

نقش P-glycoprotein در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک

دکتر تقی قفقازی، دکتر حسین نجف زاده

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 به عنوان 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. به علاوه مانع تجمع داروهای سیتوتوکسیک ضدسرطانی در سلول‌های سرطانی می‌شود. چندین ماده و دارو به عنوان مهارکننده یا القاکننده P-gp شناسایی شده‌اند از جمله داروهای Vcrapamil و Vincristin Cyclosporin A, Digoxin, و به عنوان سوبسترای این پروتئین

عمل می‌کنند و داروی ریفامپین به عنوان 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 اخیراً 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 به ویژه سلول‌های توموری از تجمع دارو جلوگیری می‌کند، به علاوه در تداخلات دارویی دخالت بارزی دارد. دستکاری این سیستم بخصوص مهار P-gp

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 به طور فشرده مطالبی در مورد ساختمان شیمیایی P-gp، نقش و اهمیت فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی 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 به عنوان 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 ۱۷۰ - ۱۸۰ کیلو دالتون وزن دارد. ساختمان شیمیایی این ناقل حاوی ۶ دامن 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 به عنوان 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 فیزیولوژیکی

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 محافظت 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. به عنوان مثال پروژسترون یک مهارکننده P-gp می‌باشد. البته ترشح استروئیدها به طور مطلق وابسته به عملکرد این ناقل نیست. به نظر 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

مقادیر پلاسمایی دیگوکسین می باشد. سیتوکروم P-450 و P-gp در مقادیر زیاد در انتروسیست ها وجود دارند و نقش ترکیبی در کاهش میزان زیست دستیابی داروها بر عهده دارند برخی از سوبستراها و مدولاتورهای P-gp در جدول شماره ۱ آورده شده اند.

داروهای ضد سرطان (همانند Daunomycin, Vincristine, Doxorubicin, Vinblastine)، داروهای سرکوبگر ایمنی (از جمله FK506, A, cyclosporin)، گلیکوزیدهای قلبی (همانند دیگوکسین) و برخی از داروهای ویژه ضد ویروسی (همانند مهارکننده های پروتئاز) سوبستراهای P-gp می باشند.

یکی از مکانیسم های احتمالی در مقاومت سلولی به داروهای ضد ویروس، دسترسی محدود داروها به سلول های هدف و بافت های هدف می باشد که یکی از عوامل مداخله کننده multi drug resistance transporters، P-glycoprotein از آن جمله می باشد. مقاومت به colchicine به وسیله انتقال به خارج از سلول آن توسط این پروتئین می باشد که این عمل توسط سیکلوسپورین A مهار می شود چون سیکلوسپورین یک مهار کننده P-gp است. Verapamil به عنوان یک modulator برای این ناقل عمل می کند و عمل آن را مهار می نماید. کینیدین، Itraconazole و Clarithromycin از دیگر مهارکننده های آن می باشند. P-gp در سد خونی مغزی موجب خروج Ivermeclin از CNS می شود.

ب. نقش فارماکودینامیک P-glycoprotein
وجود P-gp بر روی سلول های سرطانی

استریفه کردن کلاسترول ایفا می کند. بیان نسبتاً زیاد P-gp بر روی سلول های کشنده طبیعی و T-cells قابل توجه می باشد و در عملکرد این سلول ها دخالت دارد. یک گزارش اخیراً نقش این پروتئین را در مهاجرت سلول های دنتریتیک عرضه کننده آنتی ژن و لنفوسیت های T در جریان پاسخ ایمنی نشان می دهد. مهاجرت این سلول ها توسط مهارکننده های P-gp از جمله وراپامیل و آنتی بادی مونوکلونال جلوگیری می شود. احتمالاً این پروتئین با تنظیم انتقال سیتوکین مخصوصاً لوکوترین ۱ بتا یا فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) یا هر دو در مهاجرت سلول های دنتریتیک دخالت دارد. P-gp در مرگ سلولی و تفریق سلولی نقش دارد. مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوزیز) با دخالت این پروتئین مهار می شود.

■ نقش فارماکولوژیک

الف. نقش فارماکوکینتیک

P-glycoprotein در انتقال دارو دخالت دارد و انتقال دارو به وسیله آن نیازمند به هیدرولیز ATP می باشد و قابل مهار کردن است. مطالعات به روشنی نشان می دهند که این پروتئین به عنوان یک پمپ دارویی عمل می کند و یک مکانیسم دفاعی برای محدود کردن زیست دستیابی خوراکی و تجمع دارو در CNS می باشد و موجب کاهش جذب دارو از دستگاه گوارش شده و سبب حذف دارو از راه صفرا و ادرار می شود. Rifampin یک عامل القاکننده این پروتئین در روده است و عاملی در کاهش

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	-
Topotecan	280-446	-

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.

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

منابع

- Hendriks, NH et al. P-glycoprotein at the blood - brain barrier and analysis of drug transport with Positron - Emission Tomography. J Clin Pharmacol. 2001; 41: 48S-54S.
- Johnston R W et al. Multiple physiological functions for multidrug transporter p-glycoprotein TIPS. 2000; 25: 1-6.
- 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.

ج - تداخلات دارویی

از آنجایی که P-gp به عنوان کریبر عمل می‌کند رقابت داروها در جهت مهار یا القای آن ممکن است به وجود 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 - ۶۰ درصد افزایش دهد. برخی از مطالعات بیان می‌کنند که مهار