



مقاومت دارویی و شیمی درمانی سرطان

شیوا نعمتی، طاهره ولد بیگی: دانشگاه تهران، دانشکده علوم زیستی
دکتر مهران حبیبی رضایی: عهده دار مکاتبات

چکیده

مواد شیمیایی که با مداخله در عملکردهای بیولوژیکی به منظور درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند را دارو می‌نامند. برخی از عوامل بیماری‌زا از جمله میکروارگانیسم‌ها و ... نسبت به موادی که آن‌ها را می‌کشند مقاومت ابراز می‌نمایند، این فرآیند را مقاومت دارویی Drug resistance می‌گویند. علت عمده عدم موفقیت شیمی درمانی در بسیاری از اشکال معمول سرطان بروز مقاومت در برابر داروهای ضدسرطان می‌باشد. این مقاومت ممکن است به علت افزایش میزان گلیکوپروتئین P170 باشد. Pgp به‌عنوان یک پمپ سلولی جهت دفع مواد سیتوتوکسیک به خارج از سلول عمل می‌کند و لذا سبب کاهش غلظت دارو در داخل سلول می‌شود. مقاومت دارویی یک مشکل اساسی در درمان سلول‌های سرطانی و عفونت‌هایی است که به وسیله میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا ایجاد می‌شود. ژن کدکننده Pgp در انسان MDR1 نامیده می‌شود. این پروتئین عضو خانواده ABC transporterها بوده و معلوم شده که حدود ۱۲۸۰ باقیمانده اسید آمینه دارد. این پروتئین تراغشایی بوده و دارای دو دومین متشکل از ۶ ماریچج آلفا در غشا است. مکانیسم احتمالی انتقال دارو توسط این پروتئین معرفی شده است.

■ دارو و مقاومت دارویی

هر ماده شیمیایی یا مخلوطی از ترکیبات شیمیایی را که با مداخله در عملکردهای بیولوژیکی به منظور درمان مورد استفاده قرار گرفته و موجب حفظ سلامتی می‌گردند را دارو می‌گویند. داروها تأثیرات خود را بر روی سیستم‌های بیوشیمیایی بافت‌های هدف در بدن، اعمال می‌نمایند و با اهداف درمانی خود در سیستم‌های شیمیایی که تحت شرایط بیماری القا شده‌اند، نقش اصلاح و ایجاد تعادل را بر عهده دارند. به این ترتیب داروها به طور اختصاصی با تداخل در فرآیندهای سلولی یا بیوشیمیایی خاص که اغلب، هدف (target) نامیده می‌شوند، عمل می‌کنند. به عنوان مثال آنزیمی که توسط دارو مهار می‌شود، یک «هدف دارویی» محسوب می‌شود. باید توجه داشته باشیم که داروهای موثر بر روی عوامل بیماری‌زا، علاوه بر ایجاد مسمومیت در عوامل بیماری‌زا باعث مسمومیت در میزبان نیز می‌شوند، که این دو رخداد با هم در رقابتند. سیاست درمان دارویی در جهت ایجاد اثرات سمی اختصاصی بر علیه عوامل و شرایط بیماری‌زا (جدول ۱) اتخاذ می‌گردد. در این راستا می‌بایستی مسمومیت ایجاد شده توسط دارو، در عوامل بیماری‌زا حداکثر و در عین حال در میزبان به حداقل ممکن برسد.

بسیاری از عوامل بیماری‌زا از جمله میکروارگانیسم‌هایی مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها و مایکوپلازماها طی فرآیند سازش متقابل، توانایی‌هایی در رشد و ایجاد تغییرات به دست می‌آورند که نسبت به داروهایی که

جدول ۱ - مسمومیت‌های اختصاصی ایجاد شده نسبت به عوامل بیماری‌زا توسط داروها

مسمومیت‌های اختصاصی بر علیه عوامل و شرایط بیماری‌زا
■ هدف واحد در انگل
■ تشخیص یا تمیز دادن بین اهداف انگل و میزبانی
■ برتری دادن اهداف انگلی به میزبانی
■ تجمع دارویی وسیع توسط انگل
■ فعالیت دارویی در انگل

به طور معمول آن‌ها را می‌کشند، مقاومت پیدا می‌کنند، این فرآیند را «مقاومت دارویی» می‌گویند. مقاومت دارویی نتیجه تغییرات سازشی میکروپها در جهت است که منجر به کاهش یا حذف میزان اثر دارو می‌گردد.

