



# مروری بر داروهای پتیدی

## «قسمت اول»

دکتر نگار متقی دستجردی<sup>۱</sup>، دکتر محمد سلطانی رضایی راد<sup>۱</sup>، دکتر محمد شریف زاده<sup>۲</sup>

۱. گروه بیوتکنولوژی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲. گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### خلاصه

امروزه پپتیدهای جدید درمانی در حال ورود به استفاده‌های مختلف بالینی می‌باشند. با نگاهی به گذشته در می‌یابیم که معدودی از مشتقات طبیعی پپتیدها در طول سال‌های متمادی در زمره داروهای موفق بوده‌اند. با پیشرفت‌های شگرفی که در زمینه ساخت کتابخانه‌های پپتیدهای صناعی صورت گرفته است، پپتیدهای درمانی بسیاری تحت مطالعه و توسعه می‌باشند. تحقیقات گسترده در زمینه پپتیدهای دارویی منجر به معرفی استراتژی‌های نوین تجویز و بهبود نیمه عمر کلیرانس این داروها در شرایط درون تنی شده است. علی‌رغم موانع موجود بر سر راه توسعه این داروها، امیدهای بسیاری از به‌کارگیری پپتیدهای دارویی در درمان طیف وسیعی از بیمارها، از آلزایمر تا سرطان‌ها، وجود دارد.

داروها را می‌توان به داروهای قدیمی «ریزمولکول» با وزن‌های مولکولی معمول کمتر از ۵۰۰ دالتون و در عین حال دارای فراهمی زیستی خوراکی، و «داروهای بیولوژیک» با اندازه‌ای بسیار بزرگ‌تر و عموماً دارای بیش از ۵۰۰۰ دالتون که فاقد فراهمی زیستی خوراکی بوده و نیازمند تجویز از طریق تزریق هستند، طبقه‌بندی نمود. داروهای ریزمولکول قدیمی به دلیل کوچک بودن اندازه دارای قدرت انتخابی کمی برای هدف خود بوده و بنابراین، اغلب عوارض جانبی زیادی را در انسان ایجاد می‌کنند. این در حالی است که داروهای پروتئینی به دلیل برهم کنش‌های بیشتر با اهداف خود، به میزان بیشتری ویژگی داشته اما در مقابل دارای فراهمی زیستی پایین، نفوذپذیری غشایی

اندک و ناپایداری متابولیکی هستند. بنابراین، زمان آن فرا رسیده که داروهای جدیدی که بین این دو دسته وزن مولکولی قرار داشته مورد مطالعه قرار گیرند که دارای تلفیقی از مزایای داروهای ریزمولکول (هزینه، محدودیت کانفورماسیون نفوذپذیری غشایی، پایداری متابولیک، فراهمی زیستی خوراکی) و داروهای پروتئینی (اجزای طبیعی، اختصاصی بودن برای هدف، قدرت بالا) باشند.

امروزه پپتیدها، با اندازه‌های متفاوت و مشتقات متنوع، به‌عنوان عوامل درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. طبق تعریف، هر نوع پلیمری که از ۲ یا تعداد بیشتری از اسیدهای آمینه تشکیل شده باشد پپتید محسوب می‌شود، اما در این مقاله پپتیدهای با طول کوتاه‌تر از ۱۰۰ اسیدآمینه مورد بررسی قرار گرفته است. تعداد معدودی از عوامل درمانی، مانند اکسی‌توسین، وازوپرسین، انسولین و گرامیسیدین به جای پروتئین، پپتید تلقی شده و در این دسته دارویی قرار می‌گیرند.

اگرچه پپتیدها را می‌توان با استخراج از منابعی طبیعی یا از طریق تخمیر باکتریایی به‌دست آورد اما سنتز شیمیایی این مولکول‌ها محققان را قادر ساخته تا بتوانند عوامل مختلفی را به این مولکول‌ها اضافه کرده و یا از مشتقات صناعی اسیدهای آمینه در این مولکول‌ها استفاده نمایند. اتصال مولکولی خاص به پپتیدها می‌تواند موجب هدایت آن‌ها به بافتی اختصاصی گردد که در درمان بیماری‌هایی از جمله سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. استفاده از مشتقات غیرطبیعی و صناعی اسیدهای آمینه سبب بهبود قدرت اتصال پپتید با مولکول هدف گشته

