

پپتیدهای زیست فعال یک استراتژی درمانی جدید علیه سلول‌های سرطانی

گلشن برات وند

کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز، اهواز، ایران

چکیده

پپتیدهای زیست فعال به دلیل توانایی در هدف قرار دادن انتخابی مسیرهای مولکولی خاص بیماری، به‌عنوان عوامل درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند. پپتیدهای ضد سرطان دسته‌ای از پپتیدهای فعال زیستی هستند که با تنظیم مسیرهای سیگنالینگ سلولی و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، نویدبخش درمان سرطان‌ها هستند. یک استراتژی درمانی جدید علیه سلول‌های سرطانی استفاده از پپتیدهای ضد سرطانی (ACPs) است. خواص فیزیوشیمیایی، ترکیب اسیدآمینه و افزودن گروه‌های شیمیایی به‌توالی ACP، بر روی ساختار، بار و جهت‌گیری ساختار ثانویه اثر گذاشته و منجر به تغییر در ویژگی هدف‌گیری و تعامل ACP با سلول و همچنین قابلیت نفوذ پپتید می‌شود. ثبات و کارایی ACP ها، هم از پپتیدهای طبیعی و هم از پپتیدهای اصلاح شده با جایگزینی باقیمانده‌های اسیدآمینه خنثی یا آنیونی با باقی‌مانده‌های اسیدآمینه کاتیونی یا با افزودن یک گروه شیمیایی ایجاد شده‌اند. پپتیدهای اصلاح شده منجر به افزایش اثربخشی درمان سرطان می‌شوند. با توجه به این اثربخشی، اخیراً ACP ها برای تولید داروها و واکسن‌ها مورد توجه قرار گرفته و در مراحل مختلف آزمایش‌های بالینی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. این پپتیدها مولکول‌های کوچک و طبیعی هستند که می‌توانند از منابع مختلفی مانند پروتئین‌ها، گیاهان و محصولات حیوانی به دست آیند. تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم اثر پپتیدهای فعال زیستی و پتانسیل آن‌ها به‌عنوان درمان‌های ضد سرطان مورد نیاز است، این مولکول‌های کوچک نویدبخش توسعه درمان‌های جدید و مؤثر سرطان هستند. در این بررسی، پپتیدهای فعال زیستی را به‌عنوان عوامل ضد سرطان با تمرکز بر مکانیسم‌های زیربنایی فعالیت ضد سرطانی آن‌ها مورد بحث قرار می‌دهیم و اهمیت ساختار و توالی پپتید را در تعیین فعالیت بیولوژیکی آن‌ها و پیشرفت و چالش‌های اخیر در توسعه پپتیدهای فعال زیستی را به‌عنوان درمان‌های ضد سرطان بیان می‌کنیم.

واژه‌های کلیدی: پپتید ضد سرطان، پپتید ضد میکروبی، آپوپتوز، اسیدهای آمینه.

