

مقاومت هم زمان به چند دارو،
علتی برای شکست شیمی درمانی

سرطان

ترجمه: دکتر ثریا منتظری

مقدمه

شکست شیمی درمانی سرطان اغلب مربوط به مقاومت سلولهای سرطانی نسبت به ترکیبات سمی سلول کش می باشد. این مقاله توضیحی بر یکی از مکانیسم های مقاومت، و قدم های برداشته شده برای غلبه بر آن است.

بحث

در ساده ترین بیان، عبارت «مقاومت به داروهای ضدسرطان» نشانگر این حقیقت است که بیشتر تومورها با روش های شیمی درمانی موجود نمی توانند ریشه کن شوند. اگر چه تعداد نسبتاً کمی از سرطان های غیر معمول مانند

لوسمی حاد کودکان و تومورهای بیضه امروزه غالباً با توأم درمانی معالجه می‌شوند، درمان دارویی بیشتر تومورهای سفت (Solid) شایع مانند سرطان ریه، کولون و پستان در بهترین حالت تسکین دهنده بوده و در بسیاری از موارد کاملاً بی‌اثر می‌باشد.

دلیل اصلی چنین وضعیتی این است که داروهای ضدسرطان موجود، نسبت درمانی (Therapeutic Ratio) خوبی ایجاد نمی‌کنند. یعنی حداکثر داروی قابل مصرف که برای سلولهای طبیعی بدن سمی نباشد، برای کاهش بقای سلولهای تومور به سطحی که کنترل دائمی ایجاد کند، کافی نیست. برای حل این مشکل، بیشتر رژیم‌های درمانی جدید شامل سه یا چهار داروی ضدسرطان مختلف می‌باشند که مکانیسم اثر متفاوتی داشته و در عین حال سمیت مشابهی ندارند. اگر چه این روش تا حدودی سبب بهبود نتایج درمانی شده ولی هنوز مشکل اساسی یعنی «مقاومت دارویی» وجود دارد.

✿ عبارات «مقاومت به داروهای ضدسرطان» نشانگر این حقیقت است که بیشتر تومورها با روش‌های شیمی درمانی موجود نمی‌توانند ریشه کن شوند. ۶۶

مقاومت دارویی بالینی می‌تواند به دو دسته تقسیم شود:

الف - بسیاری از انواع شایع تومورها (مانند سرطان کولون و بعضی انواع سرطان ریه غیر از نوع Small cell) به شیمی درمانی پس از تشخیص اولیه، پاسخ نمی‌دهند که به این نوع

«مقاومت ذاتی» گفته می‌شود.

ب - سایر انواع تومورها مانند سرطان ریه ناشی از سلولهای کوچک، لوسمی میلوئید حاد و سرطان تخمدان که معمولاً پاسخ خوبی به شیمی درمانی اولیه نشان می‌دهند (میزان پاسخ کامل به طور معمول ۵۰ درصد) ولی تقریباً همیشه بیماری عود می‌کند و یک مقاومت پیشرونده به سایر درمان‌های دارویی نشان می‌دهد که گفته می‌شود این تومورها «مقاومت اکتسابی» نشان داده‌اند.

شواهد بالینی بدست آمده از مقاومت دارویی اکتسابی در اوائل دهه ۱۹۴۰ مشاهده گردید. ابتدا پاسخ‌های خوبی در لوسمی و لنفوم بزرگسالان با استفاده از نیتروژن موستارد یا آنتی فولات‌ها (Antifolates) بعد از تک درمانی به دست آمد ولی این پاسخ‌ها اغلب کم دوام بودند و عود بیماری ناشی از مقاومت به داروهای ضدسرطان اصلی بود. مقاومت اکتسابی ممکن است ناشی از Selection سلولهای ذاتاً مقاوم به دارو و پر کردن مجدد تومور با سلولهای ذاتاً مقاوم به دارو، در نتیجه شکست درمانی خط اول برای ریشه کنی این سلولها باشد و یا ممکن است بروز مقاومت نتیجه تحریک متغیرهای بیوشیمیایی یا ژنتیکی باشد که میزان مقاومت سلولی به آن دارو و احتمالاً مقاومت متقاطع به داروهای دیگر را افزایش می‌دهد.