و یا می‌توان ویژگی این مولکول‌ها را به‌صورت چشمگیری افزایش دهد. همچنین به‌کارگیری اسیدهای آمینه غیرطبیعی می‌تواند باعث ایجاد مقاومت مناسبی در پپتیدها در مقابل آنزیم‌های پروتئاز گردد. نیمه عمر کلیرانس کوتاه، همیشه به‌عنوان پارامتری نامطلوب تلقی نمی‌گردد، بلکه در مواردی مانند پپتیدهای ضدسرطان، کلیرانس سریع این پپتیدها باعث کاهش اثرات سمی آن‌ها می‌گردد. همچنین اندازه کوچکتر پپتیدها در مقایسه با پروتئین‌ها سبب بهبود ورود آن‌ها به بافت‌های توموری می‌گردد.

### ■ اهمیت داروهای پپتیدی

پپتیدها در فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک متعددی شرکت می‌کنند و دارای نقش‌های مهمی در تنظیم عملکردهای متعدد سلولی هستند. نخستین داروی پپتیدی سنتز شده به‌طریق شیمیایی، یک آگونیست LHRH در سال ۱۹۸۴



شکل ۱- داروهای پپتیدی در درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۴۰۰-۶۰۰ داروی پپتیدی در فاز مطالعات پیش بالینی قرار داشته و شاید صدها تا هزاران مورد هم در فاز مطالعات آزمایشگاهی باشند. در جدول (۱) پپتیدهای دارویی و تشخیصی که توانسته‌اند به بازار دارویی آمریکا، ژاپن و اروپا وارد شوند، با جزئیات گردآوری شده است (۳-۱).

### ■ کاربردهای نوین پپتیدها

□ سرطان‌ها: واکسیناسیون و هدفمندی داروها  
مهیج‌ترین کاربرد پپتیدها استفاده آن‌ها در درمان سرطان می‌باشد. اکثر عوامل درمانی مورد استفاده در سرطان فاقد ویژگی برای سلول‌های سرطانی بوده و باعث ایجاد عوارضی جدی در بیماران می‌گردد. پپتیدها با اهدافی نظیر بهبود برداشت سلولی، هدفمندسازی داروها و واکسیناسیون در درمان سرطان در نظر گرفته شده‌اند. واکسیناسیون یکی از کاربردهای احتمالی پپتیدها در درمان سرطان می‌باشد که با ایجاد ایمنی فعال نسبت به ایجاد سرطان، از عود مجدد سرطان جلوگیری می‌نماید. واکسن‌های پپتیدی سنتتیک براساس این نظریه که سلول‌های سرطانی اپی‌توپ‌هایی متفاوت از سلول‌های معمولی بر سطح خود بروز می‌دهند ساخته شده‌اند. تحقیقات بالینی متعددی روی واکسن‌های ذکر شده در جریان است اما علی‌رغم عدم ایجاد سمیت جدی، این واکسن توانایی ایجاد ایمنی مناسبی در افراد گیرنده ندارد. ایمونوژنیسیته پایین پپتیدهای سنتز شده مانع از ایجاد ایمنی مناسب می‌گردد که این نقص، با معرفی هم‌زمان پپتیدهای محرک سیستم ایمنی تا حد زیادی برطرف گشته است.

به نام leuprorelin بود که در درمان سرطان‌های سینه و پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرد. اکنون داروهای پپتیدی در درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. از جمله این بیماری‌ها می‌توان به مواردی همچون ایدز دیابت، سرطان، هیپاتیت، آلزایمر، پوکی استخوان چاقی، عفونت‌ها، التهاب، اختلال‌های جنسی، حتی چروک و آکنه اشاره نمود (شکل شماره ۱). به‌عنوان مثال، گوسرلین<sup>۱</sup> (یک آنالوگ سنتتیک هورمون آزادکننده گنادوتروپین، با نام Zoladex) برای درمان سرطان سینه و سرطان پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرد. گلتیرامر<sup>۲</sup> استات (یک پپتید سنتتیک با چهار آمینواسید، Copaxone) برای درمان مولتیپل اسکلروز و اگزاتید<sup>۳</sup> (یک آنالوگ سنتتیک پپتید-۱ شبه گلوکاگن، Byetta) در دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنالوگ‌های سنتتیک سوماتوستاتین مانند اوکترئوتاید (ساندوستاتین) و لنتروتاید (سوماتولاین) پرکاربردترین داروهای مورد استفاده در درمان تومورهای نورواندوکراین هستند، در حالی که روش‌های قدیمی شیمی درمانی و پرتودرمانی دارای اثرات محدودی در این بیماری‌ها هستند. در بازار تجاری، کمبودی برای داروهای پپتیدی پرفروشی مانند لوپرون زولادکس، کوپاکسون و ساندوستاتین که دارای فروش سالیانه بیش از یک میلیارد دلار می‌باشند نیست. براساس گزارش‌های سال ۲۰۱۲ کوپاکسون در حدود ۴ میلیارد دلار فروش داشته است. در حال حاضر حدود ۶۰-۷۰ داروی پپتیدی تایید شده در بازار جهانی وجود دارد. به‌علاوه حدود ۲۰۰-۱۰۰ داروی پپتیدی در فاز مطالعات بالینی، و حدود

