

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ПЕПТИДНОЙ ТЕРАПИИ

Н.Ц. Архинчеева

аспирант, кафедра фармакологии, клинической фармакологии с курсом биохимии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (г. Улан-Удэ, Россия)
E-mail: norjima01@mail.ru

И.М. Бальхаев

д.м.н., доцент, Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» (г. Улан-Удэ, Россия)
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru

Применение первых пептидных препаратов связано с открытием в первой половине XX века инсулина и адренокортикотропного гормона, полученных путем экстрагирования из цельной ткани поджелудочной железы и гипофиза животных. Со временем пептидная терапия, развиваясь с другими научными открытиями, обратила свой взор за пределы традиционного внимания к эндогенным пептидам человека, чтобы выявить более широкий спектр действия пептидных средств, идентифицированных из других природных источников или с помощью медицинской химии.

Представлен обзор литературы российской электронной библиотеки eLIBRARY и библиотеки PubMed Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США. В результате проведенного исследования, касающегося пептидной терапии заболеваний, изложено ее текущее состояние и перспективные направления исследований в этой области.

Ключевые слова: пептиды, перспективы использования, пептидная терапия, эпигенетическая регуляция.

Для цитирования: Архинчеева Н.Ц., Бальхаев И.М. Современное состояние и перспективные направления развития пептидной терапии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(2):3–6. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-02-01>

Пептиды являются универсальными биорегуляторами многих физиологических процессов в организме человека, что позволяет использовать их в терапевтических и профилактических целях.

Благодаря научным достижениям, пептидная терапия заболеваний развивается с изменениями в парадигмах разработки лекарств и лечения больных. Ее успехи связаны с применением нативных гормонов, в частности с инсулинотерапией. В середине XX века, с определением аминокислотной последовательности гормонов, начался химический синтез окситоцина и вазопрессина. Затем были молекулярно охарактеризованы и идентифицированы рецепторы многих важных эндогенных пептидных гормонов, с помощью модификации разработаны пептидные лиганды – синтетические аналоги нативных эндогенных гормонов с улучшенными фармакокинетическими свойствами, такими как растворимость, селективность и более длительный период полувыведения. Таким образом, в 1988 г. создан октреотид – циклический октапептидный аналог соматостатина.

В начале XXI века, благодаря технологиям направленного дизайна новых лекарственных средств, например, путем высокопроизводственно-

го скрининга синтетической библиотеки, были разработаны гетерологичные пептиды с более широким диапазоном мишеней-рецепторов, а не только с рецепторами эндогенных пептидных гормонов. Таким препаратом является ромиплостим для лечения хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, который был обнаружен с помощью фагового дисплея 22, и антагониста рецептора CXCR4 LY-2510924, обнаруженного с помощью скрининга «средней пропускной способности» [1].

За последние три года 16 из 195 новых лекарств, одобренных FDA, были пептидами [2]. По состоянию на 2020 г. более 70 терапевтических пептидных препаратов были одобрены в качестве новых химических препаратов в Соединенных Штатах Америки, странах Европы и Японии. В течение того же периода времени более 160 терапевтических пептидных средств зарегистрировано в активных клинических испытаниях и более 200 – на стадии доклинических исследований [3].

Таким образом, к пептидам обращен повышенный интерес как к терапевтическим и профилактическим средствам, рынок пептидных препаратов значительно возрос, и продолжается их дальнейшая научная разработка.

Цель работы – представить текущее состояние развития пептидной терапии и перспективные направления исследований в этой области.

Проанализированы статьи, базирующиеся на данных литературы в российской научной электронной библиотеке eLIBRARY и в библиотеке PubMed Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США до декабря 2020 г.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Пептиды представляют собой уникальный класс фармацевтических соединений коротких полимеров, обычно имеющих длину менее 50 аминокислот и молекулярную массу менее 5000 Да, молекулярно сбалансированных между традиционными малыми молекулами и белками, но биохимически и терапевтически отличающихся от них обоих [4, 5]. Являясь внутренними сигнальными молекулами для многих физиологических функций, пептиды предоставляют возможность для терапевтического вмешательства, которое точно имитирует естественные пути [1]. Важными свойствами пептидных лекарств является их гораздо более высокая селективность и эффективность, целенаправленное специфическое связывающее сродство к терапевтическим мишеням, хорошая безопасность и переносимость [6, 7].