واضح است که پیدایش مقاومت دارویی منحصر به سلولهای سرطانی نیست. انواع مختلف ارگانیزم‌ها شامل باکتریها، پروتوزوآها و حشرات قادر هستند که به تعدادی از داروهای سمی مقاوم شوند. دو نمونه معمولی عبارتند از: مقاومت ایجاد شده توسط انگل

مالاریا، پلاسمودیوم فالسیپاروم (Plasmodium Falciparum) نسبت به ترکیبات ضد مالاریای مختلف شامل کلروکین و پروگوانیل و نیز مقاومت باکتری استافیلوکوک طلائی (Staphylococcus Aureus) به چند دارو که به اکثر آنتی بیوتیک‌ها مقاوم می‌باشد. هر دوی این نوع مقاومت‌ها تهدیدی برای ایجاد اپیدمی‌های غیر قابل درمان است.

مکانیسم‌های مقاومت دارویی

شناخت مکانیسم‌های ایجاد پدیده بالینی مقاومت دارویی به عوامل شیمی درمانی به وسیله مطالعات آزمایشگاهی انجام گرفته است. مشخصات سلولهای حساس به دارو با سلولهای مقاوم به دارو (ذاتی یا اکتسابی) مقایسه گردیده‌اند. سلولهای مقاوم از نمونه‌های تومور اولیه جدا گردیده یا در آزمایشگاه پس از تماس طولانی با داروهای ضد سرطان جدا شده‌اند.

انواع مختلف تغییرات بیوشیمیایی و ژنتیکی می‌تواند سبب افزایش مقاومت به داروهای ضد سرطان شود. اولاً کاهش برداشت (uptake) دارو توسط سلول یا افزایش خارج کردن دارو از سلول (efflux) موجب کم شدن غلظت دارو در محل هدف می‌شود. به عنوان مثال این کار می‌تواند توسط فعالیت زیاد پروتئین ناقل مستقر در غشا به نام P-گلیکوپروتئین ایجاد گردد. ثانیاً تغییر شکل فضایی اهداف داروهای ضد سرطان باعث کاهش در اثر آنها می‌شود. مقاومت به متوترکسات همراه با تغییراتی در غلظت آنزیم هدف یعنی آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) است که این کار یا با تولید بیش

از حد اشکال مختلف آنزیم و یا با ساخته شدن زیاد این آنزیم توسط ژن‌های تقویت شده است. توپوایزومراز II (TopoII) آنزیم هدف برای دو کسوروی سین و اتوپوزاید، مثال دیگری برای این مورد است که چگونه افزایش فعالیت پروتئینی که هدف دارو است، می‌تواند سبب مقاومت دارویی گردد.

● شناخت مکانیسم‌های ایجاد پدیده

بالینی مقاومت دارویی به عوامل شیمی درمانی، بوسیله مطالعات آزمایشگاهی انجام گرفته است. ●

تغییر در متابولیسم سلولی داروهای ضد سرطان با ایجاد تغییراتی در غلظت آنزیم‌های متابولیکی نیز به عنوان مکانیسمی برای کاهش فعالیت دارویی است. برای مثال، تری پپتید گلوتاتیون (GSH) و آنزیم‌های وابسته به آن قادر هستند که با بسیاری از ترکیبات آلکیله کننده فعال که در کلینیک مصرف می‌شوند، واکنش داده و آنها را خنثی کنند.

بالاخره روش جدید برای درک مکانیسم‌های مقاومت دارویی، مستلزم بررسی چگونگی مرگ سلولی توسط نمود ژن‌های معین می‌باشد. انواع زیادی از داروهای ضد تومور هستند که خود ویرانگری سلول (Apoptosis) را در سلولهای حساس القا می‌کنند. فعال شدن ژن bcl-2 که موجب مهار فرآیند خود ویرانگری سلول می‌شود ممکن است موجب مقاوم شدن سلول به آپوپتوز ناشی از دارو شود که سمیت ناشی از دارو را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

مقاومت به چند دارو

برای مطالعه علت مقاومت دارویی در آزمایشگاه، هسته سلولهای مقاوم به درمان را از راه قرار دادن سلولهای سرطانی حساس به دارو در مقابل مقادیر فزاینده‌ای از داروهای ضدسرطان، جدا کرده‌اند. اگر داروی انتخاب شده از گروه ترکیبات طبیعی مشخص با ویژگی‌های خاص از قبیل وزن مولکولی بالا و چربی دوستی باشد (مانند دوکسوروبی‌سین)، سلولهای مقاوم جدا شده غالباً نه فقط به دوکسوروبی‌سین مقاوم هستند، بلکه ممکن است مقاومت متقاطع به سایر داروهای حتی ساختمانی متفاوت دارند یا ترکیبات دارویی طبیعی با اثرات مشابه نیز انتقال یابد.