**جدول ۱ - داروهای پپتیدی درمانی و تشخیصی موجود در بازار دارویی آمریکا، ژاپن و اروپا.**

نام دارو	نام تجاری	موارد تجویز
<b>ACTH and derivatives</b>		
corticotropin acetate	xercept®	ادم مغزی پیش توموری
cosyntropin	cortrosyn®, synacthen®	تشخیص نارسایی آدرنوکورتیکال
seractide acetate	Acthar®	تشخیص نارسایی آدرنوکورتیکال
<b>Angiotensin II receptor antagonist</b>		
saralasin acetate	sarenin®	فشار خون بالا
<b>Antidiabetic agents</b>		
Exenatide	Byetta®	کنترل قند در بیماران دیابتی نوع ۲
Liraglutide	Victoza®	دیابت نوع ۲
pramlintide acetate	Symlin®	دیابت نوع ۱ و ۲
<b>Anti-HIV compound</b>		
Enfuvirtide	Fuzeon®	AIDS
<b>Calcitonins</b>		
salmon calcitonin	miacalcin®	پوکی استخوان یا نئوپلازی، بیماری پازه هیپیرکلسمی
elcatonin acetate	carbocalcintonin®	پوکی استخوان یا نئوپلازی، بیماری پازه هیپیرکلسمی، ضد پاراتیروئید
human calcitonin	cibacalcin®	پوکی استخوان یا نئوپلازی، بیماری پازه هیپیرکلسمی
<b>Cardiovascular</b>		
bivalirudin	angiomax®, angiox®	ضد انعقاد در بیماران تحت PTCA یا PCI
eptifibatide	integrilin®	سندروم حاد کرونر، آنژین ناپایدار در بیماران تحت PCI
icatibant acetate	firazy®	آنژیوادمای ارثی
<b>Analogues Cholecystokinin</b>		
ceruletide	takus®, tymtran®	تشخیص مرحله کارکردی سنگ صفرا و پانکراس، محرک ترشح معده‌ای
sincalide	kinevac®	تشخیص مرحله کارکردی سنگ صفرا و پانکراس، محرک ترشح معده‌ای
<b>CNS</b>		
cilengitide		GBM (فاز بالینی ۳)
taltirelin	ceredist®	آناکسی / دژنراسیون مغزی - نخاعی
ziconotide	prialt®	دردهای مزمن و حاد

