نقش P-glycoprotein
در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

دکتر تقی قفقازی، دکتر حسین نجف‌زاده
گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی اصفهان

■ **خلاصه**

از آنجایی که P-glycoprotein (P-gp) نقش مهمی در نقل و انتقال مواد اندوژن و اگزوژن از جمله داروها در بدن دارد، شناخت بیشتر این سیستم از دیدگاه فارماکولوژی اهمیت دارد. P-gp از طریق هیدرولیز ATP به‌عنوان یک پمپ عمل می‌کند و در بافت‌های مختلف حضور دارد از جمله در CNS از تجمع مواد و داروها جلوگیری می‌کند. در کبد و کلیه‌ها در دفع دخالت دارد و در روده‌ها از جذب مواد و داروها ممانعت می‌نماید. به‌علاوه مانع تجمع داروهای سیتوتوکسیک ضدسرطانی در سلول‌های سرطانی می‌شود. چندین ماده و دارو به‌عنوان مهارکننده یا القاکننده P-gp شناسایی شده‌اند از جمله داروهای Vcrapamil Vinblastin Cyclosporin A, Digoxin, و Vincristin به‌عنوان سوبسترای این پروتئین عمل می‌کنند و داروی ریفامپین به‌عنوان القاکننده P-gp تعیین شده است. با توجه به نقش این ناقل، این سیستم در فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و تداخلات دارویی می‌تواند دخالت قابل توجهی داشته باشد و مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز می‌باشد.

■ **مقدمه**

سیستم‌های مختلف انتقال دارو در برخی از سلول‌ها اخیرا شناسایی شده‌اند. یکی از این سیستم‌ها که بخوبی مطالعه شده است، P-glycoprotein می‌باشد. این سیستم در جذب انتشار و دفع داروها نقش دارد و در برخی از سلول‌ها به‌ویژه سلول‌های توموری از تجمع دارو جلوگیری می‌کند، به‌علاوه در تداخلات دارویی دخالت بارزی دارد.

دستکاری این سیستم بخصوص مهار P-gp

پی‌در پی ۱۷۵ / ۵۷۲

یکی از موضوعات مهم تحقیقاتی محسوب می‌شود. از آنجایی که مطالعات مربوط به این پروتئین جدید می‌باشند و با توجه به نقش فارماکولوژیکی این سیستم و آینده تحقیقاتی این جنبه، در این بازنگری به‌طور فشرده مطالبی در مورد ساختمان شیمیایی P-gp، نقش و اهمیت فیزیولوژیک و فارماکولوژیک آن در فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و تداخلات دارویی بیان خواهد شد.

■ ساختمان شیمیایی p-glycoprotein

P-gp یک سیستم انتقال چندگانه دارویی multi drug resistance transport (MDR) می‌باشد. این پروتئین در ابتدا در کشت سلولی به‌عنوان یک فسفوگلیکو پروتئین سطحی تعیین شده بود و از سلول‌های موش و انسان کلون شد. P-gp از دسته پروتئین‌های انتقالی می‌باشد که وابسته به انرژی ATP می‌باشد و ۱۸۰ ـ ۱۷۰ کیلو دالتون وزن دارد. ساختمان شیمیایی این ناقل حاوی ۶ دومن غشایی می‌باشد و دو ناحیه اتصال به ATP دارد.

■ مکانیسم عمل در بافت‌های بدن

P-gp یک ترانسپورتر فعال وابسته به ATP غشای سلولی است و به‌عنوان یک پمپ غلظت مواد اندوژن و اگزوژن از جمله داروها را در داخل سلول‌ها کنترل می‌نماید. P-gp بر روی غشاهای سلولی ارگان‌های مختلف بدن از جمله کلیه‌ها (توپول پروگسیمال)، غشای صفراوی هپاتوسیت‌ها، غده آدرنال، سمت آپیکال سلول‌های اپی‌تلیال روده، سلول‌های اندوتلیال مویرگی مغز و بیضه‌ها وجود دارد. P-gp در غشای اووسیتها هم وجود دارد.

