رادیوداروهای پپتیدی با هدف تشخیص و درمان بیماری ها

دکتر ثریا شاه حسینی

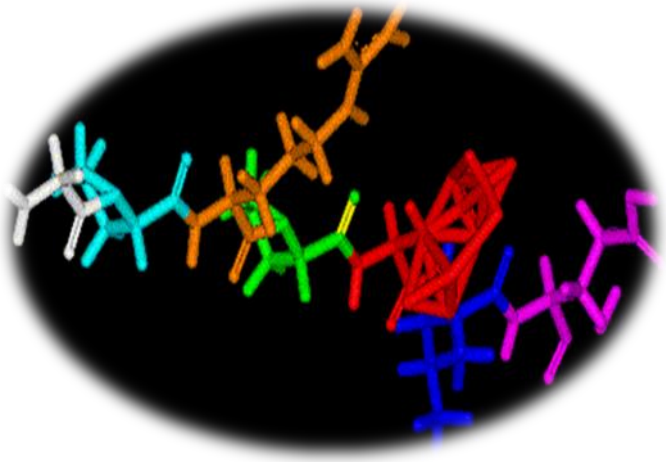
دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱۸ بهمن ماه ۱۳۹۸

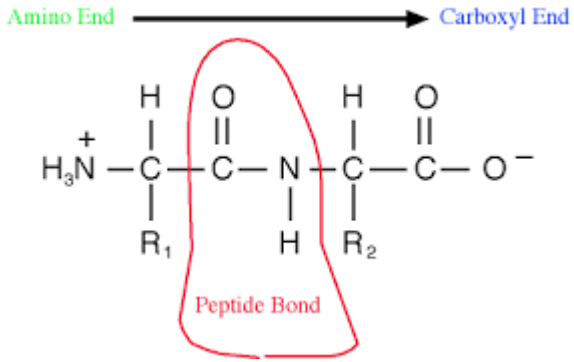
پپتید و رادیوپپتید

- رادیوداروهای پپتیدی یا پپتیدهای نشاندار با رادیوایزوتوپها
- کشف ژنوم انسان در چند دهه گذشته، علم بیولوژی مولکولی جدید
- پپتیدهای هوشمند targeting peptides هدایت عامل تشخیصی و درمانی
- تصویر برداری مولکولی و پزشکی هسته ای
- Peptides radiopharmaceuticals for specific diagnostic imaging and/or therapy

مزایا و معایب پپتیدها



- تمایل بالا و اختصاصی بودن برای اتصال به هدف (دز مصرفی کمتر)
- سنتز سریع و آسان با امکان دستکاری در توالی و ساختار
- وزن مولکولی کم و پاکسازی سریع از جریان خون
- سایز کوچک و نفوذ توموری مناسب
- عدم ایمونوژنیسیته و تحمل بهتر توسط بیمار
- سمیت پایین
- امکان نشاندارسازی با رادیوایزوتوپ های درمانی و تشخیصی به روش های متنوع



3

تاریخچه

- ۱۹۸۴ و ۱۹۸۹

^{111}In-DTPA-Octreotide

رادیوپپتید تشخیصی، درمانی، آگونیست، آنتاگونیست

رادیوپپتیدها اغلب در انکولوژی بکار می روند ولی در کاردیولوژی و نورولوژی هم بکار می روند.

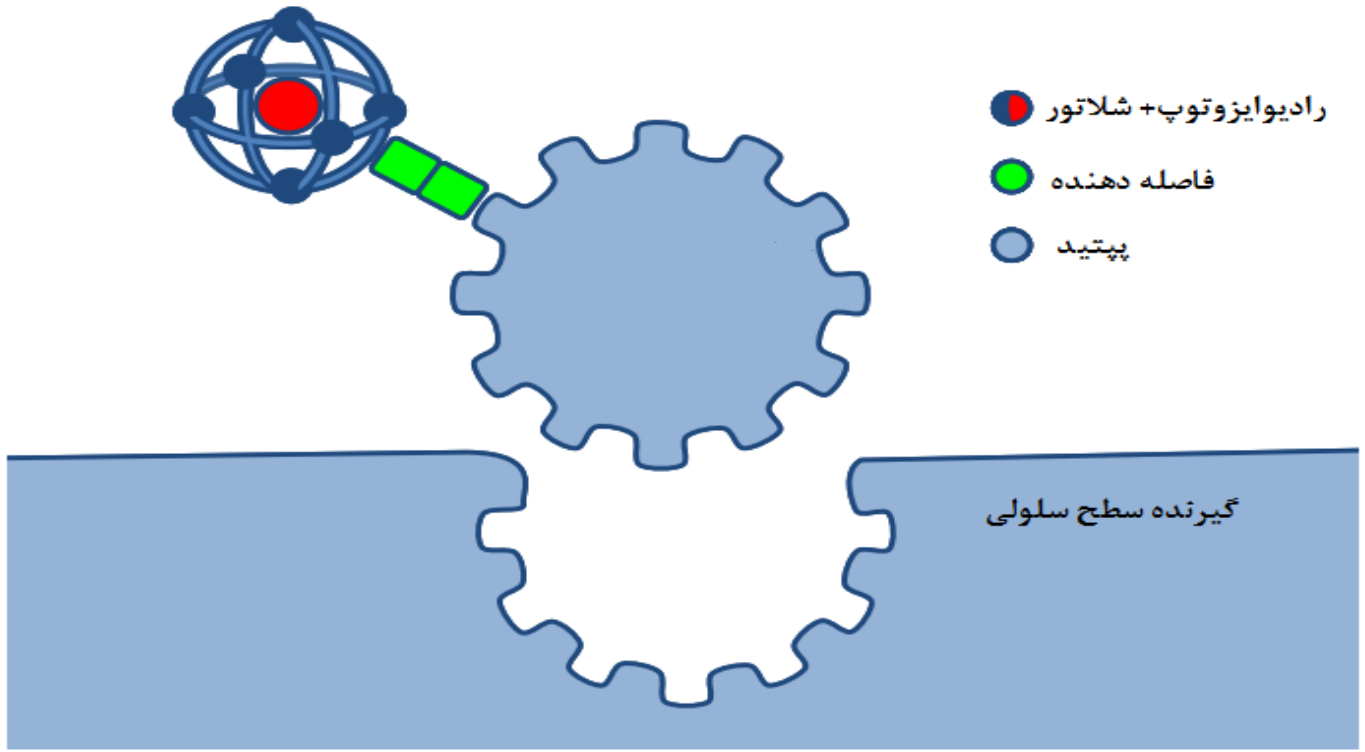
Peptide Receptor Radiation Therapy=PRRT

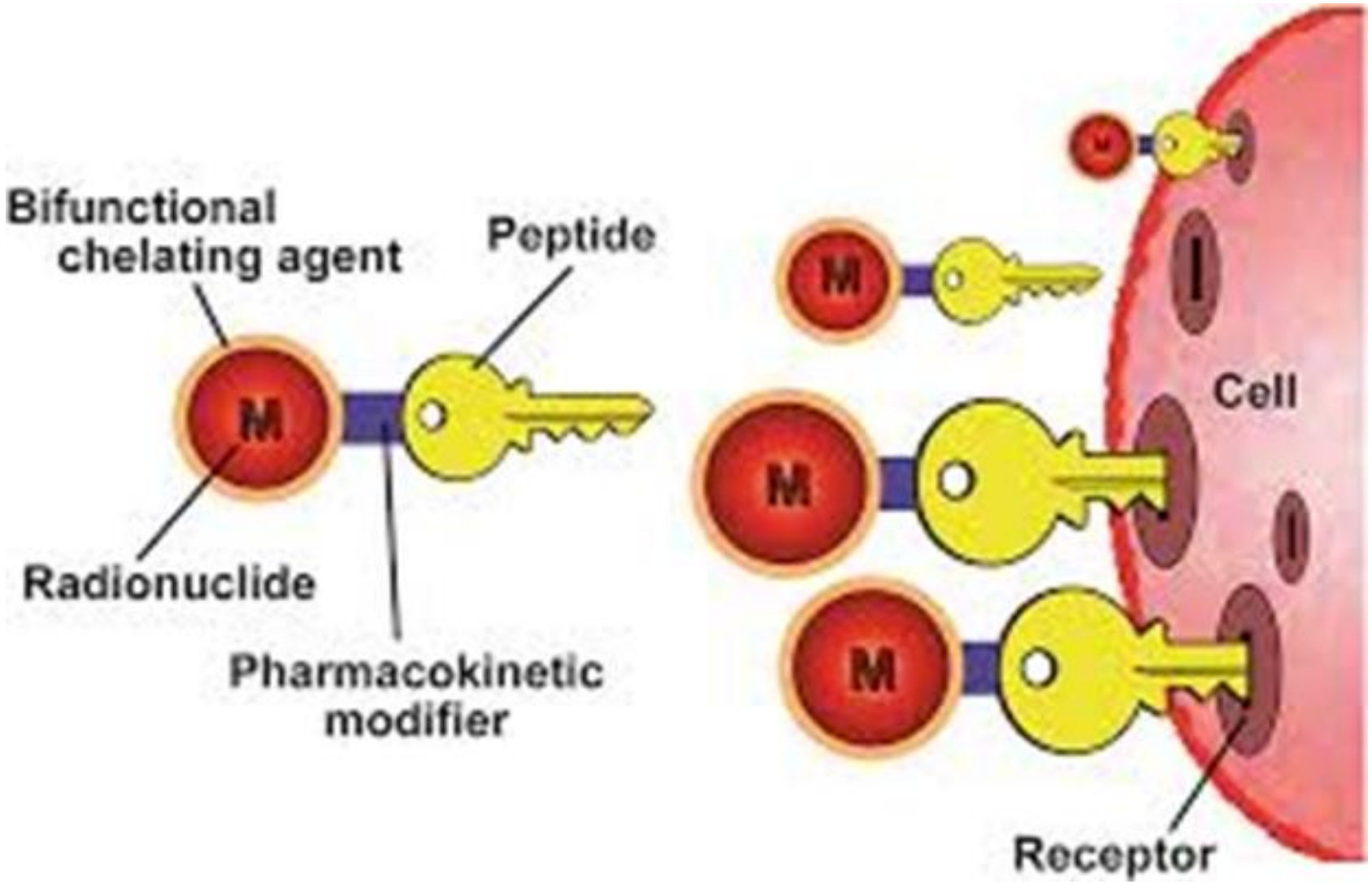
تشخیص، بررسی متاستازها، پاسخ به درمان، دزیمتری، stage