Основной молекулярной мишенью большинства пептидных препаратов являются клеточные рецепторы пептидных гормонов, такие как G-белок-связанные рецепторы, ионные каналы, рецепторы натрийуретических пептидов и цитокинов с эндогенными белковыми лигандами. Доля лекарств, нацеленных на G-белок-связанные рецепторы, – примерно 40%, в то время как небольшое количество препаратов направлено на внутриклеточные мишени с помощью стратегий проникновения в клетки. Также разрабатываются антибиотики и рассматриваются другие внеклеточные мишени (например, структурные белки, молекулы адгезии и секретируемые ферменты) [8, 9].

Персонализированная медицина связана с идентификацией генетического материала индивидуума, и пептиды обладают здесь большим потенциалом, поскольку являются компонентами очень важных белков, которые дифференцированно экспрессируются у разных пациентов и приводят к различным реакциям на лекарства. Пептиды также очень легко поддаются сайт-специфической модификации, которая может быть использована

для адаптации терапии к индивидуальным пациентам [5]. Так, текущие клинические испытания пептидных неоантигенных вакцин против рака, в том числе в сочетании с моноклональными антителами, блокирующими контрольные точки, продемонстрировали мощную реакцию Т-клеток на эти неоантигены, сопровождающуюся противоопухолевыми эффектами у пациентов. Персонализированные неоантигенные вакцины на основе пептидов представляют собой потенциальный новый класс иммунотерапии рака [10].

В целом пептиды могли бы активно использоваться в медицине, но до сих пор применение химически синтезированных пептидов сильно ограничено их низкой системной стабильностью, высоким клиренсом, плохой проницаемостью мембран, незначительной активностью при пероральном введении [11].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПЕПТИДНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время разработаны несколько стратегий для облегчения пероральной доставки пептидов, часто в комбинации, включающей усилители абсорбции, ингибиторы ферментов, носители наночастиц, интестинальные патчи и устройства для доставки микроигл. Очевидным успехом разработки пероральных пептидов является семаглутид в форме таблетки, содержащей усилитель проницаемости салькапрозат натрия.

Эффективность и безопасность перорального семаглутида в лечении сахарного диабета 2-го типа были изучены в программе клинических исследований The Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER) в рамках восьми испытаний III фазы. У пациентов, рандомизированных на семаглутид, показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин также были ниже при применении семаглутида, и как снижение HbA1c (–1,0% против –0,3%), так и потеря массы тела (–4,2 кг против 0,8 кг) были выше при применении семаглутида, чем при применении плацебо. В сентябре 2019 г. FDA стало первым из надзорных органов, одобивших пероральный семаглутид для улучшения контроля уровня сахара в крови у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [12].

Современный взгляд на перспективы пептидной науки расширился за пределы традиционного представления только как эффекторов эндогенных гормонов, влияющих на один вид рецепторов. Инновационной тенденцией в разработках пептидных

препаратов являются многофункциональные пептиды, проявляющие более чем одну фармакологическую активность, такие как двойной или тройной агонизм. Данное свойство дает более индивидуализированный и персонализированный подход к лечению дифференцированных групп пациентов. В частности, наиболее клинически продвинутыми многофункциональными пептидами являются двойные агонисты: glucagon-like peptide-1 (GLP-1) – glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) и GLP-1 – glucagon (GCG), которые в настоящее время исследуются у пациентов с избыточным весом и диабетом. Иным примером являются двойные агонисты GLP-1 – cholecystokinin B (ССКВ), где ожидается, что добавление агонизма ССКВ к действию GLP-1 усилит функцию β -клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, может помочь минимизировать или предотвратить прогрессирование заболевания при сахарном диабете 2-го типа [13].