■ نقش فیزیولوژیک

با توجه به جایگاه استقرار P-gp، این ناقل در جهت حمایت و محافظت بدن در برابر عوامل آسیب رسان عمل می‌کند بدین صورت که در دستگاه گوارش از جذب مواد جلوگیری کرده و دفع برخی دیگر از مواد را از طریق مخاط‌های دستگاه گوارش تسهیل می‌نماید. این پروتئین در کبد و کلیه‌ها موجب دفع مواد خارجی و متابولیت‌ها از راه صفرا و ادرار می‌گردد. در سد خونی مغزی از ورود و تجمع برخی از مواد به CNS جلوگیری می‌کند. وجود P-gp در جفت، جنین را از مواد توکسیک حافظت می‌نماید.

وجود این پروتئین در غدد مترشحه استروئید بیانگر این مطلب می‌باشد که شاید این پروتئین در ترشح استروئیدها نقش داشته باشد یا نقش حمایتی برای غشای پلاسمایی سلول‌های ترشح کننده استروئید از اثرات مضر مقادیر زیاد استروئید دارد. به‌عنوان مثال پروژسترون یک مهارکننده P-gp می‌باشد. البته ترشح استروئیدها به‌طور مطلق وابسته به عملکرد این ناقل نیست. به‌نظر می‌رسد که این ناقل در سلول‌های T و در ماکروفاژها عملکردهایی داشته باشد.

همچنین P-gp در کنترل و تنظیم فعالیت کانال کلر دخالت دارد این اثر با فسفریلاسیون پروتئین کیناز C می‌تواند مهار شود. این پروتئین نقشی را در جابجایی فسفولیپیدها و

استریفه کردن کلسترول ایفا می‌کند. بیان نسبتاً زیاد P–gp بر روی سلول‌های کشنده طبیعی و T – cells قابل توجه می‌باشد و در عملکرد این سلول‌ها دخالت دارد. یک گزارش اخیراً نقش این پروتئین را در مهاجرت سلول‌های دنتریتیک عرضه کننده آنتی ژن و لنفوسیت‌های T در جریان پاسخ ایمنی نشان می‌دهد. مهاجرت این سلول‌ها توسط مهارکننده‌های P–gp از جمله وراپامیل و آنتی‌بادی مونوکلونال جلوگیری می‌شود. احتمالاً این پروتئین با تنظیم انتقال سیتوکین مخصوصاً لوکوترین ۱ بتا یا فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) یا هر دو در مهاجرت سلول‌های دنتریتیک دخالت دارد. P–gp در مرگ سلولی و تفریق سلولی نقش دارد. مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوزیز) با دخالت این پروتئین مهار می‌شود.

■ نقش فارماکولوژیک

الف ـ نقش فارماکوکینتیک

P–glycoprotein در انتقال دارو دخالت دارد و انتقال دارو به‌وسیله آن نیازمند به هیدرولیز ATP می‌باشد و قابل مهار کردن است. مطالعات به روشنی نشان می‌دهند که این پروتئین به‌عنوان یک پمپ دارویی عمل می‌کند و یک مکانیسم دفاعی برای محدود کردن زیست دستیابی خوراکی و تجمع دارو در CNS می‌باشد و موجب کاهش جذب دارو از دستگاه گوارش شده و سبب حذف دارو از راه صفرا و ادرار می‌شود. Rifampin یک عامل القاکننده این پروتئین در روده است و عاملی در کاهش مقادیر پلاسمایی دیگوکسین می‌باشد. سیتوکروم P۴۵۰ و P–gp در مقادیر زیاد در انتروسیت‌ها وجود دارند و نقش ترکیبی در کاهش میزان زیست دستیابی داروها بر عهده دارند برخی از سوبستراهاومدولاتورهای P–gp در جدول شماره ۱ آورده شده‌اند.

