپتیدی رقمی بیش از ۳۰ میلیــون دلار ارز از کشــور خارج می‌شــود. دولــت ایران اخیراً ســرمایه‌ها و امکاناتی را جهت تولید داروهای زیســتی اختصاص داده‌اند. به‌دلیل نیاز بــه برخی از امکانات و تخصص‌های خاص و همین‌طور نادیــده گرفتن برخی قوانین بین‌المللی در مورد داروهای پروتئینی و پپتیدی، محصولات داخلــی هنوز توان همپایی با نمونه‌های خارجی را ندارند. برای مثال، داروهایی نظیر هورمون رشد و انترفرون که در داخل کشور تولید می‌شوند، هرچند که بازار فروش داخلی دارند اما در سطح بین‌المللی هنوز بازار خود را پیدا نکرده‌اند (۶۰).

با این وجــود، یک مزیت بزرگ تولیدات داخلی قیمت مناســب آن‌ها اســت. به‌طور متوسط قیمت داروهای زیســتی ســاخت داخل کشور، چیزی در حــدود ۲۷ تا ۷۲ درصد از نمونه‌های خارجی آن‌ها ارزان‌تر است. جدول (۶) شماری از داروهای زیستی ساخت کشور ایران نشان می‌دهد (۶۰).

از داروهایی که در جدول (۶) آمده، مواردی نظیر استرپتوکیناز و اینترفرون بتا نوع 2a در سال ۲۰۱۴ به حوزه درمان وارد شده‌اند.

■ آینده داروهای پروتئینی و پپتیدی

با پیشــرفت فناوری و به‌کارگیری بیشــتر مواد صنعتی و آلاینده‌های متنوع که در شهرهای بزرگ به‌وجود می‌آید، ســلامت نسل‌های آینده در خطر جدی‌تری قرار می‌گیرد. از این‌رو، از دو جنبه وظیفه صنعت دارویی در آینده اهمیت بیشــتری می‌یابد. یکی آن‌که توقع نسل‌های آینده از تولید داروهایی بــا کارایی بیشــتر بالا خواهد رفــت و دیگر آن‌که بیماری‌ها گسترده‌تر و متنوع‌تر می‌شوند. فرد بیمار انتظار دارد داروهایی که دریافت می‌کند ارزان‌تر و دارای اثرات جانبی کمتری باشد. با توجه به مزایای داروهای پپتیدی و پروتئینی انتظار می‌رود که این نوع داروها به‌عنوان نسل جدید و پیشرفته‌تر داروها، توقع نسل‌های آینده را برآورده کند.

امــا انتظار مــا در آینده از داروهــای پپتیدی و پروتئینی چیست؟

انتظــار مــی‌رود کــه در آینده شــمار داروهای پروتئینی و پپتیدی افزایش چشــم‌گیری پیدا کند. هم‌چنیــن ویژگــی ایــن داروها بــرای هدفی که بــرای آن طراحی می‌شــود بیشــتر از قبل خواهد شــد. به‌علاوه طراحی داروهای مهندسی شده که دارای اثرات جانبی کمتر و کارایی بیشــتری باشند

جدول ۶ ـ پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی ساخت کشور ایران (سپامبر ۲۰۱۲)

پروتئین/ پپتید	محصول در بازار فروش	پروتئین/ پپتید	محصول در بازار فروش
بواسیزوماب[۱۲۲]	آماده برای ورود به بازار	اینترفرون گاما[۱۲۳]	دارد
اریتروپوئیتین[۱۲۴]	دارد	اینترفرون آلفا b۲[۱۲۵]	دارد
اتانرسپت[۱۲۶]	آماده برای ورود به بازار	اینترفرون بتا a۱[۱۲۷]	دارد
rFVIIa	دارد	اینترفرون بتا b۱[۱۲۸]	آماده برای ورود به بازار
فیلگراستین[۱۲۹]	دارد	اینترفرون آلفا a۲ ملحق شده به پلی اتیلن گلایکل[۱۳۰]	دارد
فولیتروپین آلفا[۱۳۱]	دارد	اینترفرون آلفا b۲ ملحق شده به پلی اتیلن گلایکل[۱۳۲]	دارد
گنادوتروپین[۱۳۳]	دارد	ریتوکسیماب[۱۳۴]	آماده برای ورود به بازار
اینفلیکسیماب[۱۳۵]	دارد	استرپتوکیناز[۱۳۶]	آماده برای ورود به بازار
سوماتوتروپین[۱۳۷]	دارد	تراستوزوماب[۱۳۸]	آماده برای ورود به بازار