Другим актуальным направлением рассматривается способность малых пептидов с небольшой аминокислотной последовательностью проникать через клеточные мембраны. «Проникающие в клетки пептиды» (Cell penetration peptide CPP) могут транспортировать различные биоактивные молекулы внутрь клеток, включая нуклеиновые кислоты, крупные белки и другие химические соединения. За минувшие годы имеются экспериментальные достижения в потенциальном использовании CPP в терапии рака, в особенности к CPP-опосредованной доставке противоопухолевых белков [14].

Также имеются отечественные опытные данные о том, что FITC-меченые ди-, три- и тетрапептиды способны проникать при инкубации 12 ч не только в клетку, но и в ядро с ядрышком клеток HeLa, так как в образцах культур клеток под воздействием пептидов была обнаружена флуоресценция в цитоплазме, ядре и ядрышке в виде многочисленных мелких гранул, тогда как в контрольных образцах флуоресценция не наблюдалась. Полученные результаты позволяют рассмотреть возможность непосредственного взаимодействия коротких регуляторных пептидов с ДНК и их участие в механизмах эпигенетической регуляции экспрессии генов [15].

Пептиды исследуются по всему терапевтическому профилю заболеваний, что отражает большой терапевтический потенциал по широкому спектру показаний. Впрочем, исходя из числа средств, вступивших в различные испытания, наибольшее внимание в разработке пептидных

препаратов в фармацевтической промышленности фокусируется в терапии обмена веществ, онкологии и сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Помимо применения пептидов в качестве лекарственных средств рассматривается их использование в качестве биомаркеров с диагностической целью и в виде вакцин [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изначально пептиды как вещества, выделенные из желез животных, заняли уникальную терапевтическую нишу и будут оставаться важным элементом клинической фармакологии.

Ключевым предиктором использования пептидных препаратов представляется их мощный и специфический, одновременно безопасный, механизм действия. Пептидная терапия идет в ногу с научными инновациями, расширяя область применения новых показаний и морфологических мишеней, используя новые химические стратегии для расширения молекулярного разнообразия и создания улучшенных фармацевтических свойств. Персонализированная медицина, являясь эволюционным подходом, включает выбор таргетной терапии, снижение числа нежелательных реакций, обнаружение дополнительных и альтернативных показаний к назначению, как существующих лекарственных средств, так и веществ-кандидатов и др. [18]. Следовательно, пептиды – перспективный инструмент в развитии этой области. Пероральная доставка пептидов остается привлекательной, но сложной задачей из-за уникальных структурных недостатков пептидов. Поэтому по-прежнему существует острая потребность в новых технологиях в улучшении пероральной биодоступности.