تغییر در متابولیسم سلولی داروهای ضدسرطان با ایجاد تغییراتی در غلظت آنزیم‌های متابولیکی نیز به عنوان مکانیسمی برای کاهش فعالیت دارویی است. ۶۶

این مقاومت متقاطع هم زمان به بسیاری از داروهای که ساختمان متفاوتی دارند، مقاومت کلاسیک به چند دارو (Multi Drug Resistance = MDR) یا مقاومت دارویی Pleotropic نامیده می‌شود. Biedler و Riehm از بیش از ۲۵ سال قبل اولین کسانی بودند که استخلاف سلولهایی با فنوتیپ MDR را مطرح کردند. گروه داروهای که در این فنوتیپ قرار می‌گیرند شامل دوکسوروبی‌سین، وین کریستین، وین بلاستین، آکتینومایسین D، کلشی سین و اتوپوزاید (Etoposide) بوده ولی

ترکیبات صناعی مانند سیس پلاتین، سایتوزین آرابینوزاید، سیکلوفسفامید و متوترکسات جزو این گروه نبودند.

علاوه بر عدم تشابه ساختمانی، داروهای گروه MDR مکانیسم‌های اثر مختلفی دارند. بعضی روی میکروتوبول‌ها اثر می‌کنند و برخی سنتز DNA، RNA یا پروتئین را مهار می‌کنند. یادآوری این مسئله مهم است که MDR پدیده‌ای است که در سلولهای جدا شده و در آزمایشگاه اتفاق می‌افتد و تنها یک مدل سودمند برای توضیح مکانیسم‌های در برگیرنده مقاومت دارویی در کلینیک را به دست می‌دهد.

مقاومت دارویی (MDR) با کاهش غلظت دارو در سلولها و از دیاد فعالیت یک گلیکوپروتئین غشایی هم معنی شده است. اولین سر نخ برای شناخت مکانیسم‌های ایجاد MDR از مطالعات انتقال دارویی به دست آمد که نشان داد در سلولهای مقاوم، داروی کمتری نسبت به سلولهای حساس به دارو، انباشته می‌شود. در واقع به نظر می‌رسید که ورود دارو به داخل سلول طبیعی باشد ولی سلول مقدار بیشتری از دارو را به فضای خارج سلولی بر می‌گرداند. در سال ۱۹۷۶، Ling و Juliano این پدیده را با ظهور یک گلیکوپروتئین سطحی (170 KDa) که به عنوان گلیکوپروتئین P شناخته شده، مربوط ساختند.

تجزیه ژنتیکی ثابت کرده که گلیکوپروتئین P توسط یک خانواده کوچک از ژنهای همولوگ تولید می‌شود که به نام ژنهای mdr نامیده شده و در سلولهای انسان، هامستروموش دیده شده‌اند. توالی اسیدهای آمینه گلیکوپروتئین P نشان می‌دهد که مشابه با تعدادی از پروتئین‌های

ناقل مستقر در غشا است مثل پروتئین انتقال غشایی که مقاومت کلروکین را در انگل مالاریا (پلاسمودیوم فالسی پاروم) سبب می‌شود و یا Cystic Fibrosis Transport Regulator (CFTR)، محصول ژن ایجاد کننده سیستیک فیبروزیس. هم چنین ثابت شده که گلیکوپروتئین P به عنوان پمپ خروجی وابسته به انرژی عمل می‌کند. بنابراین تصور بر این است که گلیکوپروتئین P، داروهای سیتوتوکسیک را از داخل سلول به خارج پمپ کرده و به این ترتیب سبب بروز مقاومت دارویی می‌گردد (شکل ۱).

● اکنون نشان داده شده که وراپامیل می‌تواند مستقیماً به گلیکوپروتئین P باند شود، و به نظر می‌رسد که راه تغییر مقاومت از طریق بلوکه کردن رقابتی این پروتئین باشد. ۶۶

وقتی گلیکوپروتئین P برای اولین بار مطرح شد، به نظر می‌رسید که این پروتئین فقط روی سلولهای مقاوم دارویی وجود دارد و بنابراین به صورتی بالقوه شیمی درمانی را که هدفگیری اختصاصی آن تومور است، بی‌اثر می‌سازد. ولی وقتی آنتی‌بادیهای علیه گلیکوپروتئین P کشف شدند، واضح بود که پروتئین به طور گسترده در سلولهای نرمال نیز وجود دارد.