افزایش می‌یابند. هم‌چنین در آینده راه‌های عرضه دارو بـه بـدن کم خطرتر خواهد شـد و داروهایی نظیر انسـولین به‌راحتی از طریق خوراکی استفاده می‌شود. حساسیت داروهای پروتئینی و پپتیدی به اسـترس‌های دمایی و دیگر استرس‌ها نیز کاهش خواهـد یافت. در واقـع، فرمولاسـیون داروهای پروتئینـی و پپتیدی شـرایطی فراهم خواهد کرد که این داروها زمان بیشـتری و در شرایط معمولی ذخیره شوند (۶۱).

درحال حاضر، دارویی که دارای ویژگی و تمایل مناسـب به هدف مولکولی خاص باشـد، حلالیت خوبـی در محیط آبی جهت دفـع به موقع از بدن داشـته باشد، دارای پایداری مناسب، کم خطر و از نظر اقتصادی ارزان باشـد، دارویی ایده‌آل به شمار می‌آید (۶۲).

در حال حاضر، مهندسی داروهای پروتئینی نظیر آنتی‌بادی‌ها برای رسـیدن به دارویی ایده‌آل مورد توجه محققان قرار گرفته است.

تقریبـاً نیمـی از داروهـای پپتیـدی کـه در فازهای نهایی بالینی‌اند، برای مصارف سـرطانی، بیماری‌های متابولیکی، نارسایی‌های قلبی ـ عروقی و بیماری‌های عفونی در نظر گرفته شـده‌اند (۶۳). امروزه، داروهای پپتیدی یک رقیب سرسخت برای داروهای شـیمیایی رایج محسوب می‌شوند و هر ساله نقش خود را در جامعه بیشتر اعمال می‌کنند. خصوصیاتی نظیر اثرات جانبی کم، ویژگی مناسب

برای مولکول هدف و هم‌چنین قدرت سلول برای از بین بردن این مواد و بیم انباشته نشدن آن‌ها در کبد، کلیه و دیگر اعضای بدن، باعث شده که توجه بسیاری از شرکت‌های دارویی پپتیدهای درمانی معطوف شود (۶۴).

■ نتیجه‌گیری

با توجه به بازار بزرگ پروتئین‌ها و پپتیدهای دارویی در جهان و با در نظر گرفتن تعداد قابل توجه نیروی انسانی متخصص کشور در حال حاضر این حوزه مهم ظرفیت بالقوه‌ای در ایجاد اشتغال و کمک به تولید ملی را دارا است. در صورتی که با برنامه‌ریزی و سرمایه‌گذاری قابل توجه در این حوزه سهم تنها دو درصدی از بازار بزرگ جهانی داروهای پروتئینی و پپتیدی نصیب کشورمان شود، گامی مهم در راستای تحقق آرزوی دیرینه ایرانیان مبنی بر تشکیل اقتصاد بدون نفت برداشته خواهد شد.

هم‌چنین این عرصه ظرفیت مناسبی جهت ایجاد اشتغال مولد برای نیروی کار جوان و متخصص کشورمان را دارا می‌باشد. در این راستا برخی از تلاش شرکت‌های داخلی طی سال‌های اخیر برای تولید داروهای پروتئینی و پپتیدی نیز محقق شده به طوری‌که تا سال ۲۰۱۲ میلادی حدود ۲۰ داروی پروتئینی و پپتیدی به‌وسیله شرکت‌های ایرانی تولید شده که بیش از نیمی از آن هم اینک در حوزه درمان و در داخل کشور استفاده می‌شود (۶۰). با توجه به رشد چشم‌گیر تعداد پژوهشگران ایرانی فعال در حوزه علوم پروتئینی و پپتیدی طی سالیان اخیر به نظر می‌رسد اینک یکی از ملزومات مهم برای این‌که کشورمان در آینده‌ای نزدیک با برنامه‌ای جدی یکی از چند کشور مهم در عرصه تولید و صادرات داروهای پروتئینی و پپتیدی باشد فراهم شده است.