۱- مقدمه

سرطان دومین عامل اصلی مرگ و میر، سلامت و زندگی انسان را در سراسر جهان تهدید می کند (Yang, 2022). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت، سرطان عامل حدود ۲۰ میلیون مرگ در سال ۲۰۲۰ است که شامل سرطان ریه، پروستات، کولورکتال و معده در مردان و سرطان سینه، کولورکتال، ریه، دهانه رحم و تیروئید در زنان است (Wang, 2022). سرطان تبدیل سلول‌های طبیعی به سلول‌های توموری است که به‌طور غیرقابل کنترلی رشد می‌کنند و از مرزهای خود فراتر می‌روند تا از طریق فرآیند متاستاز به بافت‌ها و اندام‌های اطراف حمله کنند (Morana, 2022). استراتژی‌های فعلی برای درمان سرطان عمدتاً شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی است که به‌عنوان رایج‌ترین روش‌های مورد استفاده برای درمان سرطان در کلینیک عمل می‌کنند (Debela, 2021). علیرغم پیشرفت در درمان‌های ضد سرطان، استفاده از این روش‌ها برای درمان سرطان اغلب با عوارض جانبی مضر مرتبط است (Chu, 2020). به‌عنوان مثال، جراحی به‌طور کلی می‌تواند به سرعت سلول‌های سرطانی آشکار را از بدن حذف کند، اما روند عمل اغلب منجر به تروما، خونریزی، عفونت و سایر خطرات می‌شود (Fesseha, 2020). رادیوتراپی به‌عنوان روشی برای درمان سرطان، بر استفاده از پرتوهای پر انرژی یا مواد رادیواکتیو برای آسیب رساندن به سلول‌های سرطانی یا جلوگیری از رشد سرطان تکیه دارد. با این حال، رادیوتراپی به دلیل قرار گرفتن سلول‌ها و بافت‌های سالم اطراف محل تومور در معرض دوزهای بالای تابش، اغلب باعث ایجاد طیف وسیعی از عوارض جانبی مانند خستگی و درد پوست در ناحیه تومور می‌شود (Mathan, 2022). شیمی‌درمانی به‌عنوان یک درمان سیستمیک به تجویز داروهای شیمیایی در بدن برای از بین بردن سلول‌های سرطانی وابستگی دارد (Anand, 2022) اما اکثر داروهای ضد سرطان سنتی فاقد خاصیت تشخیص سلول‌های سرطانی از نمونه‌های طبیعی هستند، در نتیجه منجر به سمیت سیستمیک و عوارض جانبی نامطلوب می‌شوند (مانند کم‌خونی، موکوزیت دستگاه گوارش، آلوپسی یا سمیت قلبی) از سوی دیگر استفاده طولانی مدت از داروهای ضد سرطان از طریق ایجاد مکانیسم‌هایی برای غیرفعال کردن یا انتقال داروها به خارج از سلول‌ها، خطر مقاومت دارویی را افزایش می‌دهد بنابراین، توسعه یا کشف یک کلاس جدید از عوامل ضد سرطان با سمیت کم، گزینش پذیری بالا و غلبه بر تأثیر مقاومت دارویی لازم است (Zhang, 2023). با پیشرفت زیست‌شناسی و زیست‌پزشکی، پپتیدهای فعال زیستی زیادی کشف و از منابع طبیعی حیوانی و گیاهی جدا شده‌اند که فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد میکروبی و ضد سرطانی را نشان می‌دهند (Jia, 2021) در این مطالعه به بررسی خواص و مطالعات اخیر بر روی پپتیدهای ضد میکروبی کاتیونی طبیعی با فعالیت‌های ضد سرطانی برای درمان سرطان می‌پردازیم. بیشتر پپتیدهای ضد سرطان کاتیونی (ACPs) معمولاً دارای طول کوتاه، با ۵-۵۰ اسید آمینه، و عمدتاً از اسیدهای آمینه با بار مثبت، مانند Arg و Lys و باقیمانده‌های آگزیز تشکیل شده‌اند (Norouzi, 2022). به دلیل وجود اسیدهای آمینه با بار مثبت و نسبت بالایی از باقیمانده‌های آگزیز، ACPها می‌توانند به صورت الکترواستاتیکی با غشای سلول‌های سرطانی با بار منفی خالص تعامل داشته باشند و از طریق اختلال در غشای سلولی، یک اثر سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی ایجاد کنند (Chiangjong, 2020). توالی‌های مولکولی و ترکیبات شیمیایی پپتیدها می‌توانند به‌طور جدی بر توانایی‌های تعامل با سرطان‌ها و سمیت سلولی تأثیر بگذارند. ACPها به دلیل مکانیسم‌های اثر منحصر به فرد خود در مقایسه با داروهای شیمی‌درمانی متداول مزایای زیادی دارند، از جمله سمیت کم و احتمال ایجاد مقاومت و تداخل دارویی بنابراین توسعه یک کلاس جدید از عوامل ضد سرطان با انتخاب سلولی بهبود یافته برای سلول‌های سرطانی و کاهش عوارض جانبی بر روی بافت‌های سالم فرصت خوبی است (Kardani, 2021).

۲- پپتیدهای ضد سرطان (ACP)

ACPها به دلیل گزینش پذیری بالا، نفوذ بالا و تغییرات آسان در مقایسه با آنتی‌بادی‌ها و مولکول‌های کوچک، انتخاب برتری برای درمان هستند (Chiangjong, 2020). در حالت ایده آل، درمان ضد سرطان باید طیفی از انواع سرطان را از بین ببرد، اما نه همه سلول‌های سالم را (Su, 2022). تفاوت بین سلول‌های سرطانی و سالم غشای سلولی است. پپتیدهای ضد سرطانی

متعددی سلول‌های سرطانی را از طریق آپوپتوز و نکروز از طریق لیز غشا یا تشکیل منافذ تخریب می‌کنند. غشای سلول یوکاریوتی حاوی کلاسترول برای محافظت از عملکرد لیتیک با اصلاح سیالیت غشاء است. علاوه بر این، سطح بالای کلاسترول غشایی می‌تواند فعالیت لیتیک را مهار کند. نشان داده شده است که سیالیت غشای سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های سالم بیشتر است. سلول‌های سرطانی همچنین حاوی میکروویل‌های فراوان تری در مقایسه با سلول‌های سالم هستند که باعث افزایش سطح سلولی می‌شود. علاوه بر این، سلول‌های سالم دارای بار الکتریکی خنثی هستند، در حالی که سلول‌های سرطانی حاوی یک جزء بار منفی در سطح خود هستند. که منجر به بی‌ثباتی غشاء، سمیت سلولی و لیز سلول‌های سرطانی هنگام تعامل با مولکول‌های کوچک، مانند ACPs می‌شود. علاوه بر این، نیروی محرکه اولیه برای برهمکنش بین پپتیدها و غشای سلول سالم، برهمکنش‌های آبریز است، در حالی که بین پپتیدها و غشای سلول سرطانی، برهمکنش‌های الکترواستاتیکی است (Chiangjong, 2020). علاوه بر داروهای هدفمند مولکولی، تحویل دارو به سطح سلول سرطانی با استفاده از مهمترین خواص، از جمله ویژگی بالا، گزینش پذیری بالا و قابلیت اتصال به داروهای مختلف هدفمند، و همچنین سنتز و تولید آسان، توسعه یافته است (Raj, 2021). بسته به ترکیب باقیمانده اسیدآمینه، طول توالی، نقطه ایزوالکتریک، وزن مولکولی، بار خالص، آبریزی می‌توان از خواص پپتیدی هم در داروهای هدف‌گیری مولکولی و هم در کیسول‌های هدایت‌کننده دارویی برای مهار تکثیر سلولی یا ریشه‌کن کردن کامل سلول‌های سرطانی استفاده کرد (Lopes Lorenzetti, 2021). ویژگی‌های غشایی نفوذ دارو، ترکیب دارو و مکان درون غشاء را تقویت یا مهار می‌کنند و به‌طور متوالی بر اهداف درمانی تأثیر می‌گذارند اسفنگومیلین در غشای سلول سرطانی کاهش یافته و با تومورزایی مرتبط است (Yang, 2022). ترکیبات مختلف لیپیدی بر سیالیت غشاء تأثیر می‌گذارد و بر نفوذ دارو و عملکرد بیولوژیکی تأثیر می‌گذارد (Hammoud, 2019). اسیدیته خارج سلولی با یا بدون آزادسازی آگزوزوم بر pH تأثیر می‌گذارد و از ۷,۴ به ۶,۵ (PH معمولی سرطان) تغییر می‌کند و فنوتیپ تومور بدخیم را تشکیل می‌دهد. محیط اطراف در pH خارج سلولی اسیدی (pHe) می‌تواند تهاجمی سرطان را افزایش دهد و برهمکنش خاص بین پپتیدهای ضد سرطان و اجزای غشای سلولی عمدتاً توسط برهمکنش‌های الکترواستاتیکی محدود می‌شود (Pillai, 2019).

