

ساخت یک داروی پتیدی خوراکی برای کاهش کلسترول (LDL)



آمیننه با پیوندهای آمیدی به هم متصل شده‌اند. به دلیل همین ساختار، در صورت مصرف خوراکی به سرعت توسط آنزیم‌های گوارشی تجزیه می‌شوند؛ از این رو داروهای بیولوژیک معمولاً به صورت تزریق وریدی تجویز می‌گردند. وجود جایگزین‌های خوراکی می‌تواند کیفیت زندگی بیماران و تداوم پیروی آن‌ها از درمان را بهبود بخشد. داروهای مبتنی بر پپتید را می‌توان از طریق اصلاحات شیمیایی در برابر تجزیه مقاوم ساخت و آن‌ها جایگزین‌های ساده‌تری برای داروهای بیولوژیک هستند. با این حال، سنتز آن‌ها اغلب شامل مراحل متعدد و کم‌بازدهی است. کلاپارس و همکارانش روشی برای سنتز انلیسید (داروی پتیدی کاهش‌دهنده کلسترول بد) در مقیاس کیلوگرم ارائه داده‌اند. این دارو اکنون در پایان فاز سوم کارآزمایی بالینی برای درمان بیماری قلبی-عروقی آترواسکلویتیک قرار دارد. روش سنتز جدید آن‌ها با بهره‌گیری از آنزیم‌های مهندسی‌شده و تبلور واسطه‌های کلیدی، تعداد مراحل واکنش را به‌طور چشمگیری کاهش داده و همزمان بازده را افزایش می‌دهد.

منبع:

https://www.science.org/doi/10.1126/science.aeh1396?utm_source=sfmc&utm_medium=email&utm_content=alert&utm_campaign=SCleToc&et rid&733294216=et_cid5949703=

پزشکان برای بیمارانی که استاتین‌ها به تنهایی قادر به کاهش کافی کلسترول LDL آن‌ها نیستند، از مهارکننده‌های آنتی‌بادی مونوکلونال تزریقی PCSK9 استفاده می‌کنند. شرکت مرک، شکل خوراکی این دارو را با نام «انلیسید» (Enlicitide) ساخته و قصد دارد در اوایل سال ۲۰۲۶ برای تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) درخواست دهد. در صورت تأیید، این نخستین مهارکننده خوراکی PCSK9 خواهد بود و می‌تواند جایگزین راحت‌تری برای گزینه‌های تزریقی فعلی، به ویژه برای بیمارانی که با استاتین‌ها به تنهایی به هدف کلسترول خود نمی‌رسند، فراهم آورد.

انلیسید (به طور دقیق‌تر انلیسید دکانوات) یک مهارکننده خوراکی تجربی PCSK9 است که برای کاهش سطح کلسترول LDL طراحی شده. این دارو یک پپتید ماکروسیکلک با مولکول کوچک است که با اتصال به پروتئین PCSK9، از تخریب گیرنده‌های LDL توسط آن جلوگیری می‌کند. در نتیجه، پاکسازی کلسترول «بد» از جریان خون افزایش می‌یابد - مشابه مهارکننده‌های آنتی‌بادی مونوکلونال تزریقی PCSK9، اما به شکل یک قرص روزانه.

داده‌های کارآزمایی بالینی، به ویژه از مطالعه فاز ۳ Lipids CORALreef، نشان داده است که انلیسید سطح کلسترول LDL را در مقایسه با دارونما حدود ۶۰٪ کاهش می‌دهد. این نتایج در بیماران مبتلا به بیماری قلبی-عروقی آترواسکلویتیک یا در معرض خطر بالای آن، که پیش‌تر با استاتین درمان می‌شدند، به دست آمده است. دارو به خوبی تحمل شده و مشخصات ایمنی آن مشابه دارونما بوده است. توضیح اینکه سنتز داروهای بیولوژیکی خوراکی مانند سنتز انلیسید همراه با چالش‌هایی است، زیرا داروهای بیولوژیک ترکیباتی الهام‌گرفته از طبیعت هستند که برای درمان بیماری‌هایی مانند سرطان، اختلالات خودایمنی مزمن و بیماری‌های کلسترول بالا به کار می‌روند. این داروها اغلب بر پایه پروتئین‌هایی ساخته می‌شوند که در آن‌ها اسیدهای