



Udvikling af peptidbaserede lægemidler

- Videreudvikling af naturens molekyler

I artiklen omtales nogle af de aspekter, der gør peptiderne til attraktive lægemidler. Problemer, der må overvindes i udviklingen af peptidlægemidler, beskrives også.

Af Simon Birksø Larsen, Department of Medicinal Chemistry, Zealand Pharma A/S

At peptider kan udvikles til meget succesfulde lægemidler er uden for enhver tvivl. Insulin til behandling af diabetes, glucagon til faretruende lavt blodsukker, goserelin til prostata- og brystcancer, glatiramer til sklerose og octreotid til sygdommen akromegali ("kæmpevækst") er eksempler på peptidlægemidler, der dagligt hjælper patienter til et bedre liv verden over.

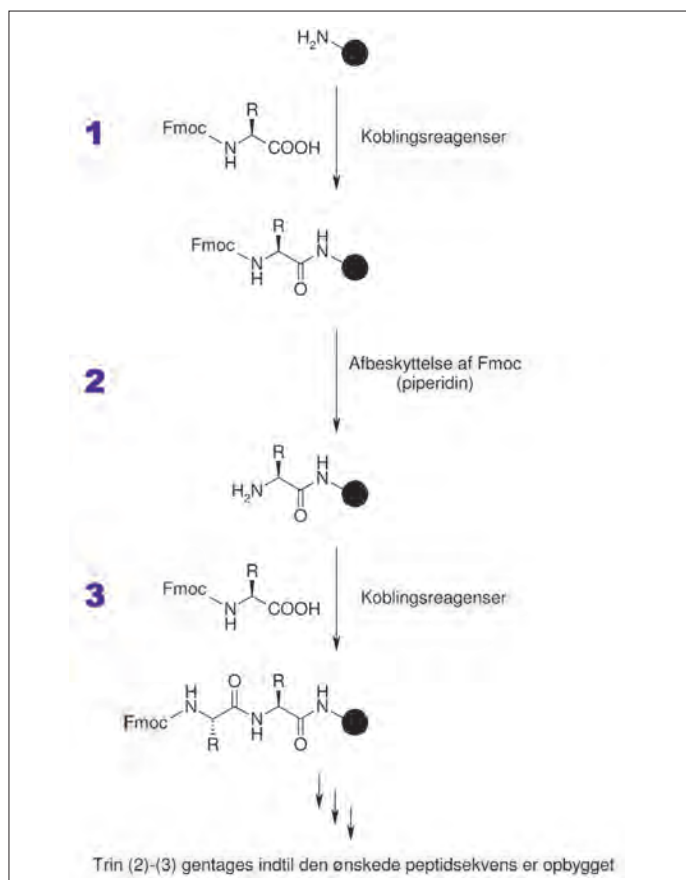
I de seneste år har især de såkaldte GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*)-analoger til behandling af type 2 diabetes været meget omtalt. Eksempler på GLP-1-stoffer er exenatid (Byetta), liraglutid (Victoza) og lixisenatid (Lyxumia). Bemærkelsesværdigt er de to sidstnævnte udviklet af danske virksomheder, henholdsvis Novo Nordisk og Zealand

Pharma (lixisenatid gennemgår i øjeblikket afsluttende fase 3-forsøg). Også fra et kommercielt synspunkt er peptider en succesfuld lægemiddelgruppe. Således omsatte de omkring 60 markedsførte peptidlægemidler i 2010 for 13 mia. dollars [1].

Effektiv peptidsyntese på fastfase

Peptider er opbygget af op til omkring 50 aminosyrer sammenkædet af peptidbindinger. I naturlige peptider og proteiner findes der omkring 20 forskellige aminosyrer (f.eks. alanin, glutamat, tryptofan). Alene med 20 forskellige byggeblokke kan man konstruere 400 dipeptider, 8.000 tripeptider, 160.000 tetrapeptider osv. Kombinationsmulighederne er enorme, og de bliver kun større, når man betragter de mange kommercielt tilgængelige, unaturlige aminosyrer.