پپتیدهای کوچکتر از ۳۰ اسید آمینه با وزن مولکولی کمتر از ۳۵۰۰ دالتون: مورد استفاده در پزشکی هسته ای به عنوان حامل رادیوایزوتوپ درمانی یا تشخیصی

تعیین سکانس پپتید هوشمند

- سکانس پروتئین های طبیعی
  - سوماتوستاتین (SST)
  - فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)
- غربالگری کتابخانه پپتیدها (Phage display)

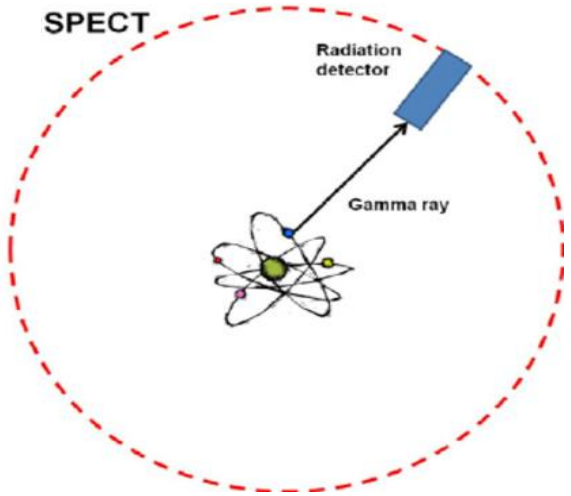

رادیوایزوتوپ+ شلاتور
فاصله دهنده
پپتید
گیرنده سطح سلولی


Bifunctional
chelating agent
Peptide
M
Radionuclide
Pharmacokinetic
modifier
M
M
M
Cell
Receptor

رادیوایزوتوپ های مورد استفاده در نشاندارسازی پپتیدها

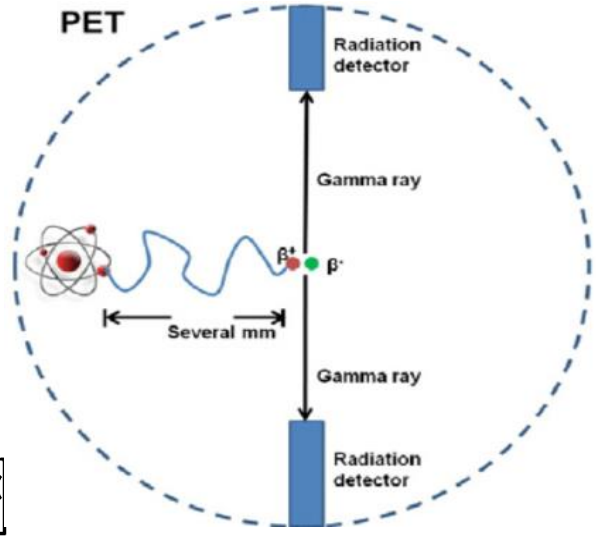
رادیوایزوتوپ	نیمه عمر (h)	روش و درصد نشر	انرژی γ (KeV)	کاربرد
تکنسیم-۹۹m (^{99m}Tc)	۶/۰۱	γ (۹۹/۹۹)	۱۴۰	تشخیصی (SPECT)
ایندیم-۱۱۱ (^{111}In)	۶۷/۳۹	EC (۱۰۰)	۱۷۱ ۲۴۵	تشخیصی (SPECT)
گالیوم-۶۷ (^{67}Ga)	۷۸/۲۸	EC (۱۰۰)	۹۳ ۱۸۵ ۳۰۰	تشخیصی (SPECT)
مس-۶۴ (^{64}Cu)	۱۲/۷۰	EC β^+(۶۱/۵) β^+ (۱۷/۶۰) β^- (۳۸/۵)	۵۱۱	تشخیصی (PET) درمانی (β^-)
فلوئور-۱۸ (^{18}F)	۱۰۹/۷۷	EC β^+(۱۰۰)	۵۱۱	تشخیصی (PET)
گالیوم-۶۸ (^{68}Ga)	۱/۱۳	EC β^+(۱۰۰) β^+ (۸۹/۱۴)	۵۱۱	تشخیصی (PET)
لوتشیوم-۱۷۷ (^{177}Lu)	۱۵۹/۳۶	β^- (۱۰۰)	۲۰۸	درمانی (β^-)
ایتریوم-۹۰ (^{90}Y)	۶۴/۰۰	β^- (۱۰۰)	-	درمانی (β^-)
اکتینیوم-۲۲۵ (^{225}Ac)	۲۴۰/۰	α (۱۰۰)	-	درمانی (α)

روش های تصویربرداری هسته ای (سینتیگرافی)



- اسپکت (single-photon emission computerized tomography = SPECT)

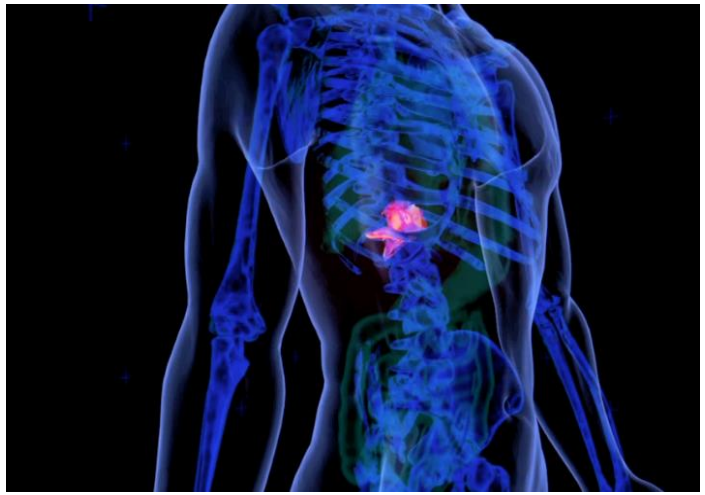
از رادیوایزوتوپهای نشر دهنده فوتون گاما منفرد با انرژی مشخص و قابل ردیابی برای آشکارساز برای تصویربرداری اسپکت استفاده می شود. در این روش دوربین گاما در اطراف بیمار برای ردیابی فوتون ها در سه بعد می چرخد.



- پت (Positron-emission tomography = PET)

پرتو β^+ پس از گسیل، الکترونهای محیط اطراف را جذب کرده و نهایتا دو پرتو گاما در جهت مخالف هم با زاویه 180° ساطع می کند که توسط دوربین های گاما مدور به طور همزمان ثبت می شود.

مزایای روش های تصویربرداری هسته ای:



- حساسیت و صحت پیشگویی بسیار بالا
- امکان بررسی عملکرد ارگانها
- ارائه اطلاعات فیزیولوژیک در سطح تک سلول
- امکان انجام بررسی های کمی بر روی تصاویر پت
- عدم محدودیت تصویربرداری در عمق (در تصویربرداری پت)

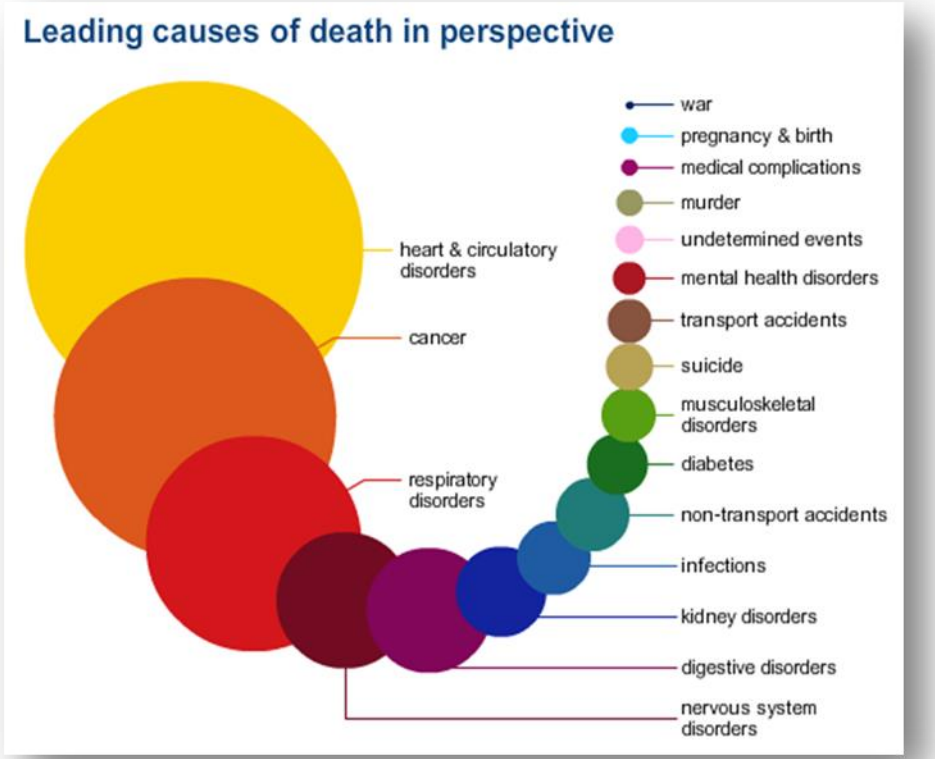
کاربرد رادیوپپتیدها

- رادیوپپتیدها بر اساس نوع رادیوایزوتوپ به منظور تشخیص یا درمان یا به عنوان عامل ترانوستیک (تشخیصی و درمانی) در زمینه های زیر کاربرد دارند:

✓ انکولوژی

✓ کاردیولوژی (بیماری های ایسکمیک و ...)