زیرنویس

1. Protein
2. Peptide
3. Molecular evolution
4. Bovine
5. Porcine
6. β-glucocerebrosidase
7. Glucosylceramidase
8. Gaucher
9. Papain
10. Recombinant
11. Transgene
12. Food and drug administration, FDA
13. Growth hormone
14. Interferon-α
15. Tissue plasminogen activator
16. Erythropoietin
17. Cystic fibrosis
18. Parkinson
19. Alzheimer
20. Fabry
21. Cycle cell anemia
22. Huntington
23. Human immunodeficiency virus
24. Cetuximab
25. Monoclonal antibody
26. Humalog
27. Cerenzyme
28. Prolastin
29. Emphysema
30. Pegasys

ادامه زیرنویس

31. Darbepoetin-α
32. Follistim
33. Follicle stimulating Hormone
34. Kallmann
35. Octreotide
36. Onabotulinumtoxina
37. Daclizumab
38. Enfuvirtide
39. Diagnostic
40. Scaffold
41. Fragment Crystallizable
42. Obesity
43. Surfaxi
44. Discovery laboratory
45. Omontys
46. Teriparatide
47. Osteoporosis
48. Exenatide
49. Human immunodeficiency viruse
50. Degarelix
51. Glatiramer
52. Mifamurtide
53. Nesiritide
54. Goserelin
55. Glatiramer
56. Icatibant
57. Ziconotide
58. Pramlintide
59. Romiplostin
60. Idiopathic
61. Thrombocytopenic
62. Purpura
63. Triptorelin Acetate
64. Argireline Acetate
65. Escherichia coli
66. Glycosylation
67. Interferon
68. Interleucin
69. Tumor necrosis factor-α
70. Erythropoietin
71. Saccharomyces cerevisiae
72. Budding yeast
73. Pichia psatoris
74. Methylotrophic yeast
75. Hansenulat polymorpha
76. Yarrowia lipolytica
77. Dimorphic yeast
78. Chinese hamster ovary, CHO
79. Baby hamster cells
80. Human fibrosarcoma cells
81. Mouse myeloma cell lines
82. Goat mammary gland
83. Solution Phase Synthesis, SPS
84. Solid Phase Peptide Synthesis, SPPS
85. Hybrid synthesis
86. Chemoselective ligation
87. couple
88. Ziconotid
89. Exanatide
90. Pramlinitide
91. Degarelix
92. Gramicidin
93. Glycoprotein
94. Multiple sclerosis
95. 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
96. Dimethylformamide
97. Dichloromethane
98. Ecallantide
99. Desirudin
100. Liraglutide
101. Lispro
102. Aspart
103. Gulisine
104. Long acting
105. Glargine
106. Determir
107. Darbepoetin-α
108. Glycoengineering

ادامه زیرنویس

109. Epoetin-α
110. Fusion proteins
111. Fragment-Crystallizable region
112. Etanercept
113. Romiplostim
114. Thrombopoietin
115. Thrombocytopenia
116. Radionuclide chelator
117. Cytotoxic drugs
118. PEGylation
119. Renal clearance
120. Excipient
121. Business Communication Company Research
122. Bevacizumab
123. Interfron gamma
124. Erythropoietin
125. Interferonα2b
126. Etanercept
127. Interferonβ1a
128. Interferonβ1b
129. Filgrastin
130. Pegylated Interferonα2a
131. Follitropinα
132. Pegylated Interferonα2b
133. Gonadotropin
134. Rituximab
135. Infliximab
136. Streptokinase
137. Somatropin
138. Trastuzumab

منابع

1. Pennisi E. Bioinformatics. Gene counters struggle to get the right answer. Sci 2003; 301: 1040.

2. Leader B. Quentin JB. David EG. Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification. Nat Rev Drug Disc 2008; 7: 21-39.

3. Carter P. Introduction to current and future protein therapeutics: a protein engineering perspective. Experi Cell Res 2011; 317: 1261-1269.

4. Morales LE. Gaucher's disease: a review. Ann of Pharm 1996; 30: 381-388.

5. Niederau C. Dieter H. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. Hepato-gastro 1999; 47: 984-997.

6. Bembi B. Enzyme replacement treatment in type 1 and type 3 Gaucher's disease. The Lancet 1994; 344: 1679-1682.

7. Grabowski GA. Leslie N. Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. Blood Rev 1998; 12: 115-133.

8. Schiffmann R. Prospective study of neurological responses to treatment with macrophage-targeted glucocerebrosidase in patients with type 3 Gaucher's disease. Ann of Neuro1997; 42: 613-621.

9. Monti R. Purification of papain from fresh latex of Carica papaya. Braz Arch of Biol and Tech 2000; 43: 501-507.

10. Dingermann T. Recombinant therapeutic proteins: production platforms and challenges. Biotech Jou 2008; 3: 90-97.

تذکر: در نگارش این مقاله از ۶۴ منبع استفاده شده، علاقه‌مندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.