راه غلبه بر MDR

راه اصلی برای غلبه بر MDR، استفاده از مقادیر اضافی در شیمی درمانی، تغییر دهنده‌های مقاومت می‌باشد که وقتی همراه با یک داروی ضد سرطان به کار می‌رود، منجر به

برگرداندن حساسیت در سلولهای مقاوم می‌شود. Tsuruo و همکاران ثابت کردند که بعضی مواد فعال بر روی غشا مثل بلوکه کننده کانال‌های کلسیمی، وراپامیل قادر بودند که حساسیت دارویی را به سلولهای MDR بازگردانند. در ابتدا به نظر می‌رسید که افزایش جریان خروجی داروهای ضدسرطان مشاهده شده در سلولهای MDR ممکن است مربوط به انتقال کلسیم باشد و بنابراین مسدود کننده‌های کانال کلسیم باید حساسیت را به این سلولها برگردانند، با این وجود دیده شد که وراپامیل تغییر دهنده فعالی برای MDR است، حتی در سلولهایی که فاقد کانال‌های کلسیم باشند.

اکنون نشان داده شده که وراپامیل می‌تواند مستقیماً به گلیکوپروتئین P باند شود و به نظر می‌رسد که راه تغییر مقاومت از طریق بلوکه کردن رقابتی این پروتئین باشد. اساساً به نظر می‌رسد که وراپامیل به گلیکوپروتئین P متصل شده و خودش از سلول بیرون رانده می‌شود. بنابراین داروی ضدسرطان داخل سلول باقی می‌ماند و توسط پروتئین انتقال غشایی جا به جا نمی‌شود (شکل ۲).

در طول سالهای دهه ۱۹۸۰، پس از کشف وراپامیل به عنوان یک تغییر دهنده مقاومت (Modifier)، ترکیبات دیگری شامل ترکیب ایمونوساپرسیو سیکلوسپورین A، ثابت شد که دارای خواص تغییر دهنده مقاومت می‌باشند. سیکلوسپورین A دارای میل ترکیب نسبتاً بالایی برای گلیکوپروتئین P می‌باشد و مانند وراپامیل می‌تواند با اتصال به پروتئین، آن را مسدود نماید. جدول ۱ تعداد دیگری از ترکیبات شناخته

جدول ۱ - ترکیبات شناخته شده که دارای اثر متقابل با گلیکوپروتئین P می‌باشند.

داروهای ضدسرطان

الکالوئیدهای وینکا (مانند وین بلاستین)
آنتراسیکلین‌ها (مانند دوکسوروبی‌سین)
اپی پودوفیلوتوکسین‌ها Epipodophyllotoxins (مانند اتوپوزاید)
آنتی بیوتیک‌ها (مانند آکتینو مایسین D)
دیگر داروها (مانند تاکسول Taxol، میتومایسین C)
استروئیدهای تغییر یافته (مانند تاموکسی فن)