✓نورولوژی (بیماری آلزایمر و ...)

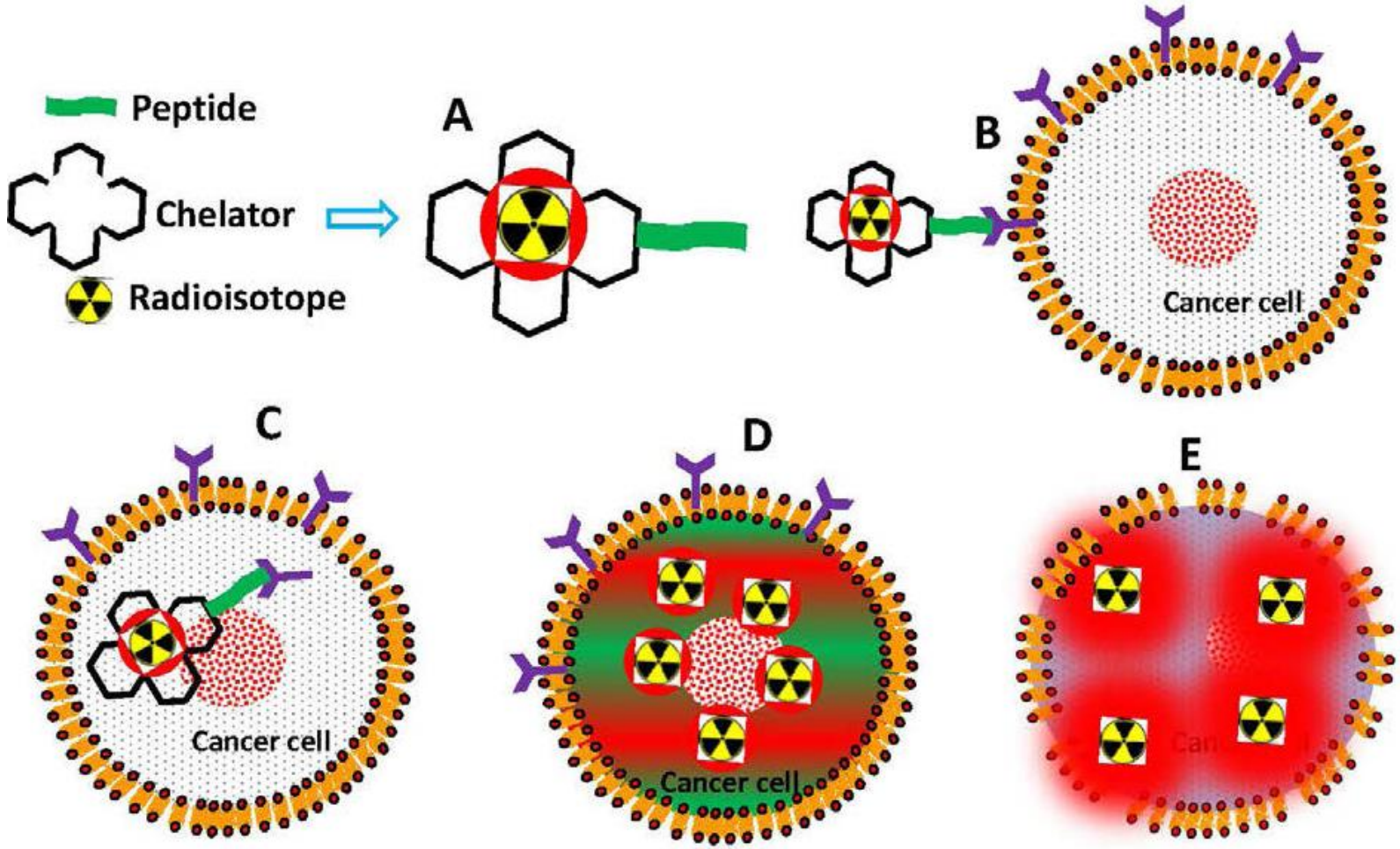


رادیوپپتیدهای مورد استفاده در انکولوژی

Peptide receptors, disease indications and peptide probe in clinical use.

Peptide	Receptor	Tumor Type	Peptide probe
Somatostatin	sst2	Gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumors	DTPA-octreotide/ DOTA-TOC/DOTA-TATE
Bombesin	GRPR	Breast, prostate and gastro-intestinal stromal cancer	AMBA/CB-TE2A-AR-06 BZH3
RGD	$\alpha_v\beta_3$	Melanomas	[^{18}F]Galacto-RGD
CCK/gastrin	CCK2R	Medullary thyroid carcinomas	[^{99m}Tc]-demogastrin 2
GLP-1/ exendin	GLP-1R	Insulinomas	[Lys^{40}(Ahx-DOTA)-NH_2]-Exendin-4
α-MSH	MC1R	Melanomas	DOTA-Nle-$CycMSH_{hex}$ DOTA-Re-CCMSH(Arg^{11})
VIP	VIPR	Colorectal cancer	TP3654
substance P	NK-1R	Glioblastoma	DOTAGA-substance P

رادیوپپتیدهای مورد استفاده در انکولوژی

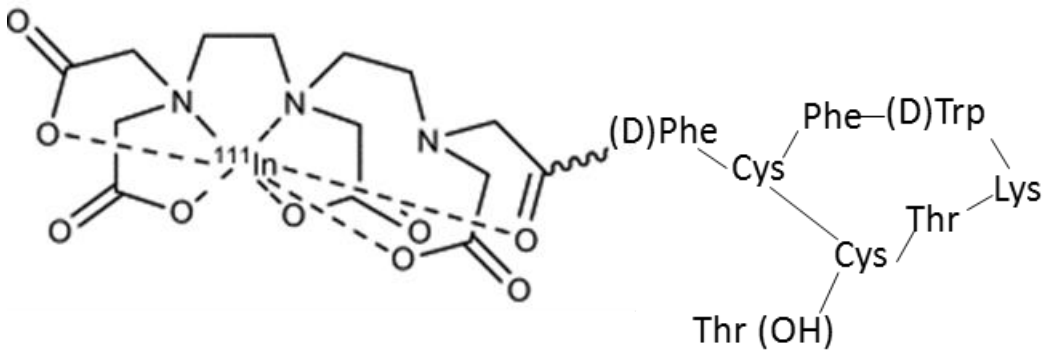


طراحی رادیوپپتیدهای هوشمند

- طراحی بر اساس سکانس پروتئین های طبیعی
  - مشتقات سوماتوستاتین مثل اکترئوتاید (SSTR2, SSTR5)
  - پپتیدهای مشتق از پپتید رها کننده گاسترین (GRP) مثل بمبزین (Bombesin)
  - پپتیدهای مشتق از هورمون تحریک کننده آلفا-ملانوسیت
  - پپتیدهای مشتق از کوله سیستوکینین CCK
- طراحی بر اساس غربالگری
  - پپتیدهای هوشمند سیستم عروقی تومور (آنژیوژنزیز، لمف آنژیوژنزیز) آنالوگهای RGD

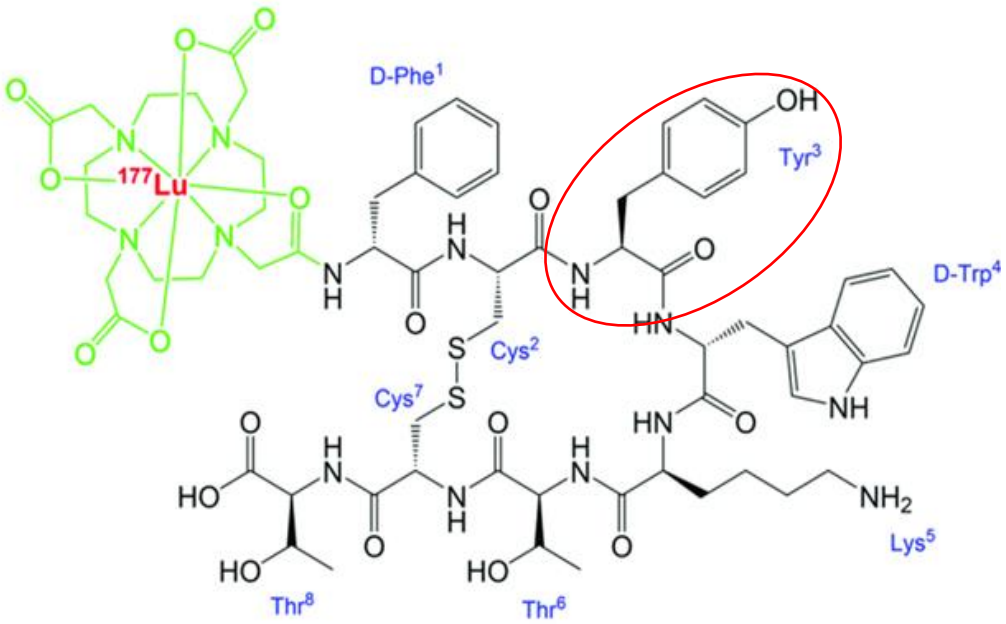
^{111}In-DTPA-pentetreotide (Octreoscan®)