۳- ویژگی‌های سلول‌های سرطانی برای درمان انتخابی با پپتید ضد سرطان

اگرچه گزینش پذیری و مکانیسم از هم گسیختگی غشاء توسط ACP ها برای کشتن سلول‌های سرطانی هنوز به طور کامل شناخته نشده است، تفاوت‌های ساختاری و ترکیبی بین غشای سلولی سلول‌های سرطانی و سلول‌های طبیعی ممکن است مسؤل انتخاب پذیری ACP ها نسبت به سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم باشد (Hilchie, 2019). در مقایسه با سلول‌های طبیعی، سلول‌های بدخیم چندین ویژگی متفاوت با توجه به اجزای غشا نشان می‌دهند. به‌عنوان مثال، غشای بدخیم معمولاً به دلیل وجود تعداد بیشتری از اجزای آنیونی مانند فسفاتیدیل سرین فسفولیپید، موسین‌های گلیکوزیله-O، گانگلیوزیدهای سیالیله و هپارین سولفات نسبت به سلول‌های طبیعی دارای بار منفی خالص است که به سیتوتوکسیک انتخابی کمک می‌کند (Luong, 2020). یکی دیگر از ویژگی‌های متمایز سلول‌های بدخیم با محتوای کلاسترول در غشای سلولی مرتبط است. کلاسترول یک جزء جدایی‌ناپذیر در غشای سلولی سلول‌های یوکاریوتی برای تنظیم سیالیت غشاء است (Chakraborty, 2020). سلول‌های طبیعی دارای مقادیر زیادی کلاسترول هستند که به‌عنوان یک لایه محافظ برای تعدیل سیالیت سلول عمل می‌کند و ورود یا عبور ACP های کاتیونی را مسدود می‌کند. در مقابل، بیشتر سلول‌های بدخیم سیالیت غشا را افزایش می‌دهند، به دلیل محتوای کم کلاسترول در غشای سلولی، که ممکن است آن‌ها را به ACP حساس کند (Lin, 2021). علاوه بر این، سلول‌های سرطانی بر خلاف سلول‌های سالم حاوی تعداد بیشتری میکروویلی هستند. وجود میکروویلی‌هایی با اندازه و شکل نامنظم بر روی سلول‌های سرطانی می‌تواند سطح سلول‌ها را برای اتصال و برهمکنش‌های ACP افزایش دهد، بر چسبندگی سلولی و ارتباطات بین سلول‌های سرطانی و محیط‌های آن‌ها تأثیر بگذارد و تعامل خاص ACP ها با سلول‌های سرطانی را تسهیل کند (Norouzi, 2022). بنابراین، گزینش پذیری بالا و کارایی کشتن سلولی ACP