**جدول ۱ - داروهای پپتیدی درمانی و تشخیصی موجود در بازار دارویی آمریکا، ژاپن و اروپا (ادامه).**

نام دارو	نام تجاری	موارد تجویز
<b>GHRH and analogue</b>		
sermorelin acetate	geref <sup>®</sup> , groliberin <sup>®</sup>	نقص هورمون رشد، تشخیص وضعیت هیپوفیز
somatorelin acetate	ghrh ferring <sup>®</sup> , stimu-gh <sup>®</sup>	تشخیص عملکرد سوماتوتروپیک قسمت خلفی هیپوفیز در موارد مشکوک نقص هورمون رشد
<b>GnRH and analogues (agonists)</b>		
buserelin acetate	bigonist <sup>®</sup> , suprefact <sup>®</sup>	سرطان پروستات پیشرفته
gonadorelin acetate	factrel <sup>®</sup> , kryptocur <sup>®</sup>	محرك ترشح گنادوتروپین در اختلال‌های بارداری، تشخیص ظرفیت عملکردی و پاسخ گنادوتروپ‌های هیپوفیز خلفی
goserelin acetate	zoladex <sup>®</sup>	سرطان پروستات پیشرفته، سرطان سینه
histrelin acetate	supprelin <sup>®</sup>	سرطان پروستات پیشرفته
leuprolide acetate	enantone <sup>®</sup> , lucrin depot <sup>®</sup>	سرطان پروستات پیشرفته، سرطان سینه
nafarelin acetate	synarel <sup>®</sup> , synrelina <sup>®</sup>	اندومتريوز، فیروبيد رحمی، محرك تخمدان‌ها در بارورسازی‌های برون‌تنی
triptorelin pamoate	decapeptyl <sup>®</sup> , diphereline <sup>®</sup>	سرطان پروستات پیشرفته، اندومتريوز، فیروبيد رحمی، محرك تخمدان‌ها در بارورسازی‌های برون‌تنی
<b>GnRH antagonists</b>		
abare;ox acetate	plenaxis <sup>®</sup>	سرطان پروستات پیشرفته
cetrorelix acetate	cetrotide <sup>®</sup>	جلوگیری از افزایش نابالغ LH در بیماران تحت تحریک کنترل شده تخمدان
degarelix acetate	degarelix acetate <sup>®</sup> , firmagon <sup>®</sup>	سرطان پروستات پیشرفته
ganirelix acetate	antagon <sup>®</sup>	جلوگیری از افزایش زودرس LH در بیماران تحت تحریک کنترل شده تخمدان
<b>Oxytocin, antagonist and analogue</b>		
atosiban acetate	antocin <sup>®</sup> , tractocile <sup>®</sup>	تاخیر انداختن تولد در موارد احتمال تولد زودرس
carbetocin acetate	duratocin <sup>®</sup> , lonactene <sup>®</sup>	جلوگیری از آتونی رحم، کنترل خونریزی‌های پس زایمانی
oxytocin	oxytocin <sup>®</sup> , pitocin <sup>®</sup>	شروع یا ازدیاد انقباض‌های رحمی و کنترل خونریزی‌های پس زایمانی
<b>Secretin</b>		
secretin (human)	chirhostim <sup>®</sup>	تشخیص اختلال‌های ترشحي پانکراس گاسترینوما، سندروم زولینجر - الیسون

جدول ۱ - داروهای پپتیدی درمانی و تشخیصی موجود در بازار دارویی آمریکا، ژاپن و اروپا (ادامه).

نام دارو	نام تجاری	موارد تجویز
secretin (porcine)	secreflo®	تشخیص اختلال‌های ترش‌حی پانکراس، گاسترینوما، سندروم زولینجر - الیسون
<b>Somatostatin (GHIH or SRIF) and analogues (agonists)</b>		
depreotide	neotect®, neospect®	تشخیص تومورهای ریوی
edotreotide	onalta®	سرطان‌های معده، روده، پانکراس، اعصاب گوارشی (فاز بالینی ۲)
lanreotide acetate	somatuline autogel®	آکرومگالی، سندروم کارسینوئید
octreotide acetate	octreotide®	آکرومگالی، سندروم کارسینوئید
pentetreotide	octeoscan®	تشخیص تومورهای نرواندوکراین
somatostatin acetate	stillamin®	خونریزی حاد واریسال
<b>Vasopressin analogues</b>		
argipressin	pitressin®	دیابت بی‌مزه مرکزی
desmopressin acetate	ddavp®, minirin®	دیابت بی‌مزه مرکزی، متوقف‌کننده خونریزی در بیماران هموفیلی A، شب ادراری
lypressin	diapid®	دیابت بی‌مزه مرکزی، سندروم کوشینگ
phenylpressin	felypressin®	ورم مخاط دهان، فارنژیت
<b>Miscellaneous</b>		
adh-1c	dxherin®	ملانوما (فاز بالینی ۲)
bortezomib	velcade®	مولتیپل میلوما، منتل سل لینفوما
glatiramer acetate	copaxone®, copolymer 1®	کاهش موارد عود در بیماران MS
glutathion	agifutol®, glutathiol®, tathion®	نارسایی کبدی، بهبود زخم، التهاب دستگاه تنفسی
ogluflanide disodium	thymogena®	بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی (فاز بالینی ۲)
pentagastrin	pentagastrin injection bp®	تشخیص ترشح معده‌ای
protirelin	thypinone®, thyrel trh®, stimu tsh®	ارزیابی تشخیصی عملکرد تیروئیدی
sinapultide	surfaxin	جلوگیری از سندروم زجر تنفسی در نوزادان زودرس
spaglumag magnesium	Rhinaaxia®, naaxia®	رینیت آلرژیک و کونژنکتیویت
thymalfasin	zadaxin®	هپاتیت B مزمن، هپاتیت C مزمن
thymopentin	mepentil®, sintomodulina®	نقص ایمنی اولیه و ثانویه، خودایمنی، عفونت‌ها سرطان
vasoactive intestinal peptide	aviptadil®	آسیب‌های حاد ریوی و سارکوییدوز (فاز بالینی ۲)