- پپتید "اکتروتاید" آنالوگ سوماتواستاتین است که پپتیدی حلقوی دارای هشت اسید آمینه با حضور بخش الکلی در C-ترمینال می باشد.
- سوماتواستاتین پپتیدی حلقوی دارای ۱۴ اسید آمینه است که غالبا توسط هیپوتالاموس و دستگاه گوارش تولید شده و مهارکننده هورمون رشد، گلوکاگون و انسولین در بدن می‌باشد.
- مورد استفاده: تشخیص یا درمان تومورهای با منشاء نوروراندوکرین مانند: سرطان سینه، پروستات، پانکراس و ریه که دچار افزایش بیان گیرنده های SSTR می شوند.
- اولین رادیوپپتید تشخیصی مورد پذیرش FDA



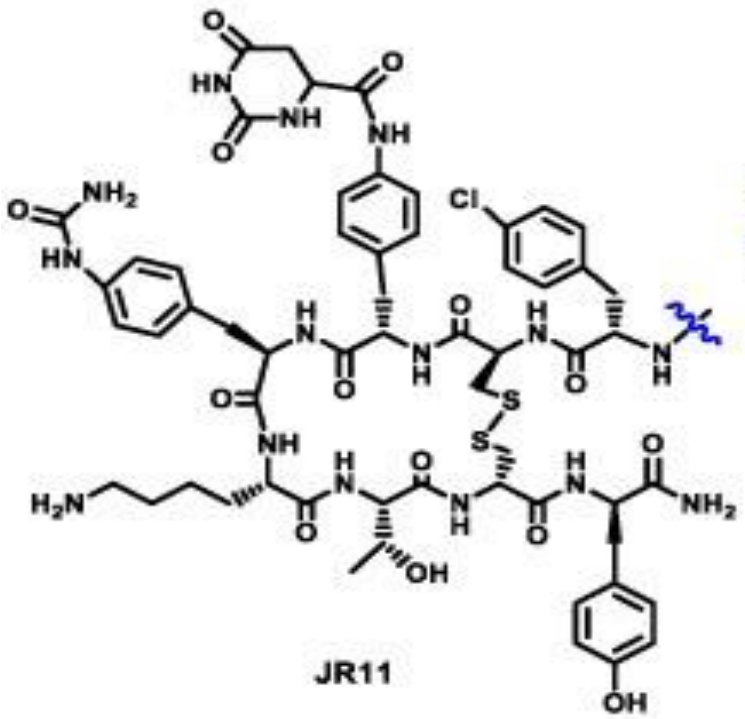
^{177}Lu-DOTATATE

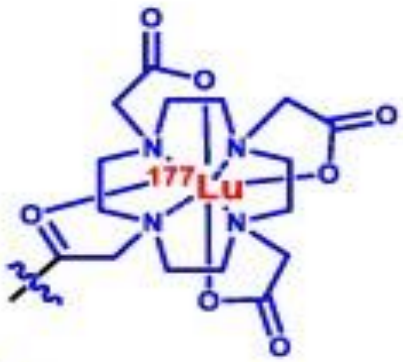
- آنالوگ سوماتواستاتین مشابه اکتروتاید (جابجایی فنیل آلانین^{3} به تیروزین^{3} در توالی اکتروتاید)
- درمان تومورهای نوروآندوکرین در دستگاه گوارش (مورد پذیرش FDA در سال ۲۰۱۸)
- ویژگی: تجمع اختصاصی تر در تومورهای نوروآندوکرین و تابش پرتو نگاترون (β^-) با برد ۲ میلی‌متر و نهایتا مرگ سلول‌های سرطانی

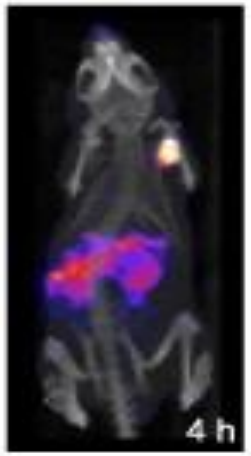


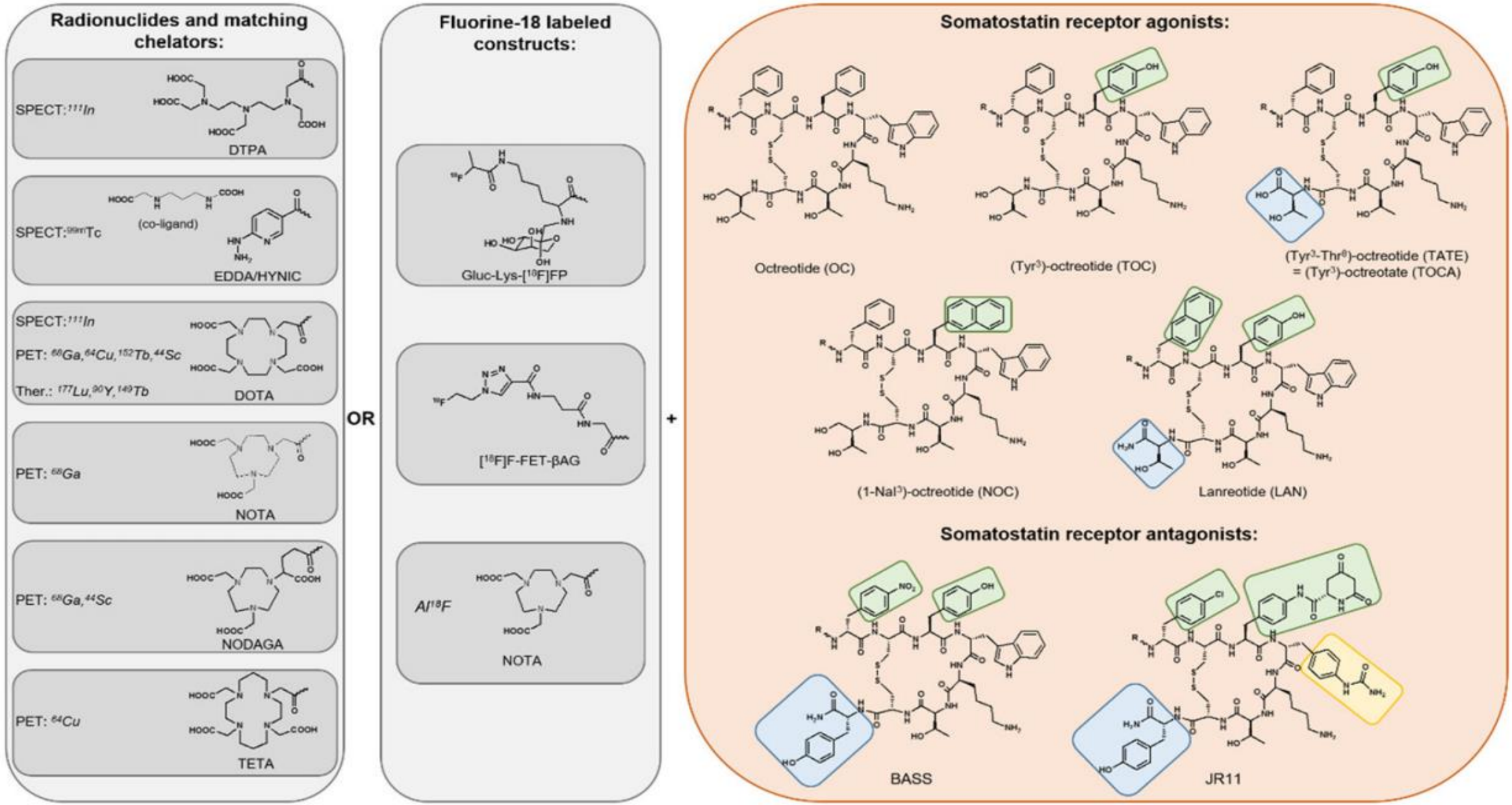
^{177}Lu-DOTA-JR11

- آنتاگونیست گیرنده SSR2



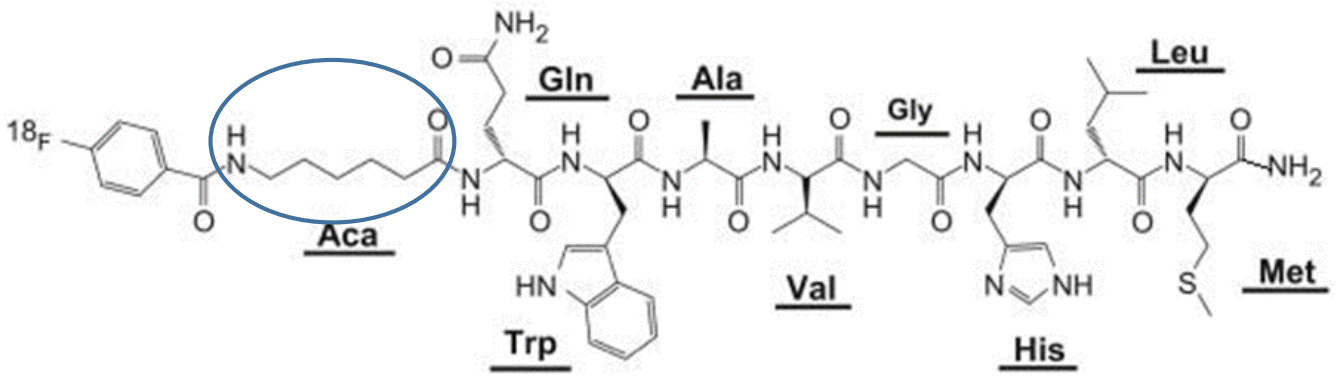





Radionuclides and matching chelators:
SPECT: 111In
DTPA
SPECT: 99mTc
(co-ligand)
EDDA/HYNIC
SPECT: 111In
PET: 68Ga, 64Cu, 152Tb, 44Sc
Ther.: 177Lu, 90Y, 149Tb
DOTA
PET: 68Ga
NOTA
PET: 68Ga, 44Sc
NODAGA
PET: 64Cu
TETA
OR
Fluorine-18 labeled constructs:
Gluc-Lys-[18F]FP
[18F]F-FET-βAG
Al18F
NOTA
+
Somatostatin receptor agonists:
Octreotide (OC)
(Tyr3)-octreotide (TOC)
(Tyr3-Thr8)-octreotide (TATE)
= (Tyr3)-octreotate (TOCA)
(1-Nal3)-octreotide (NOC)
Lanreotide (LAN)
Somatostatin receptor antagonists:
BASS
JR11