ها نسبت به سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی می‌تواند به ترکیبات مختلف در غشای سلولی و همچنین سیالیت و نواحی سطحی سلول‌های سرطانی بالاتر از سلول‌های طبیعی نسبت داده شود. ACPها با بارهای مثبت و آمفی با تکیه بر فعل و انفعالات الکترواستاتیکی، غشای سلول‌های سرطانی را با بارهای بسیار منفی هدف قرار داده و متصل می‌کنند، غشای سلولی را از طریق برهمکنش‌های آبریز بی‌ثبات و تخریب می‌کنند و منجر به نکرز سلولی می‌شوند (Norouzi, 2022) و (Zhang, 2023). برخی پپتیدهای فعال غشایی می‌توانند غشای میتوکندری را مختل کنند و باعث آزاد شدن سیتوکروم C بعد از درونی شدن آن‌ها در سلول‌های یوکاریوتی شوند (Rajagopalan, 2020). سیتوکروم C آزاد شده از میتوکندری آسیب دیده به سیتوزول می‌تواند باعث القای الیگومریزاسیون Apaf-1، فعال شدن کاسپاز-۹ و تبدیل پروکاسپاز-۳ به کاسپاز-۳ شود و باعث آغاز آپوپتوز در بسیاری از سلول‌های سرطانی شود (Wang, 2020). به‌عنوان مثال، پپتید فعال غشای کاتیونی (KLAKLAKLAKLAK) میتوکندری را هدف قرار می‌دهد و پس از ترکیب شدن با یک دامنه خانگی CNGRC، آپوپتوز را تحریک می‌کند. علاوه بر اختلال مستقیم در غشاهای پلازما یا میتوکندری، برخی از ACPها همچنین می‌توانند سلول‌های سرطانی را از طریق مسیرهای غیرمستقیم دیگر، مانند هدف‌گیری ژن و تعدیل ایمنی، از بین ببرند. به‌عنوان مثال، ملیتین یک ACP متشکل از ۲۶ باقیمانده اسیدآمینه است و ترجیحاً می‌تواند فسفولیپاز A2 را در سلول‌هایی فعال کند که انکوژن Ras را بیش از حد بیان می‌کنند و منجر به تخریب انتخابی سلول‌ها می‌شود. در مطالعه دیگری، دانشمندان کشف کردند که یک مشتق آلفرون غنی از هیستیدین می‌تواند به درستی فعالیت سلول کشنده طبیعی لنفوسیت‌ها را در مدل موش برای کشتن تومور تحریک کند. در حال حاضر، شواهد بیشتری نشان می‌دهد که داروهایی با اثرات تعدیل‌کننده ایمنی می‌توانند اثرات مفیدی برای درمان‌های سرطان داشته باشند (Zhang, 2023).

۴- پپتیدهای ضد سرطان مارپیچ- α

ACPها با ساختارهای مارپیچ- α گروه عمده ای از ACPها با توالی‌های کوتاه و ساختارها و ترکیبات ساده هستند که عموماً از اسیدهای آمینه اساسی مانند لیزین و آرژنین تشکیل شده‌اند. لیزین (K) و آرژنین (R) دو نوع اسیدآمینه آبدوست با یک گروه آمین و یک گروه گوانیدینیم در زنجیره‌های جانبی خود هستند که به تشکیل پپتیدهایی با بار مثبت خالص در pH خنثی کمک می‌کنند (Hadianamrei, 2022). در مقایسه با لیزین، آرژنین حاوی گروه گوانیدینیم دارای پتانسیل بالاتری برای انجام جاذبه الکترواستاتیکی و پیوند هیدروژنی با غشای آنیونی با میل ترکیبی بالا است. در مقابل، لیزین با گروه آمینه -E در زنجیره جانبی آبریزی بیشتری نسبت به آرژنین نشان می‌دهد و سمت آلکیل غیرقطبی طولانی‌تری دارد. زنجیره می‌تواند وارد ناحیه آبریز غشای سلولی شود و سمیت سلولی ACPهای مارپیچ- α را در برابر سلول‌های سرطانی افزایش دهد. علاوه بر بار خالص مثبت، آبریزی ACPها همچنین می‌تواند بر فعالیت‌های بیولوژیکی آن‌ها تأثیر بگذارد (Zhang, 2023). به‌طور معمول، درصد باقی‌مانده‌های آبریز در ACPها می‌تواند به ۳۰ درصد برسد که باعث می‌شود این مولکول‌ها دارای یک ترکیب مارپیچی با هر دو صورت قطبی و غیر قطبی در محیط‌های آبریز باشند. پپتیدهایی با افزایش آبریز در صورت غیرقطبی، پیچ خوردگی و توانایی‌های خودآرایی خود را افزایش می‌دهند و می‌تواند عمیق‌تر به ناحیه آبریز غشای سلول وارد شود و پتانسیل تشکیل منافذ یا ساختارهای کانالی را در غشای سلول سرطانی افزایش دهد. ACPها با افزایش آبریزی، فعالیت‌های ضد سرطانی و همولیتیک افزایش یافته نسبت به سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهد (Juretić, 2020).

۵- پپتیدهای ضد سرطانی بتا

دسته دوم از ACPها یک ساختار ورقه β را نشان می‌دهد که شامل حداقل یک جفت دو رشته β و همچنین ۲-۸ اسیدآمینه سیستئین است که ۱-۴ جفت پیوند S-S درون مولکولی را تشکیل می‌دهد. تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی در ساختارهای مولکولی ACPهای ورقه β اغلب برای تثبیت ساختار و فعالیت‌های بیولوژیکی این پپتیدها ضروری است. به دلیل پایداری بالای ساختارهای ورقه β ACPها، پس از اتصال با غشاهای فسفولیپیدی، انتقال ساختاری را انجام نمی‌دهند. دیفنسین‌ها

یکی از ACP های کاتیونی و تحقیقاتی خوبی هستند که از ۲۹ تا ۴۵ باقیمانده اسیدآمینه تشکیل شده است. دیفنسین ها به طور کلی از سه تا شش پیوند دی سولفیدی تشکیل شده اند که ساختارهای ورقه β حلقوی و سه رشته ای با حوزه های آگریز و آبدوست از هم جدا شده فضایی ایجاد می کنند. دفاع به عنوان مثال، α -دیفنسین ها حاوی پیوندهای دی سولفیدی در موقعیت های Cys1-Cys6، Cys2-Cys4 و Cys3-Cys5 هستند، در حالی که Cys1-Cys5، Cys2-Cys4 و Cys3-Cys6 برای β -دیفنسین ها هستند. تشکیل ساختار نردبان سیستین حلقوی با حفظ ساختار و پایداری مولکولی ستون فقرات حلقوی، نقش اساسی در تعیین فعالیت ضد سرطانی دیفنسین ها ایفا می کند. ساختارهای پایدار و حلقوی دارای مساحت سطح بالا و انعطاف پذیری ساختاری کمتری هستند که توانایی و گرینش پذیری اتصال با سلول های سرطانی را بهبود می بخشد (Kardani, 2021) و (Norouzi, 2022).