Med moderne, automatiseret fastfasekemi er adgangen til peptiderne



Figur 1. Grundtræk i Fmoc-peptidsyntese på fastfase (Fmoc er forkortelsen for beskyttelsesgruppen, der anvendes på α -aminogrupperne). Den sorte cirkel symboliserer fastfasen. Alle trin foretages automatisk af en syntese-robot.

mere ligetil end nogensinde. I praksis programmeres en syntese-robot med den ønskede peptidsekvens. Sekvensen opbygges trinvist gennem cyklusser bestående af kobling af en aminosyre til den voksende peptidkæde på fastfasen efterfulgt af fjernelse af peptidkædens terminale beskyttelsesgruppe. Derved er peptidet i stand til at modtage en ny aminosyre i den efterfølgende cyklus. Figur 1 illustrerer grundtrækene i syntesen af et peptid efter Fmoc-metoden.

Et peptid på omkring 30 aminosyrer kan opbygges på under en dag, hvorefter det kløves fra fastfasen, oprenses med præparativ HPLC, frysetørres og endeligt testes for sine biologiske egenskaber.

Peptidsyntese på fastfase er en gennemprøvet kemisk platform, som muliggør hurtig fremgang i et forskningsprojekt. Platformen er desuden meget velegnet til kombinatorisk kemi og parallelsyntese.

Medicinalkemikerens udfordringer

Med en relativ hurtig og ukompliceret adgang til peptider sparer medicinalkemikeren dyrebar tid på kemisk metodeudvikling i et projekts opstartsfase. Kemien er som udgangspunkt køreklar fra dag ét. Dermed bliver peptidkemikerens fornemste opgave at designe de næste molekyler, så lægemidlet får de ønskede egenskaber.

Udviklingen af peptidlægemidler tager ofte udgangspunkt i naturligt forekommende hormoner (f.eks. GLP-1, figur 2), som organismen mangler i en given sygdomstilstand. Peptidhormoner er allerede fra

Patenter | Varemærker | Design

„Ingen jubler hvis markedsandelen skrumper“

Patenter er en investering, der sikrer dig eneretten til din opfindelse og værner om din markedsposition. Beskyt din viden og optimér din konkurrenceevne. Den rette patentstrategi forvandler dine gode idéer til forretningsmæssige aktiver.

Chas. Hude A/S er blandt Danmarks førende virksomheder inden for rådgivning om Intellectual Property Rights (IPR). Vi tilfører danske og udenlandske kunder værdi ved at sikre, vedligeholde, overvåge, forsvare og kommercialisere deres viden og immaterielle rettigheder. Chas. Hude blev grundlagt i 1896 og har i dag 50 medarbejdere fordelt på kontorer i København og Aarhus.

Adam Bassiouni,
patentadministrator

CHAS.HUDE

København | H. C. Andersens Boulevard 33 | 1780 København V | Telefon 33 19 34 00
Aarhus | Marselisborg Havnevej 36 | 8000 Aarhus C | Telefon 33 19 35 60 | www.chashude.dk

Figur 2. I spyttet fra gift-
øglen *Heloderma suspec-*
tum, bedre kendt som
Gila monster, findes det
GLP-1-lignende peptid
exendin-4. Syntetisk
exendin-4 er markedsført
som exenatid (Byetta)
til behandling af type
2 diabetes. Exendin-4 har
i position 2 aminosyren
glycin, mens der i den
tilsvarende position for
GLP-1 findes alanin. Den-
ne forskel gør exendin-4
langt mere modstands-
dygtig over for enzymatisk
angreb fra dipeptidyl-
peptidase IV (DPP-IV).



naturens side kendetegnede ved at være yderst potente med kraftige fysiologiske virkninger - selv i en dosis på få mikrogram (til sammenligning kræver små, syntetiske lægemiddelmolekyler ofte adskillige milligram). Samtidig er peptidhormonerne meget selektive i deres virkning og påvirker oftest blot et enkelt målprotein (receptor) i organismen, hvilket alt andet lige er en fordel ift. bivirkninger og toksicitet.