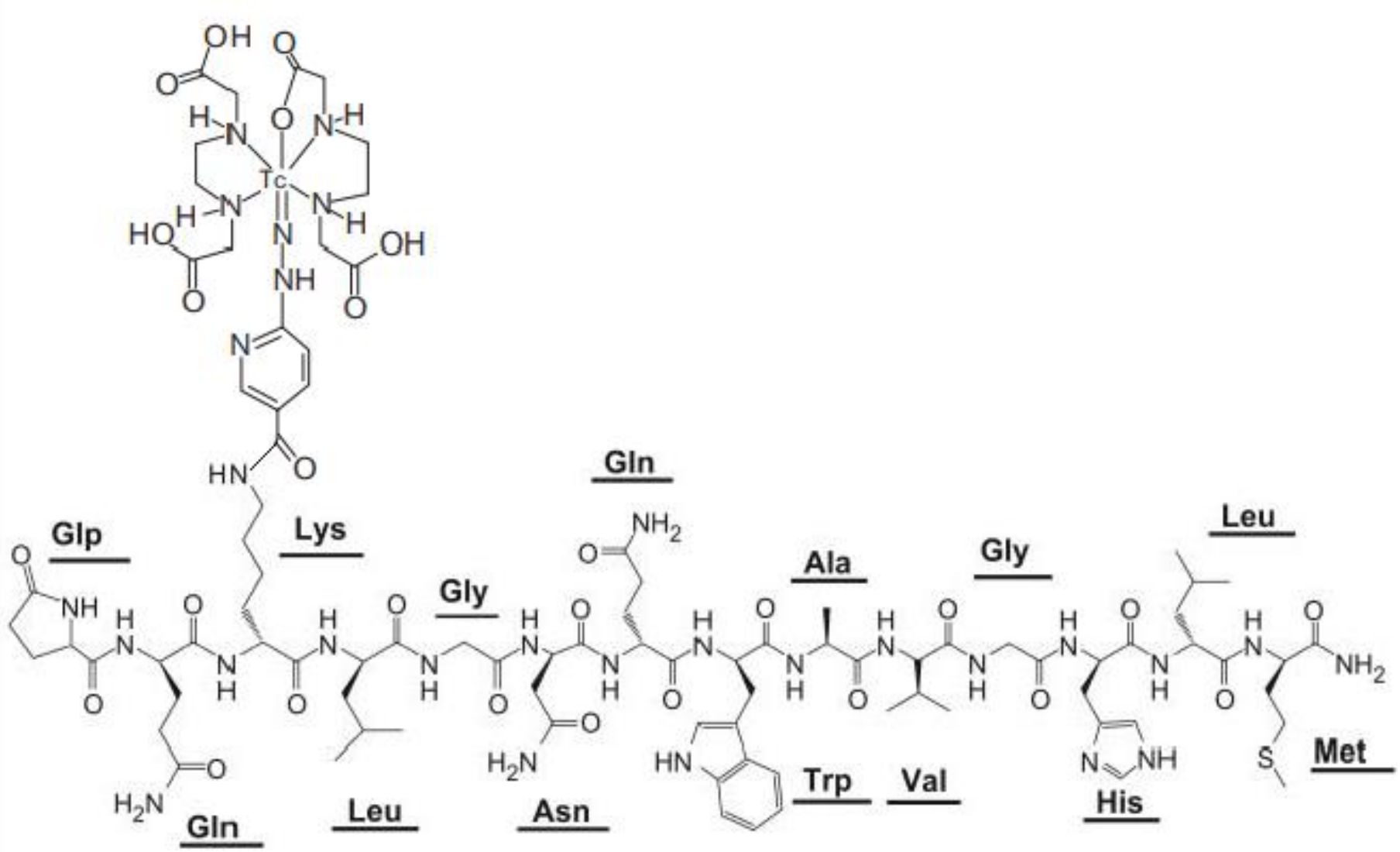
^{18}F-FB-Aca-BBN(7-14)

- توالی ۷-۱۴ از نوروپپتید بمبزین (هومولوگ پپتید رهاکننده گاسترین (GRP))
- مورد استفاده: تشخیص و درمان اغلب سلول‌های سرطانی به ویژه سرطان پروستات، سرطان پستان و سرطان سلول کوچک ریه که دچار افزایش بیان گیرنده های GRP هستند.
- گروه آمینوهگزانوئیک اسید (Aca) به عنوان لینکر وظیفه اتصال گروه پروستتیک ^{18}F–فلوئوروبنزوات را به فارماکوفور پپتیدی دارد.



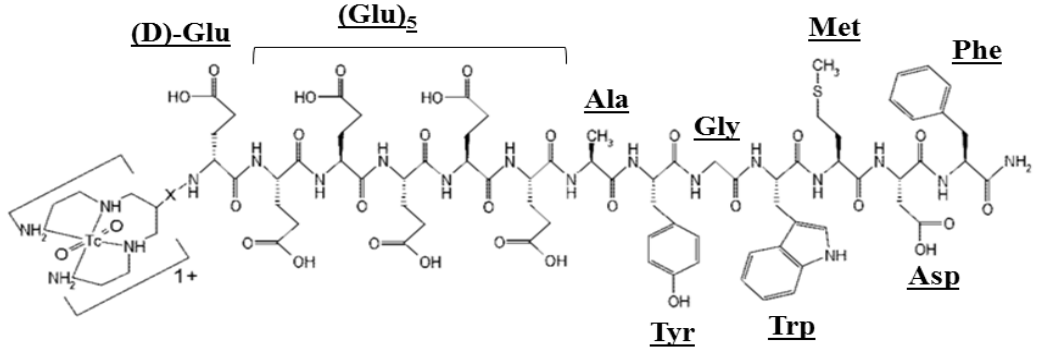
^{18}F-FB-Aca-BBN(7-14)

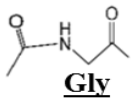
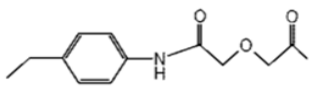
^{99m}Tc-BBN(7-14)



^{99m}Tc-Demogastrin ۲

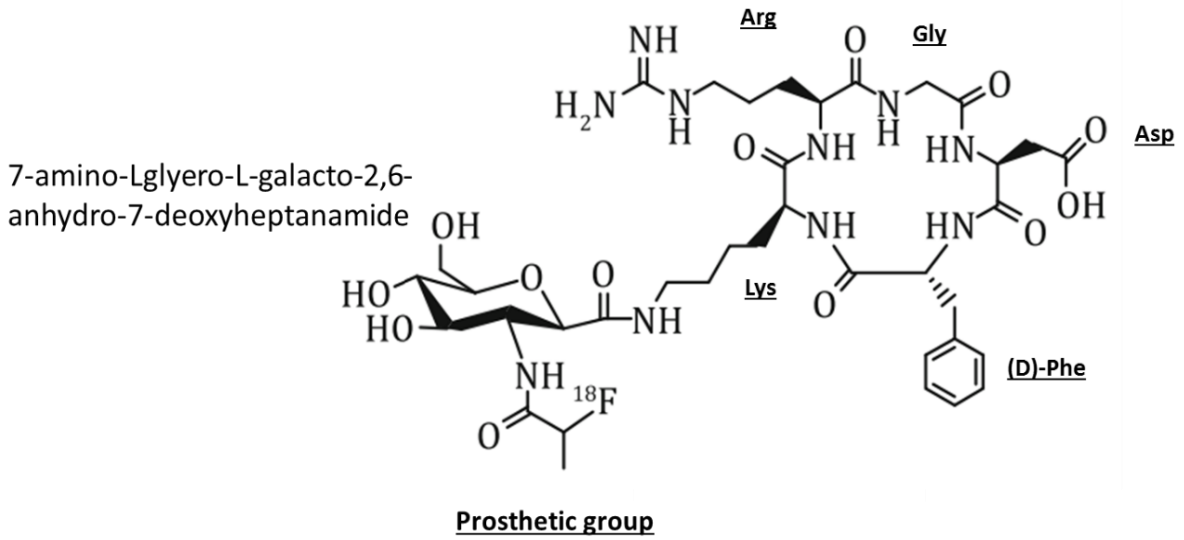
- توالی چهار اسید آمینه‌ای از ناحیه C-ترمینال پپتید اندوژن کوله سیستوکینین (تریپتوفان-متیونین-آسپارتات-فنیل-آلانین-NH_2) است.
- کوله سیستوکینین لیگاند فیزیولوژیک برای گیرنده‌های CCK است که میزان بیان آن در سرطان‌هایی مانند: کارسینومای مدولاری تیروئید، سرطان ریه سلول کوچک، سرطان تخمدان به شدت افزایش می‌یابد.
- مورد استفاده: مانیتورینگ کارسینومای مدولاری تیروئید