۶- پپتیدهای ضد سرطان با ساختارهای گسترده

ACP ها با ساختارهای گسترده عموماً غنی از آرژنین، پرولین، تریپتوفان، گلیسین و هیستیدین هستند، اما فاقد ساختارهای ثانویه معمولی هستند. ساختارهای توسعه یافته تنها توسط پیوندهای هیدروژنی و سایر فعل و انفعالات غیرکووالانسی تثبیت می شوند. به طور معمول، PR-39 یک ACP خطی است که از پرولین (۴۹٪) و آرژنین (۲۴٪) تشکیل شده است که از نوتروفیل های خوک جدا شده است. PR-39 از ۳۹ باقیمانده اسیدآمینه تشکیل شده است و فاقد ساختار منظم است. PR-39 با القای بیان syndecan-1 فعالیت های ضد سرطانی را بر روی رده های سلولی سرطان کبد انسان اعمال می کند. اثرات ضد سرطانی مشابهی نیز بر روی سلول های سرطان کبدی فاکتور لوسمی کبدی مشاهده شد که آن ها با ژن PR-39 ترانسفکت شدند. آلفورون گروه دیگری از ACP مشتق شده از حشرات با دامنه های غنی از گلیسین است که می تواند سلول های کشنده طبیعی و سنتز اینترفرون را برای درمان ضد تومور در موش فعال کند (Chiangjong, 2020) و (Norouzi, 2022) و (Zhang, 2023).

۷- پپتیدهای ضد سرطان حلقوی

ACP های حلقوی شامل یک ستون فقرات پپتیدی چرخه ای سر به دم با پیوندهای دی سولفیدی هستند که پایداری بسیار بالاتری نسبت به مولکول های خطی نشان می دهند. H-10 پنتاپپتید حلقوی است که اثر سیتوتوکسیک وابسته به غلظت را بر سلول های ملانوما بدخیم B16 موش و لنفوسیت های محیطی انسان و سلول های عضله صاف آئورت موش صحرایی بدون سمیت سلولی آشکار نشان می دهد (Xie, 2020) و (Zhang, 2023).

۸- منابع طبیعی پپتیدها با فعالیت ضد سرطانی

اخیراً تعدادی از ACP های طبیعی با خواص کاتیونی، آنیونی یا خنثی در موجودات مختلف از جمله دریایی، گیاهی، مخمر، قارچها، باکتری ها و گاو کشف شده است (Chiangjong, 2020). تجزیه آنزیمی، و اثرات ضد تکثیر بر رشد سلول های سرطانی انسان نشان می دهد. ترکیبات پپتیدی زیست فعال هم از انسان و هم از حیوانات دارای خواص ضد سرطانی هستند (Lath, 2023). برخی از پپتیدهای فعال زیستی از منابع جانوری آبی، مانند قورباغه، وزغ، ماهی، ماهی مرکب، نرم تنان و سایر موجودات نیز با فعالیت های ضد سرطانی بالقوه شناسایی شده اند (Pangestuti, 2013). حاوی طیف گسترده ای از پپتیدهای ضد میکروبی است که سمیت سلولی را نسبت به سلول های سرطانی انسان نشان می دهد. شیر و فرآورده های لبنی حاوی مقدار زیادی مولکول هستند که فعالیت های زیستی مختلفی از خود نشان می دهند (Kumar, 2020). پپتیدهای زیست فعال تهیه شده از شیر و فرآورده های لبنی از طریق هضم با واسطه آنزیم به عنوان عوامل زیست فعال قابل توجه با فعالیت های ضد سرطانی در نظر گرفته شده اند. پروتئین های لاکتوفرین تحت درمان با پپسین در شرایط اسیدی می توانند پپتیدهای کاتیونی با فعالیت های سیتوتوکسیک آشکار علیه میکروارگانیزم ها و سلول های سرطانی را از طریق مکانیسم های