تغییر دهنده‌های مقاومت

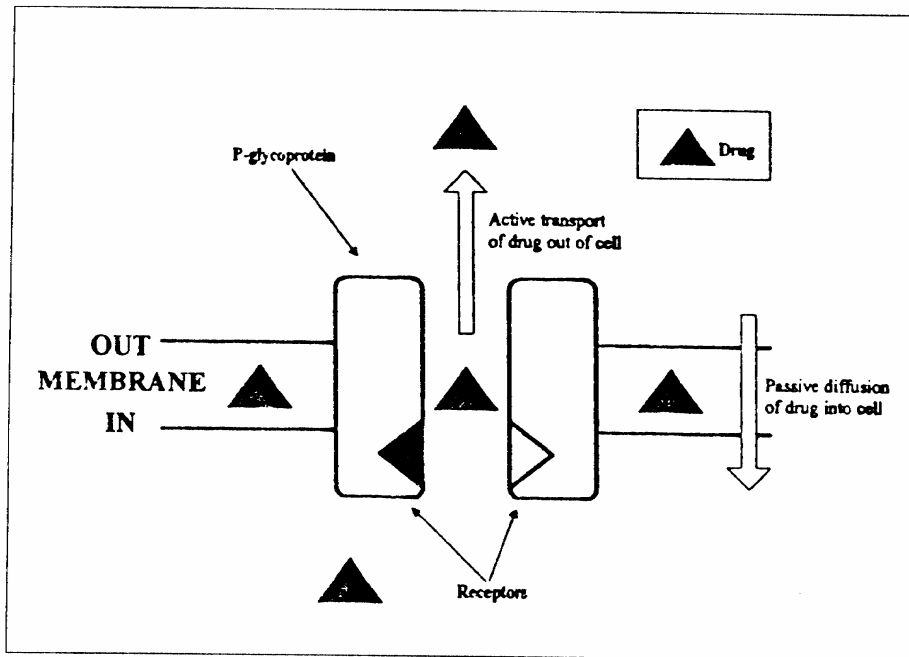
مسدود کننده‌های کانال کلسیم (مانند وراپامیل)
ضد آریتمی‌ها (مانند کینیدین)
سرکوب کننده‌های ایمنی (مانند سیکلوسپورین A، Tacrolimus)
هورمون‌های استروئیدی (مانند پروژسترون)
ضدجنون‌ها (مانند فنوتیازین‌ها)
دترجنت‌ها (مانند Tween - 80)
آنتی هیستامین‌ها (مانند ترفنادین)

بوده و حدود ۱۰ برابر قوی‌تر است و به عنوان یک آنتاگونیست گلیکوپروتئین P عمل می‌کند.

PSC-۸۳۳ هم‌چنین سبب افزایش سطح خونی داروهای ضدسرطانی می‌شود که سوپسترای گلیکوپروتئین P هستند. این مسئله احتمالاً به این دلیل است که غلظت بالایی از گلیکوپروتئین P در سطوح سلولهای مجرای صفراوی، توبولهای پروکسیمال کلیه، کولون و روده کوچک وجود دارد. در این محل‌ها وجود گلیکوپروتئین P شرط اصلی داشتن نقشی در انتقال توکسین‌ها از بدن می‌باشد. بنابراین هر افزایش پاسخ تومور پس از استفاده از یک تغییر

شده برای تداخل با گلیکوپروتئین P را نشان می‌دهد.

مانع اصلی برای موفقیت استفاده از این تغییر دهنده‌های اولیه، سمیت آنها در داخل بدن بود. ولی اکنون چند مثال در مورد «نسل دوم» حساس کننده‌های شیمیایی با قدرت اثر زیاد برای معکوس کردن MDR، وجود دارد. مطالعات انجام شده در کارخانه ساندوز منجر به شناسایی ترکیبی از این گروه به نام PSC-۸۳۳ گردید که یک آنالوگ جدید سیکلوسپورین است و ترکیبی راهنما در مطالعات کلینیکی به عنوان تغییر دهنده مقاومت می‌باشد. این ترکیب، فاقد فعالیت ایمنوساپرسیو سیکلوسپورین A



شکل ۱- وجود یک مکانیسم احتمالی برای تاثیر گلیکوپروتئین P. انتشار داروها به داخل سلول به صورت فعال از میان غشای پلاسمایی. استفاده از ATP به عنوان منبع انرژی، سپس گلیکوپروتئین P به طور فعال دارو را از داخل سلول به فضای خارج سلولی پمپ می‌کند.

کلینیکی اولیه، امیدبخش به نظر می‌رسد. آزمایشات بزرگی در اروپا و آمریکای شمالی در جریان است در جایی که تغییر دهنده‌ها در حال همراه شدن با آنتراسیکلین‌ها (Anthracyclines) و آلکالوئیدهای وینکا (Vinca) می‌باشند. آزمایشات بر روی داروهای مقاوم در تومورهای سفت به طور کلی طراحی مشکل‌تری دارند و نتایج برای تفسیر کردن مشکل‌تر می‌باشند. آزمایشات محدودی که تا به حال انجام شده به طور یکسانی منفی بوده‌اند.