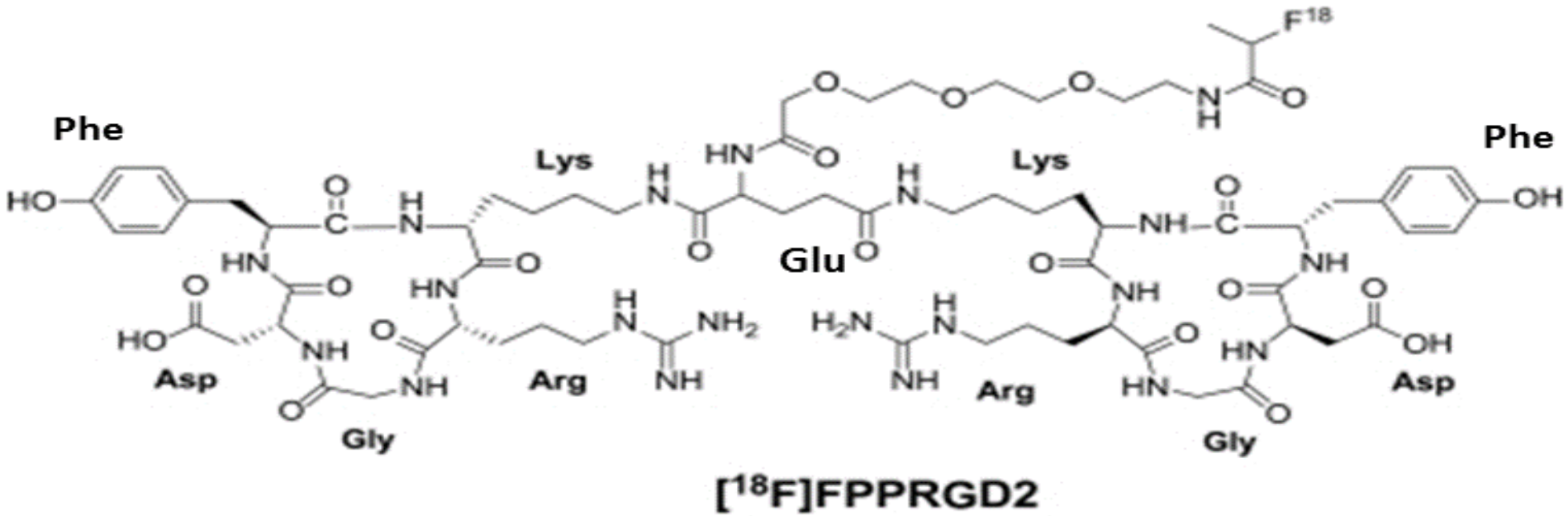
Analog	X
[^{99m}Tc]Demogastrin 1	
[^{99m}Tc]Demogastrin 2	
[^{99m}Tc]Demogastrin 3	

^{18}F-Galacto-RGD

- اولین رادیوپپتید هدفمند و اختصاصی برای گیرنده اینتگرین ($\alpha_V\beta_3$)
- اینتگرین $\alpha_V\beta_3$ یک گیرنده غشایی برای اتصال پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی واجد توالی تری‌پپتید RGD است.
- مورد استفاده: تشخیص زودهنگام یا درمان تومورهای بدخیم (ملانوما، سرطان پستان، سارکوما، سرطان های سر و گردن، گلیوبلاستوما) چرا که میزان بیان گیرنده های اینتگرین با توانایی متاستاز و تهاجم توموری ارتباط نزدیکی دارد.
- گروه ۲-فلوئوروپروپانامید به عنوان گروه پروستتیک برای نشاندارسازی با رادیوایزوتوپ ^{18}F است.

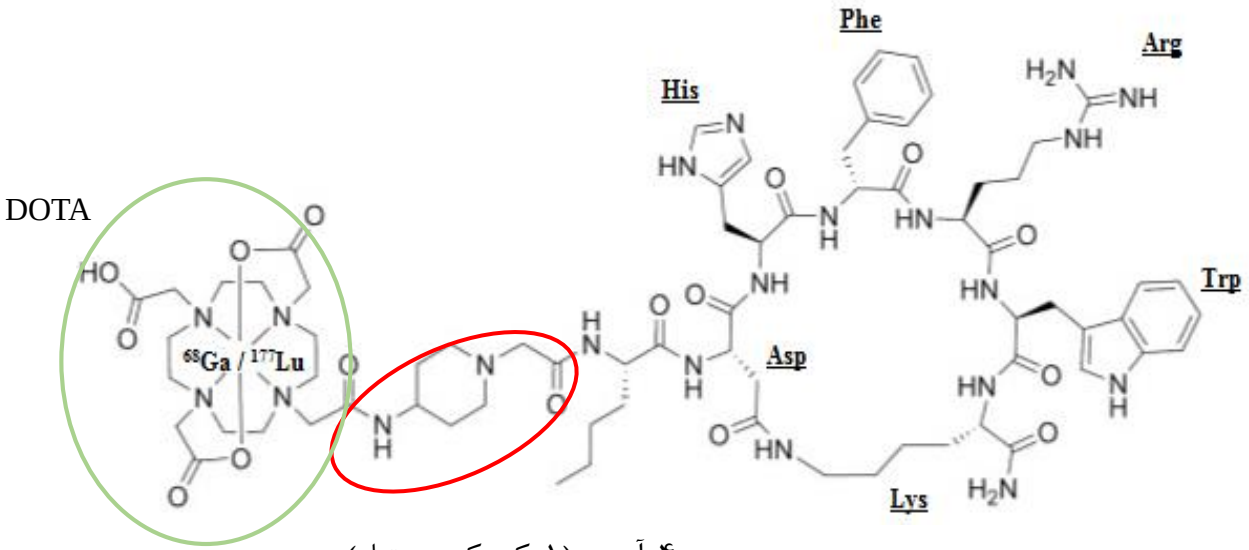


^{18}F-FPPRGD$_2$
FDA approved in 2011



$^{68}Ga/^{177}Lu$-DOTA-CCZ01048

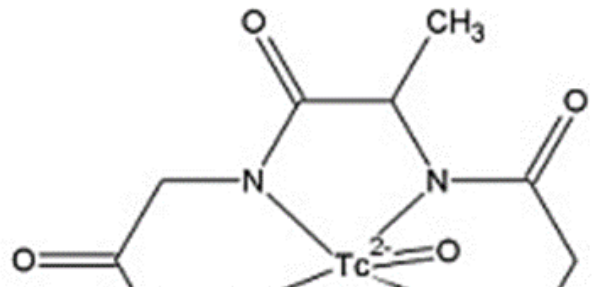
- رادیوپپتید CCZ01048 آنالوگ حلقوی از پپتید α-MSH
- هورمون α-MSH که مسئول تنظیم فرآیند پیگمانتاسیون پوست است؛ پپتیدی اندوژن، خطی و دارای ۱۳ اسید آمینه است. رسپتور ملانوکورتین MC-1
- مورد استفاده: تشخیص زودهنگام و درمان مؤثر ملانوما (نوعی سرطان بدخیم پوستی)
- عامل ترانوستیک



۴-آمینو-(۱-کربوکسی متیل)-پیپریدین

^{99m}Tc-TP3654

- رادیوپپتیدی اختصاصی برای گیرنده‌های VIP (Vasoactive intestinal peptide receptor) آگونیست
- مورد استفاده: تشخیص سریعتر و درمان مؤثرتر سرطان کولورکتال به واسطه افزایش شدت بیان گیرنده های VIPدر تومورهای کولورکتال
- تتراپپتید "گلایسین-گلایسین-دی آلانین-گلایسین" به عنوان شلاتور تکنسیوم- 99m