توقف چرخه سلولی، اثرات ضد رگ زایی، اثرات ضد متاستاز، تعدیل ایمنی، نکروز و آپوپتوز تولید کنند (Wang, 2017). بنابراین، شیر نه تنها می تواند پروتئین های ضروری را به عنوان مواد مغذی در یک رژیم غذایی عادی روزانه تامین کند، بلکه پتانسیل هایی برای آماده سازی ACPs برای پیشگیری و مدیریت سرطان دارد. پپتیدهای طبیعی از منابع غذایی با فعالیت ضد سرطانی در سال های اخیر افزایش یافته است. به عنوان مثال، پپتید HVLSRAPR به دست آمده از هیدرولیزهای اسپیرولینا پلاتنسیس، فعالیت های سیتوتوکسیک سلولی انتخابی و آشکار را نسبت به سلول های سرطانی HT-29 نشان می دهد اما با اثرات بازدارنده کمی بر تکثیر سلول های طبیعی کبد. اثرات مهارتی قوی علیه رده های سلولی PC-3، DU-145، H-1299 و HeLa.80 به طور مشابه، هیدرولیز پروتئین سویا همچنین حاوی بخش های پپتیدی زیادی مانند Lunasin، RKQLQGVN، GLTSK، LSGNK، GEGSGA، MPACGSS و MTE است. که می تواند اثرات ضد تکثیری مشخصی را روی سلول های HT-29 سرطان کولورکتال اعمال کند (Zhang, 2023) و (Chiangjong, 2020). سموم و ترشحات مخاطی حیوانات مختلف نیز از پروتئین یا پپتید تشکیل شده است که قرن ها به عنوان عوامل درمانی در طب سنتی استفاده می شد و در حال حاضر برای کشف ACP های جدید مورد بررسی قرار می گیرد. بقایای اسید آمینه ای که از زنبور عسل *Apis mellifera* به دست می آید و اثرات مهارتی بر رشد سلول های سرطانی مختلف در شرایط آزمایشگاهی نشان می دهد، از جمله آستروسیتوما، لوکمیک، تومور ریه، کارسینوم تخمدان، کارسینوم سنگفرشی، گلیوما، کارسینوم پروستات سلولی، سرطان پروستات و سلول های سرطانی کلیه. علیرغم سمیت سلولی قابل توجهی که برای طیف وسیعی از سلول های تومور دارد، ملیتین نسبت به سلول های طبیعی نیز سمیت دارد (Datta, 2021).

۹- مکانیسم پپتیدهای ضد سرطان برای درمان سرطان

بر خلاف داروهای شیمی درمانی ضد سرطان مرسوم، که عموماً مولکول های زیستی خاص را هدف قرار می دهند، بیشتر ACP های کاتیونی با غشای سلول های سرطانی تعامل دارند و منجر به لیز سلولی و مرگ می شوند. بنابراین، ACP ها فرصت توسعه درمانی برای درمان سرطان را با یک شیوه جدید عمل فراهم می کنند، که مکمل داروهای ضد سرطان معمولی است و سلول های سرطانی نمی توانند مقاومت دارویی در برابر آن ایجاد کنند (Hwang, 2022). مکانیسمی که ACP ها نقش اختلال غشایی خود را انجام می دهند به یک سری از ویژگی های فیزیکی شیمیایی متکی است، مانند توالی مولکول های پپتید، بار مثبت خالص، آبگریزی، ترکیبات ساختاری (ساختار ثانویه، دینامیک و جهت گیری) در غشاها، غلظت پپتید، و ترکیب غشایی سلول ها (Hadianamrei, 2022) و (Hoskin, 2008).

۱۰- خلاصه و چشم انداز آینده

به عنوان عوامل درمانی بالقوه برای درمان سرطان، ACP ها دارای مزایای متعددی هستند، اما همچنین دارای معایب ذاتی خود هستند، از جمله پایداری کم، تخریب آسان، سمیت بالقوه و فراهمی زیستی کم، که ممکن است استفاده بالینی آن ها را رد کند (Zhou, 2022). اخیراً، استراتژی های مختلف برای بازسازی یا اصلاح ACP ها از طریق اصلاح شیمیایی (به عنوان مثال، اصلاح کلاسترول، فسفوریلاسیون، اصلاح پلی اتیلن گلیکول، گلیکوزیلاسیون و پالمیتویلاسیون) یا جایگزینی اسیدهای آمینه طبیعی با آمینو اسیدهای غیرطبیعی، با انتظار می رود که مزایای خود را حفظ کنند و در نتیجه کمبودهای خود را کاهش دهند (Jafari, 2022). ترکیب ACP ها با سایر روش های درمانی پتانسیل بالایی برای افزایش اثرات درمانی، کاهش سمیت و عوارض جانبی و جلوگیری از ایجاد مقاومت دارویی توسط سلول های سرطانی دارد. نسبت به انواع مختلف سلول های سرطانی، در کارآزمایی بالینی مورد ارزیابی قرار می گیرند یا در حال حاضر در مرحله پیش بالینی هستند (Lin, 2021).

۱۱- بحث و نتیجه گیری

مطالعات نشان داده اند برخی از پپتیدها همچنين دارای خواص ضد رگ زایی هستند که می توانند از رشد عروق خونی جدید در تومورهای سرطانی جلوگیری کنند (Liu, 2023) و (Soon, 2020). نمونه هایی از پپتیدهای فعال زیستی که فعالیت ضد سرطانی را نشان داده اند عبارتند از پپتیدهای مشتق شده از لاکتوفیرین، کاتلیسیدین ها و سیکلوتیدها. نشان داده شده است که پپتیدهای مشتق شده از لاکتوفیرین از رشد انواع مختلف سلول های سرطانی از جمله سلول های سرطان سینه، پروستات و ریه جلوگیری می کنند. کاتلیسیدین ها پپتیدهای ضد میکروبی هستند که با القای آپوپتوز و مهار مهاجرت سلول های سرطانی دارای خواص ضد سرطانی هستند. سیکلوتیدها پپتیدهای حلقوی هستند که دارای طیف وسیعی از فعالیت های بیولوژیکی از جمله فعالیت ضد سرطانی هستند (Xie, 2020) و (Zhang, 2023).