Предполагаем, что предстоящее открытие новых пептидных лекарств сопряжено с интеллектуальным целенаправленным дизайном многофункциональных молекулярных лекарств с улучшенной эффективностью, фармакокинетическими свойствами и целевой доставкой. А также с обнаружением биоактивных пептидов с уникальными структурными особенностями с помощью метаболомного, протеомного и геномного скрининга токсинов и других источников природных продуктов. Совершенствование знаний об эпигенетической регуляции и дальнейшее исследование коротких пептидов для целенаправленного действия на определенные гены еще больше повысит потенциал применения пептидной терапии в тех областях, где другие классы лекарственных средств оказались неэффективными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018; 26(10): 2700–2701.
2. Davenport A.P., Scully C.C.G., de Graaf C., Brown A.J. H., Maguire J.J. Advances in therapeutic peptides targeting G protein-coupled receptors. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020; 19: 389–391.
3. Zhang Y., Zhang H., Ghosh D., Williams III R.O. Just How Prevalent are Peptide Therapeutic Products? A Critical Review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020; 587: 119491.
4. Sato A.K., Viswanathan M., Kent R.B. et al. Therapeutic peptides: technological advances driving peptides into development. *Current Opinion in Biotechnology*. 2006; 17(6): 638.
5. Craik D. J., Fairlie D. P., Liras S., Price D. The Future of Peptide-based Drugs. *Chemical Biology & Drug Design*. 2012; 81(1): 137–139.
6. Ghosh D., Peng X., Leal J., Mohanty R. Peptides as drug delivery vehicles across biological barriers. *Journal of pharmaceutical investigation*. 2018; 48: 89–111.
7. Góngora-Benítez M., Tulla-Puche J., Albericio F. Multifaceted Roles of Disulfide Bonds. Peptides as Therapeutics. *Chemical Reviews*. 2014; 114: 901–926.
8. Padhi A., Sengupta M., Sengupta S., Roehm K. H., Sonawane A. Antimicrobial peptides and proteins in mycobacterial therapy: Current status and future prospects. *Tuberculosis*. 2014; 94(4): 363–373.
9. Kaspar A.A., Reichert J.M. Future directions for peptide therapeutics development. *Drug Discovery Today*. 2013; 18(17): 807–817.
10. Aldous A. R., Dong J. Z. Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018; 26(10): 2842–2849.
11. Diao L., Meibohm B. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Correlations of Therapeutic Peptides. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013; 52(10): 856.
12. Drucker D.J. Advances in oral peptide therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19: 278.
13. Fosgerau K., Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*. 2015; 20(1): 122–128.
14. Habault J., Poyet J-L. Recent Advances in Cell Penetrating Peptide-Based Anticancer Therapies. *Molecules*. 2019; 24(5): 927.
15. Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов. *Успехи современной биологии*. 2013; 133(3): 310–316 (Havinson V.H., Solov'ev A.Ju., Tarnovskaja S.I., Lin'kova N.S. Mehanizm biologicheskoy aktivnosti korotkih peptidov: proniknovenie v kletku i jepigeneticheskaja reguljacija jekspressii genov. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2013; 133(3): 310–316).
16. Henninot A., Collins J.C., Nuss J.M. The Current State of Peptide Drug Discovery: Back to the Future? *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017; 61(4): 1382–1414.
17. Бабина С.А., Желтышева А.Ю., Шуклин Г.О. и др. Лекарственные средства на основе пептидов: применение, технологии получения. *Международный студенческий научный вестник*. 2019; 3–21 (Babina S.A., Zheltysheva A.Ju., Shuklin G.O. i dr. Lekarstvennye sredstva na osnove peptidov: primenenie, tehnologii poluchenija. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2019; 3–21).
18. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Толкачев Б.Е. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016; 57: 1–11 (Petrov V.I., Shishimorov I.N., Magnickaya O.V., Tolkachev B.E. Personalizirovannaya medicina: evolyuciya metodologii i problemu prakticheskogo vnedreniya. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2016; 57: 1–11).

Поступила 4 октября 2021 г.

PEPTIDE THERAPY IN CLINICAL PHARMACOLOGY: CURRENT STATE AND PROMISING DIRECTIONS OF DEVELOPMENT

© N.T. Arkhincheeva, I.M. Balkhaev, 2022

N.T. Arkhincheeva

Post-graduate Student, Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Medical Institute, Buryat State University (Ulan-Ude, Russia)
E-mail: norjima01@mail.ru

I.M. Balkhaev

Dr.Sc. (Med.), Associate Professor, Medical Institute, Buryat State University (Ulan-Ude, Russia)
E-mail: ill.balkhaev@mail.ru

Abstract: Insulin therapy initiated the use of peptides in incurable diseases at the beginning of the 20th century. Over time, peptide science has evolved in sync with other scientific discoveries and has finally expanded its view beyond the traditional focus on human endogenous peptides to reveal a broader range of peptide agents identified from other resources or through medicinal chemistry. The article is a literary review of publications in the Russian scientific electronic library eLIBRARY and in the PubMed library of the USA National Center for Biotechnology Information (NCBI). As a result of the analysis, the formulation of peptide therapy, the current state of the development of peptide therapy, the strengths and weaknesses of peptides as drugs, and emerging new opportunities in the design and development of peptide drugs are outlined.

Key words: peptide therapy, peptides, peptides penetrating into the cell, epigenetic regulation.

For citation: Arkhincheeva N.T., Balkhaev I.M. Peptide therapy in clinical pharmacology: current state and promising directions of development. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2022;25(2):3–6. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-02-01>