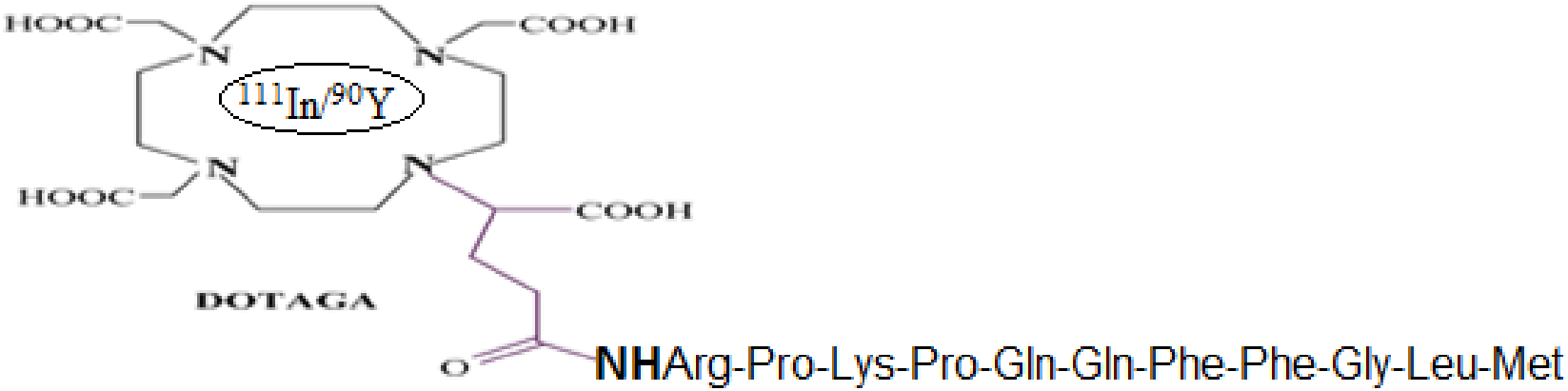


Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-Aba*-CO-NH

* ۴-آمینوبوتیریک اسید

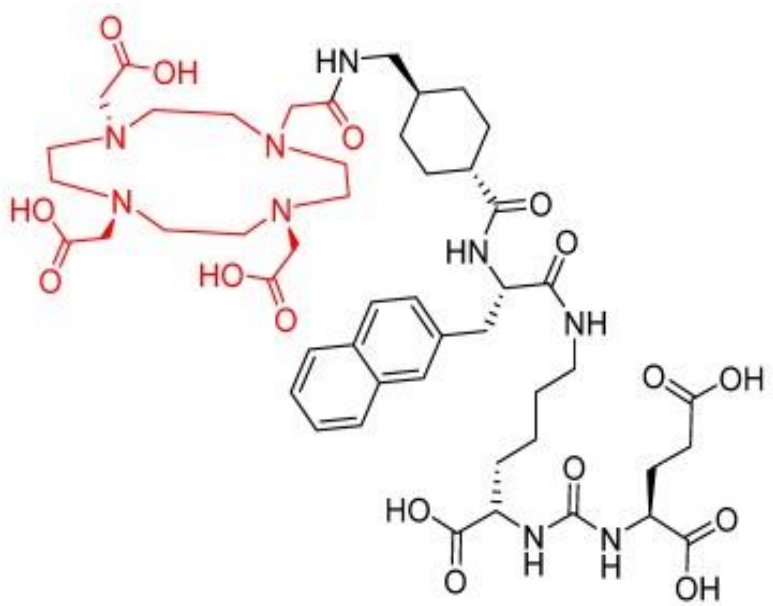
$^{111}In/^{90}Y$-DOTAGA-substance P

- آنالوگ پپتید اندوژن substance P حاوی ۱۱ اسید آمینه رسپتورهای نوروکینین NK-1
- substance P علاوه بر نقش انتقال دهنده عصبی، محرک رشد سلولهای نرمال یا سرطانی و همچنین محرک ترمیم زخم است. افزایش بیان رسپتور در گلیوما بدخیم
- مورد استفاده: عامل ترانوستیک در تشخیص و درمان تومورهای گلیوما

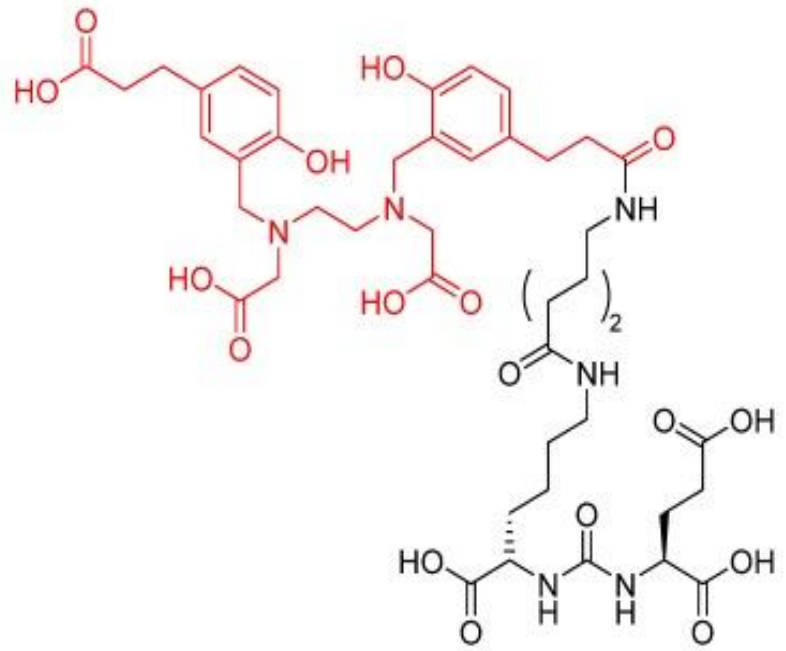


$^{99m}Tc/^{68}Ga/^{177}Lu$-PSMA

- تنها پپتید هوشمند اختصاصی آنتی ژن غشائی پروستات

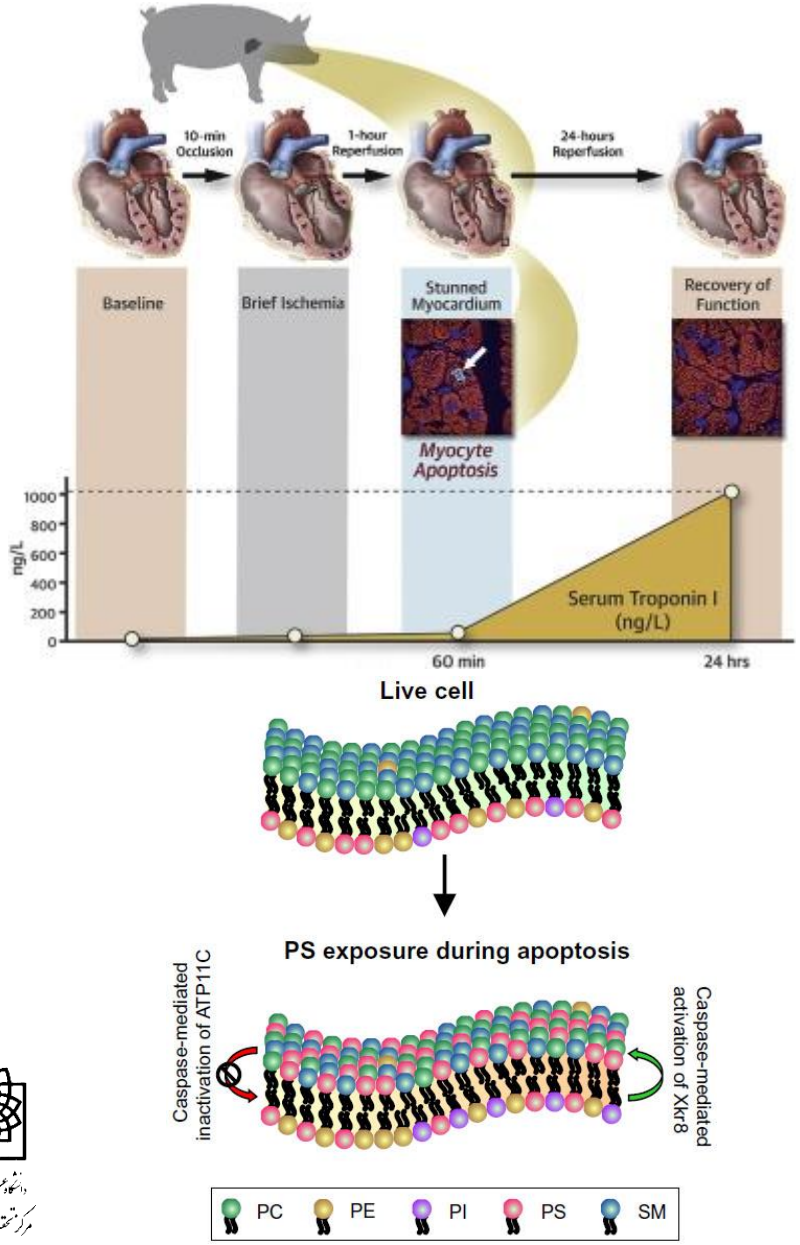


(a)



(b)

رادیوپپتیدهای مورد استفاده در کاردیولوژی



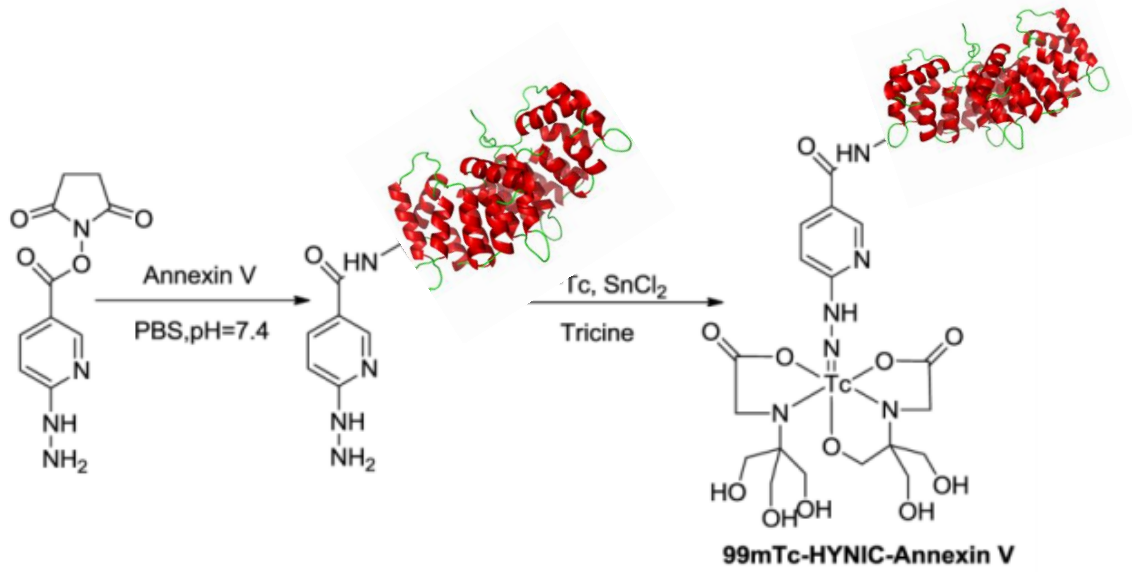
- از آنجایی‌که بیماری‌های قلبی-عروقی علت اصلی مرگ‌ومیر در دنیا محسوب می‌شوند: تشخیص زودهنگام و صحیح آنها با استفاده از روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی نقش مهمی در افزایش شانس زنده‌ماندن مبتلایان دارد.

- آپوپتوز یک فرآیند برنامه‌ریزی شده مرگ سلولی (خودکشی سلولی) است که در انواع بیماری‌های قلبی-عروقی حاد یا مزمن مانند انفارکتوس میوکارد، نارسایی قلبی و ... دخیل است.

- تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی حین آپوپتوز: بیرون آمدن فسفولیپیدها (فسفاتیدیل سرین و فسفاتیدیل اتانول آمین)، دپلاریزاسیون غشای میتوکندری، فعال شدن پروتئین‌های کاسپاز در سطح تک سلول، هدف طراحی رادیوپپتیدها هستند.

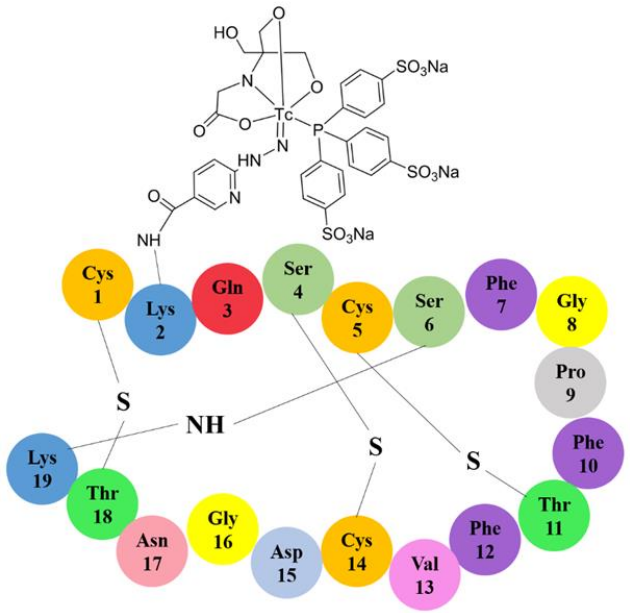
^{99m}Tc-HYNIC-annexin V

- نوعی پروتئین حاوی ۳۲۰ اسید آمینه با محتوای بار مثبت و تمایل به اتصال در حد نانومولار به فسفاتیدیل سرین در سطح سلول دچار آپوپتوز
- مورد استفاده: شناسایی نواحی انفارکتوس در میوکارد



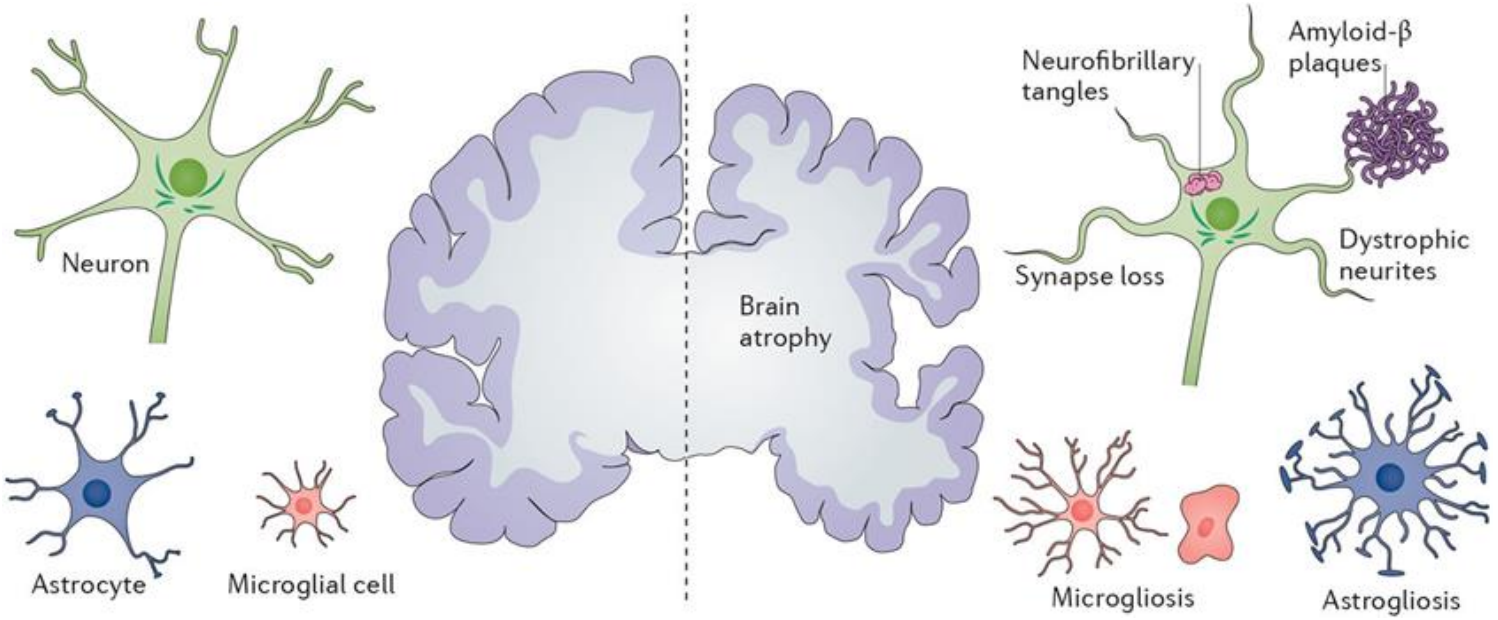
^{99m}Tc-HYNIC-Duramycin

- تنها پپتید هدفمند علیه فسفاتیدیل اتانول آمین با خاصیت آنتی میکروبیال تولید شده از باکتری (پپتید تتراسیکلیک با ۱۹ اسید آمینه)
- رادیوپپتیدی اختصاصی برای شناسایی زودرس آپوپتوز در سلول‌های قلبی دچار انفارکتوس با تمایل به اتصال بالاتر و اختصاصی تر
- ساختار سه بعدی خاص این پپتید باعث مقاومت در برابر هیدرولیز آن میشود.



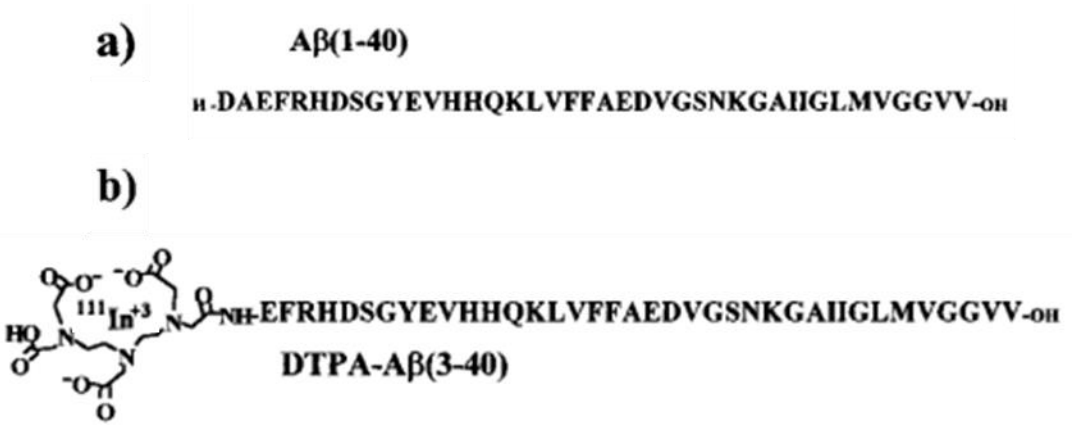
رادیوپپتیدهای مورد استفاده در نورولوژی

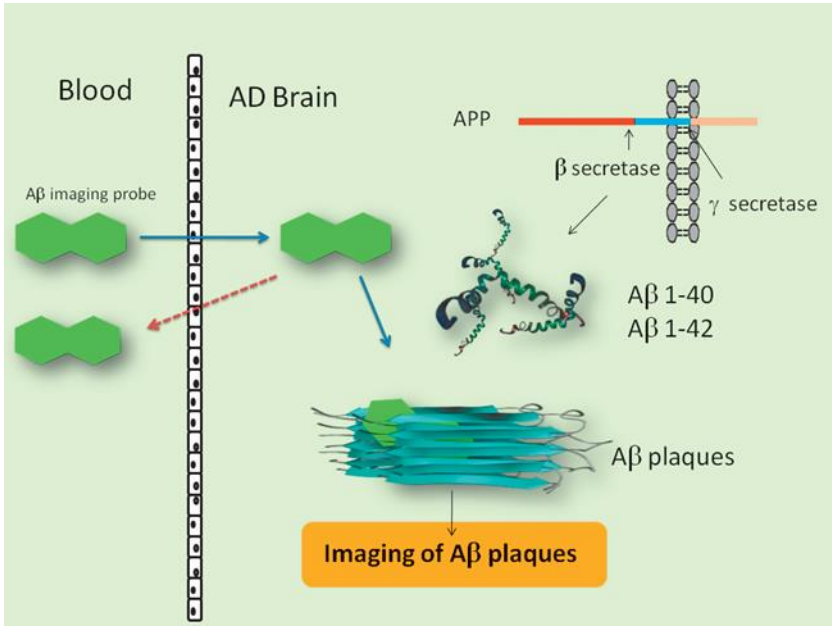
- بیماری آلزایمر (AD) به عنوان شایع ترین نوع این بیماری‌ها، یک بیماری پیشرونده مزمن در سنین بالا است.
- تشخیص قطعی آلزایمر از طریق کالبدشکافی از مغز حاصل می شود. دو مشخصه پاتولوژیک اصلی در AD: رسوبات آمیلوئیدی و تجمع پروتئین های تائو هیپرفسفریله که میتوانند هدف طراحی رادیوپپتیدها قرار گیرند.سد خونی-مغزی عامل محدود کننده ورود رادیوپپتیدها به مغز!



^{111}In-DTPA- Aβ(3-40)

- از نظر ساختاری مشابه پپتید طبیعی Aβ(1-40) با تمایل به اتصال به پلاک‌های آمیلوئیدی
- مورد استفاده: تشخیص رسوبات آمیلوئیدی مغز مبتلایان به آلزایمر





THANK YOU