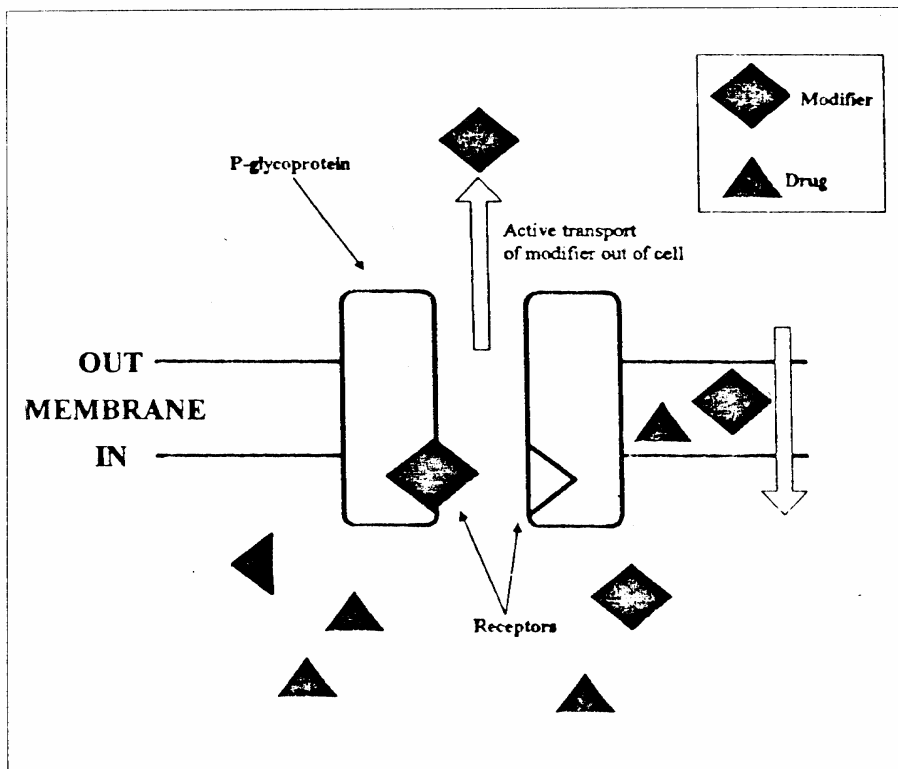
علیرغم این حقیقت که بیش از دو دهه است که تحقیق بر روی فعالیت گلیکوپروتئین P

دهنده، می‌تواند به تاخیر در کلیرانس داروی سیتوتوکسیک مربوط شود تا اثر مستقیم ۸۲۲- PSC روی گلیکوپروتئین P در سلولهای تومور. این فاکتور روی طرح و تفسیر فاز II در آزمایشات بالینی برای استفاده از این ماده، موثر خواهد بود.

ارزش بالینی تنظیم کاهش فعالیت گلیکوپروتئین P هنوز ثابت نشده است. تاکنون هیچ مورد ثابت شده‌ای برای استفاده تغییر دهنده‌های مقاومت در تجربه استاندارد وجود ندارد. ولی تحقیق وسیعی در استفاده از تغییر دهنده‌های مقاومت در درمان لنفوم، لوسمی و میلوما وجود دارد در حالی که نتایج آزمایشات

نمودن mdr چگونه کنترل می‌شود؟ آیا گلیکوپروتئین P به طور قابل اعتمادی می‌تواند به عنوان وسیله‌ای برای تشخیص قرار بگیرد؟ قبل از آنکه که تغییر دهنده‌های مقاومت، جزیی از برنامه‌های استاندارد درمان سرطان‌های مقاوم به درمان با داروهای ضدسرطان شوند، این سئوالات باید پاسخ داده شوند.

انجام می‌گیرد، بسیاری از سئوالات هنوز بی‌جواب مانده است. نقش دقیق گلیکوپروتئین P در مقاومت بالینی نسبت به داروهای ضدسرطان در شیمی‌درمانی سرطان چه می‌باشد؟ نقش گلیکوپروتئین P در بسیاری از بافتهای طبیعی که در آنها نمود یافته‌اند، چه می‌باشد؟



شکل ۲- وجود یک مکانیسم احتمالی برای غلبه بر MDR. هر دو ماده (داروی ضدسرطان و تغییر دهنده) به صورت غیرفعال از میان غشای پلاسمایی به داخل سلول نفوذ می‌کنند. «تغییر دهنده» به گلیکوپروتئین P متصل شده و به جای دارو به طور فعال از سلول بیرون می‌رود. داروی ضدسرطان به طور طبیعی قادر به انباشته شدن در داخل سلول می‌شود.

منبع:

1. Holmes. J. Multi Drug Resistance as a cause of cytotoxic drug failure pharm J. 1996; 257: 294 - 296