اگرچه توسعه و طراحی ACP های انتخابی هنوز چالش برانگیز است و فعالیت ضد توموری ACP ها هنوز قابل پیش بینی نیست و به وضوح از توالی های اولیه قابل استنباط نیست. همچنین می توان تصور کرد که ACP ها راه را برای شیمی درمانی های رایج در درمان های ترکیبی هموار می کنند و بافت تومور را بیشتر تحت تاثیر قرار می دهند. این بررسی به درک چگونگی ارائه این دسته از پپتیدها کمک می کند (Norouzi, 2022).

منابع

1. Anand, U. D. A. C. A. K. S. S. R. M. A. P. D. K... & d. I. L. J. M. P., 2022. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*.
2. Chakraborty, S. D. M. M. T. R. H. F. A. S. H. L. D. B... & A. R., 2020. How cholesterol stiffens unsaturated lipid membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(36), pp. 21896-21905.
3. Chiangjong, W. C. S. & H. S., 2020. Anticancer peptide: Physicochemical property, functional aspect and trend in clinical application. *International Journal of Oncology*, 57(3), pp. 678-696.
4. Chu, D. T. N. T. T. N. L. B. T. D. K. J. J. H. A. P. G... & D. T. C., 2020. Recent progress of stem cell therapy in cancer treatment: molecular mechanisms and potential applications. *Cells*, 9(3), p. 563.
5. Datta, S. & R. A., 2021. Antimicrobial peptides as potential therapeutic agents: a review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, Volume 27, pp. 555-577.
6. Debela, D. T. M. S. G. H. K. D. N. M. T. M. B. W. H. D. C... & M. T., 2021. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE open medicine*, Volume 9, p. 20503121211034366.
7. Fesseha, H. & Y. T., 2020. Cryosurgery: Its principles and application-A Review.. *CPQ Med*, 10(2), pp. 1-18.
8. Hadianamrei, R. T. M. A. B. S. W. J. & Z. X., 2022. Correlation between the secondary structure and surface activity of β -sheet forming cationic amphiphilic peptides and their anticancer activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Volume, 209, pp., 112165.

9. Hadianamrei, R. T. M. A. B. S. W. J. & Z. X., 2022. Rationally designed short cationic α -helical peptides with selective anticancer activity. *Journal of Colloid and Interface Science*, Volume 607, pp. 488-501.
10. Hammoud, Z. K. N. A. L. F. S. E. A. & G.-G. H., 2019. Cyclodextrin-membrane interaction in drug delivery and membrane structure maintenance. *International journal of pharmaceuticals*, Volume 564, pp. 59-76.
11. Hilchie, A. L. H. D. W. & P. C. M. R., 2019. Anticancer activities of natural and synthetic peptides. *Antimicrobial Peptides: Basics for Clinical Application*, pp. 131-147.
12. Hoskin, D. W. & R. A., 2008. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1778(2), pp. 357-375.
13. Hwang, J. S. K. S. G. S. T. H. J. Y. E. K. D. H. & L. G., 2022. Development of anticancer peptides using artificial intelligence and combinational therapy for cancer therapeutics. *Pharmaceutics*, 14(5), p. 997.
14. Jafari, A. B. A. S. F. R. Y. M. & R.-T. M., 2022. Clinical applications and anticancer effects of antimicrobial peptides: From bench to bedside. *Frontiers in Oncology*, Volume 12, p. 350.
15. Jia, L. W. L. L. C. L. Y. & L. Q., 2021. Bioactive peptides from foods: Production, function, and application. *Food & Function*, 12(16), pp. 7108-7125.
16. Juretić, D. G. A. S. D. E. C. K. I. N. G.-B. I. & P. F. X., 2020. The spectrum of design solutions for improving the activity-selectivity product of peptide antibiotics against multidrug-resistant bacteria and prostate cancer PC-3 cells. *Molecules*, 25(15), p. 3526.
17. Kardani, K. & B. A., 2021. Antimicrobial/anticancer peptides: Bioactive molecules and therapeutic agents. *Immunotherapy*, 13(8), pp. 669-684..
18. Kumar, R. A. S. A. S. S. K. B. V. M. M. J. S... & K. S., 2020. Antimicrobial peptides in farm animals: an updated review on its diversity, function, modes of action and therapeutic prospects. *Veterinary Sciences*, 7(4), p. 206.
19. Lath, A. S. A. R. K. N. K. P. & S. N. P. (...), 3..., 2023. Anti-cancer peptides: Their current trends in the development of peptide-based therapy and anti-tumor drugs. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 39(1), pp. 45-84.
20. Lin, L. C. J. Y. Y. L. R. F. X. Z. Y... & P. X., 2021. Membrane-disruptive peptides/peptidomimetics-based therapeutics: Promising systems to combat bacteria and cancer in the drug-resistant era. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(9), pp. 2609-2644.
21. Lopes Lorenzetti, R., 2021. Study of the Molecular Structures and Functional Properties of Proteins from Seven Pea (*Pisum sativum* L.) Genotypes with Different Levels of Protein Content..
22. Luong, H. X. T. T. T. & T. T. H., 2020. Antimicrobial peptides—Advances in development of therapeutic applications. *Life sciences*, Volume 260, p. 118407.