Selvom medicinalkemikeren med peptidhormonerne er hjulpet godt på vej, besidder molekylerne dog ikke alle de ønskede egenskaber for et lægemiddel. Fysiologisk reguleres peptidernes virkning nemlig gennem en sædvanligvis hurtig enzymatisk nedbrydning. Hormonernes halveringstid i kroppen er tit blot nogle få minutter. Det svarer til, at patienten skulle give sig selv medicinen mange gange dagligt, og det ville selvsagt være meget uhensigtsmæssigt.

Derfor må peptidet modificeres, så det ikke øjeblikkeligt kløves af kroppens mange enzymer. Ved at identificere og modificere den del af peptidsekvensen, som genkendes af enzymerne, kan stabiliteten og dermed virkningsvarigheden forbedres. I udviklingen af GLP-1-analogerne har man f.eks. været nødt til at have opmærksomhed på enzymet dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV). Det kløver to aminosyrer fra pep-

tidets N-terminale ende, hvorved den biologiske aktivitet bortfalder. I udviklingen af exenatid (Byetta) og lixisenatid (Lyxumia) løste man imidlertid problemet ved at tage udgangspunkt i et GLP-1-lignende peptid fra en giftøgles spyt, der har en bedre DPP-IV modstandsdygtighed (figur 2).

Generelle stabilitetsproblemer kan også kræve en del opmærksomhed fra peptidkemikeren side. Visse aminosyrer i en peptidsekvens giver i sig selv anledning til kemiske problemer (f.eks. deamidering af asparagin eller oxidation af svovl i methionin). Ligeledes er nogle peptider tilbøjelige til at aggregere med dårlig fysisk stabilitet til følge. Disse og andre forhold må tages i betragtning i udviklingen af peptidlægemidler. Så selvom naturen gennem evolution har perfektioneret peptidhormonerne til fysiologiske forhold, er der stadig mange udfordringer for peptidkemikeren. I faktaboksen ses nogle af de vigtigste fordele og ulemper ved peptider som lægemidler.

Fremtidens terapeutiske peptider

Mens de ovenfor beskrevne problemer i forbindelse med udvikling af peptidlægemidler håndteres rutinemæssigt, er der større udfordringer, som må løses på sigt. Med få undtagelser er peptider ikke oralt biotilgængelige. Peptider må injiceres (oftest subkutan), da de ganske enkelt ikke tåler det enzymatiske angreb i mave-tarmkanalen, som de ville blive udsat for i tabletform. Til trods for at der i øjeblikket forskes intenst i teknologier, der kan gøre peptider oralt biotilgængelige, er der endnu ikke fremkommet gode, generelle løsninger på problemet. Modstandsdygtighed over for mave-tarmkanalens miljø gør det ikke alene, da molekylernes størrelse hindrer passagen over de biologiske membraner.

Den som udgangspunkt dårlige evne til at passere biomembraner betyder også, at intracellulære angrebepunkter er svære at ramme med peptider. Langt hovedparten af de markedsførte peptidlægemidler virker derfor på receptorer, der findes på cellernes overflade (typisk G-protein-koblede receptorer i cellemembranen). Celle-penetrerende peptider (CPP) er derimod i stand til at passere cellemembranen og udøve sin effekt inde i cellen. Det er dog langt fra trivielt at designe et peptid, så det målrettet trænger ind og virker i de rigtige celler.

Det bliver spændende at følge med i udviklingen, og gennembrud kan meget vel ske inden for de næste få år.

E-mail-adresse
Simon Birksø Larsen: sbl@zp.dk

Referencer
1. Improving peptides. Ann. M. Thayer. Chem. Eng. News. 2010, 89, 13-20

Faktaboks

Fordele og ulemper ved peptider som lægemidler

Fordele	Ulemper
Meget potente (små doser)	Kræver injektion pga. dårlig oral biotilgængelighed
Meget selektive i deres virkning	Stabilitet
Lav toksicitet	Kræver optimering af halveringstid i kroppen
Nedbrydes i organismen til f.eks. aminosyrer, som også naturligt findes i føden	Passerer vanskeligt biomembraner (svært at ramme intracellulære angrebepunkter)
Effektiv syntese på fastfase i lille skala	Fremstilling i produktionsskala kan være bekostelig
Relativt hurtige at udvikle til lægemidler	Risiko for immunogenicitet
Naturligt forekommende peptider er gode udgangspunkter for nye lægemidler	