داروهای ضد سرطان (همانند Daunomycin، Vinblastine, Doxorubicin, Vincristine)، داروهای سرکوبگر ایمنی (از جمله A, FK506 cyclosporin)، گلیکوزیدهای قلبی (همانند دیگوکسین) و برخی از داروهای ویژه ضد ویروسی (همانند مهارکننده‌های پروتئاز) سوبستراهای P–gp می‌باشند.

یکی از مکانیسم‌های احتمالی در مقاومت سلولی به داروهای ضد ویروس، دسترسی محدود داروها به سلول‌های هدف و بافت‌های هدف می‌باشد که یکی از عوامل مداخله کننده multi drug resistance transporters، P–glycoprotein از آن جمله می‌باشد. مقاومت به colchicine به‌وسیله انتقال به خارج از سلول آن توسط این پروتئین می‌باشد که این عمل توسط سیکلوسپورین A مهار می‌شود چون سیکلوسپورین یک مهارکننده P–gp است. Verapamil به‌عنوان یک modulator برای این ناقل عمل می‌کند و عمل آن را مهار می‌نماید. کینیدین، Itraconazole و Clarithromycin از دیگر مهارکننده‌های آن می‌باشند. P–gp در سد خونی مغزی موجب خروج Ivermeclin از CNS می‌شود.

ب ـ نقش فارماکودینامیک P–glycoprotein

وجود P–gp بر روی سلول‌های سرطانی

Table 1. Compounds which interact with P - gp

MDR drugs	P - gp Inhibitory Agents	Endogenous P - gp Substrates
Daunorubicin	Verapamil	Cortisol
Doxorubicin	Nifedipin	Aldosterone
Epirubicin	Azodipin	IL-2
Mitoxantrone	Quinine	IL-4
Etoposide	Flupentixol	Interferon-γ
Teniposide	Progesteron	Sphingolipids
Vinblastine	Megestrol acetate	-
Vincristine	Tamoxifcn	-
Mitomycin C	Cyclosporin A	-
Paclitaxel	FK506	-
Actinomycin D	PSC 833	-
Topotccan	280-446	-

موجب خروج داروهای ضدسرطان از این سلول‌ها می‌شود و اثربخشی این داروها را می‌کاهد. از طرفی القای تظاهر این کرییرها بر روی سلول‌های سالم بدن به‌ویژه سلول‌های هماتوپئیتیک مغز استخوان (به‌وسیله ژن درمانی) می‌تواند از اثرات داروهای سیتوتوکسیک ضدسرطان بر روی این سلول‌ها بکاهد.

ج ـ تداخلات دارویی

از آنجایی که P–gp به‌عنوان کرییر عمل می‌کند رقابت داروها در جهت مهار یا القای آن ممکن است به‌وجود آید و عملکرد آن تغییر پیدا کند. در فیبریلاسیون دهلیزی در برخی موارد دیگوکسین با وراپامیل مصرف می‌شود. وراپامیل می‌تواند غلظت پلاسمایی دیگوکسین را بیش از ۹۰ ـ ۶۰ درصد افزایش دهد. برخی از مطالعات بیان می‌کنند که مهار P–gp توسط وراپامیل موجب کاهش دفع کلیوی دیگوکسین می‌گردد. Rifampin یک القاکننده این پروتئین می‌باشد و می‌تواند غلظت پلاسمایی آن را به دلیل کاهش جذب روده‌ای دیگوکسین بکاهد.

منابع

1. Hendriks, NH et al. P-glycoprotein at the blood - brain barrier and analysis of drug transport with Positron - Emissien Tomography. J Clin Pharmacol. 2001; 41: 48S-54S.

2. Johnston R W et al. Multiple physiological functions for multidrug transporter p-glycoprotein TIPS. 2000; 25: 1-6.

3. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome p450 and p-glycoprotein. Clin Pharmacokinetic. 2001; 40(3): 159-168.