23. Martinez Leo, E. E. R. H. R. A. & S. C. M. R., 2022. Biopeptides with Neuroprotective Effect in the Treatment of Neuroinflammation Induced by Adiposity-based Chronic Disease. *Food Reviews International*, 38(5), pp. 1017-1032.
24. Mathan, S. V. R. M. & S. R. P., 2022. Chemotherapy and radiation therapy for cancer. *In Understanding Cancer.Academic Press.*, pp. 217-236.
25. Morana, O. W. W. & G. C. D., 2022. The apoptosis paradox in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), p. 1328.
26. Norouzi, P. M. M. & T. M. H. H., 2022. Anticancer peptides mechanisms, simple and complex. *Chemico-Biological Interactions.*, p. 110194.
27. Pangestuti, R. & K. S. K., 2013. Marine bioactive peptide sources: Critical points and the potential for new therapeutics. *Marine proteins and peptides: Biological activities and applications*, pp. 533-544..
28. Pillai, S. R. D. M. M. Y. S. E. P. F. S. & G. R. J., 2019. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. *Cancer and Metastasis Reviews.*, Volume 38, pp. 205-222..
29. Rajagopalan, V. & B. L. L., 2020. Activation of Caspase-3 by Apoptotic Peptide,(KLAKLAK) 2: Designing Novel Targeted Cancer Therapies. *CASPASE-3*, p. 107.
30. Raj, S. K. S. C. R. K. K. K. M. A. G. N... & K. D., 2021. Specific targeting cancer cells with nanoparticles and drug delivery in cancer therapy.. *In Seminars in cancer biology*, Volume 69, pp. 166-177.
31. Su, X. W. W. J. C. Q. Z. H. L. B. L. Y... & M. Z. W., 2022. A Carbonic Anhydrase IX (CAIX)- Anchored Rhenium (I) Photosensitizer Evokes Pyroptosis for Enhanced Anti- Tumor Immunity. *Angewandte Chemie International Edition*, 61(8), p. e202115800.
32. Wang, B. H. F. H. Y. W. Q. W. D. S. Y. & W. J., 2022. Cancer incidence and mortality and risk factors in member countries of the" Belt and Road" initiative. *BMC cancer*, 22(1), p. 582.
33. Wang, H. Z. J. J. L. S. B. X. P. A. J... & N. S., 2020. Mechanism of Heshouwuyin inhibiting the Cyt c/Apaf-1/Caspase-9/Caspase-3 pathway in spermatogenic cell apoptosis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, Volume 20, pp. 1-14..
34. Wang, L. D. C. L. X. H. W. & S. X., 2017. Anticancer potential of bioactive peptides from animal sources. *Oncology reports*, 38(2), pp. 637-651.
35. Xie, M. L. D. & Y. Y., 2020. Anti-cancer peptides: Classification, mechanism of action, reconstruction and modification. *Open Biology*, 10(7), p. 200004.
36. Yang, J. G. A. Q. Z. & R. J., 2022. Organelle-targeted therapies: a comprehensive review on system design for enabling precision oncology. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), p. 379.
37. Yang, Y. Z. X. C. L. G. X. Y. H. D. X. & Z. Y., 2022. Multifunctional gold nanoparticles in cancer diagnosis and treatment. *International journal of nanomedicine*, pp. 2041-2067.

38. Zhang, Y. W. C. Z. W. & L. X., 2023. Bioactive peptides for anticancer therapies. *Biomaterials Translational*, 4(1), p. 5.
39. Zhou, M. Z. X. C. K. Z. S. S. Y. W. T... & J. Y., 2022. The role of cell- penetrating peptides in potential anti- cancer therapy. *Clinical and Translational Medicine*, 12(5), p. e822.

Bioactive peptides a new therapeutic strategy against cancer cells

Golshan Baratvand

Master's degree in genetics, Azad University of Ahvaz branch, Ahvaz, Iran

Abstract

Bioactive peptides have been considered as therapeutic agents due to their ability to selectively target disease-specific molecular pathways. Anti-cancer peptides are a group of bioactive peptides that promise cancer treatment by regulating cell signaling pathways and inducing apoptosis in cancer cells. A new therapeutic strategy against cancer cells is the use of anticancer peptides (ACPs). The physicochemical properties, amino acid composition and addition of chemical groups to the ACP sequence affect the structure, charge and orientation of the secondary structure and lead to a change in the targeting characteristic and interaction of ACP with the cell as well as the ability of the peptide to penetrate. Stability and efficacy of ACPs, both natural peptides and modified peptides, have been developed by replacing neutral or anionic amino acid residues with cationic amino acid residues or by adding a chemical group. Modified peptides lead to increased effectiveness of cancer treatment. Due to this effectiveness, ACPs have recently been considered for the production of drugs and vaccines and have been evaluated in different stages of clinical trials. These peptides are small and natural molecules that can be obtained from various sources such as proteins, plants and animal products. More research is needed to fully understand the mechanism of action of bioactive peptides and their potential as anticancer therapies, these small molecules hold promise for the development of new and effective cancer treatments. In this review, we discuss bioactive peptides as anticancer agents, focusing on the mechanisms underlying their anticancer activity and the importance of peptide structure and sequence in determining their biological activity, recent progress and challenges in the development of bioactive peptides as anticancer therapies.

Keywords: Anticancer peptide, antimicrobial peptide, apoptosis, amino acids