ضدمیکروبی سبب اتصال پپتید به ساختار غشا شده و بر سلول‌های پستانداران که غشایی خنثی از نظر بار دارند، بی‌تاثیر می‌باشند. وجه هیدروفوب ساختار پپتیدها نیز، با مکانیسم‌هایی نامشخص، سبب برهم خوردن ساختار غشای باکتری‌ها می‌گردد.

□ **بیماری آلزایمر و بیماری‌های ناشی از پریون‌ها**  
پپتیدها در بعضی موارد، از محصولات جانبی تولید شده در فرآیند بیماری یا عامل ایجادکننده آن می‌باشند. عامل چندین مورد از بیماری‌های عصبی تغییرات کانفورماسیون یا به عبارتی ساختار فضایی پروتئین‌ها است. به‌عنوان مثال، عامل بیماری آلزایمر و بیماری کروتزفلد - جاکوب به ترتیب پروتئین‌های بتا - آمیلوئید و پریون می‌باشند. در این موارد، ساختار پروتئین‌ها که عمدتاً از نوع مارپیچ آلفا بوده، در روند بیماری به صفحات بتا تبدیل می‌گردد. مطالعات جاری، پپتیدهایی مانند iAβ5p را معرفی کرده‌اند که با عبور از سدخونی - مغزی وارد سیستم اعصاب گشته و از ایجاد صفحات بتا در پروتئین بتا - آمیلوئید جلوگیری می‌نماید. راهکار مشابه دیگری نیز در رابطه با پریون‌ها به کار گرفته شده است. پپتید iPrP13 از جمله عوامل درمانی تحت مطالعه‌ای است که می‌تواند با اصلاح ساختار پروتئین‌ها، آن‌ها را به پروتئین‌ها حساس نماید.

نقش دیگر پپتیدها در درمان سرطان، هدفمندی داروهای مورد استفاده می‌باشد. به‌عنوان مثال در پروسه رگزایی در گسترش سرطان، عروق ایجاد شده دارای شاخص‌های مولکولی هستند که عروق طبیعی دیگر فاقد آن می‌باشند و بدین جهت این عروق را می‌توان با پپتیدهای اختصاصی شاخص‌های ذکر شده، هدفگیری نمود. همچنین پپتیدهای ذکر شده، قادر هستند با هدف قرار دادن پروتئین‌های موثر در رگزایی، از جمله اینتگرین‌ها سلول‌های سرطانی را مهار نمایند.

#### □ **ضدمیکروب‌ها**

مطالعات متعدد حاکی از این واقعیت است که پپتیدها می‌توانند به‌عنوان عوامل درمانی ضدمیکروبی موثر واقع گردند. پپتیدهایی مانند دیفنسین<sup>۴</sup> و کاتلیسیدین<sup>۵</sup> از جمله پپتیدهای ضدمیکروبی هستند که در ارگانیزم‌های پیشرفته حضور دارند. اگرچه از نظر مطالعات ساختاری الگوی ساختاری محافظت شده‌ای بین پپتیدهای ضدمیکروبی مشخص نگردیده اما بیشتر آن‌ها پپتیدهایی کوتاه، دارای بار مثبت و دارای قابلیت ایجاد ساختارهای آمفی‌پاتیک در حلال‌های غیرقطبی می‌باشند. با توجه به این که بار خالص غشای باکتری‌ها منفی است، بار مثبت پپتیدهای

توجه: منابع این مطلب در انتهای بخش دوم آن و در شماره بعدی رازی درج خواهد شد.