مقاومت دارویی در مورد ویروس‌ها وقتی اتفاق می‌افتد که مسیرهای مورد نیاز آن‌ها برای حفظ بقا در حضور داروهای کشنده فعال گردد. در زمینه مقاومت دارویی مقاومت متقاطع (Cross-resistance) نیز مطرح می‌شود، این پدیده زمانی اتفاق می‌افتد که مقاومت سلول (اعم از میکروب‌ها، مایکوپلازماها، سلول‌های موجود زنده و ...) در برابر یک داروی خاص سبب ایجاد مقاومت آن در مقابل دو یا چند داروی دیگر نیز گردد.

علت عمده عدم موفقیت شیمی درمانی در بسیاری از اشکال معمول سرطان (مثل سرطان ریه، سرطان روده بزرگ و سرطان پستان) بروز مقاومت در برابر داروهای ضد سرطان می‌باشد. مقاومت به شیمی درمانی (شیمی درمانی مبتنی بر استفاده از داروها) ممکن است

و یا توسط دارو القا می‌گردد) هستند، اما بسیاری از واقعیت‌های مربوطه هنوز در حاله‌ای از ابهامند!

■ دسته بندی مکانیسم‌های مقاومت دارویی

مکانیسم‌های احتمالی که در فرآیند مقاومت دارویی دخالت دارند به شرح زیر می‌باشند:

- ۱- تبدیل دارو به شکل غیرفعال آن توسط یک آنزیم خاص (یعنی این که در سلول تحت استرس عوامل بیماری‌زا و دارو، آنزیم خاصی بیان می‌شود، که این آنزیم، شکل فعال دارو را به حالت غیرفعال در می‌آورد).
- ۲- تغییر مکان حساس به دارو، برای مثال استقرار پروتئین‌های مختلف در سطح سلول.
- ۳- افزایش ترشح دارو به خارج از سلول، یا کاهش ورود آن به داخل سلول.
- ۴- افزایش در تعداد سوبستراهای یک آنزیم برای ایجاد رقابت با دارو.
- ۵- تخریب دارو.

مطالعات گسترده‌ای روی مکانیسم‌های مهم مقاومت دارویی انجام شده است، که می‌توان آن‌ها را به «مکانیسم‌های مرتبط با عدم تغییر هدف» و نیز «مکانیسم‌های تغییر هدف دارو» به شرح زیر دسته‌بندی نمود:

از مکانیسم‌های مرتبط با عدم تغییر هدف می‌توان به مواردی از جمله مکانیسم‌های مرتبط با غلظت و فعالیت داروها به شرح زیر اشاره نمود:

الف - مقاومت توسط ایجاد محرومیت (یعنی فعالیت دارو محدود شود)

هنگام تشخیص تومور و یا بعد از شیمی درمانی بروز پیدا کند. این دو شکل از مقاومت دارویی به ترتیب مقاومت ذاتی (intrinsic) و اکتسابی (acquired) نامیده می‌شوند. چگونگی و مکانیسم‌های دقیق انواع مقاومت‌های دارویی هنوز به روشنی تعیین نشده است. با این حال علل اصلی مقاومت دارویی به خوبی شناخته شده است که عبارتند از: مقدار دارو (doses) که سلول قادر به وفق دادن خود با آن باشد، تغییر در سینتیک دارو (pharmacokinetics) و محدود کردن نفوذ دارو به داخل سلول توموری. محدود کردن نفوذ دارو شاید به علت رگ‌زایی اندک (poor vascularization) یا نکروز بیش از حد در بخشی از تومور اتفاق بیفتد. این پدیده همچنین در بخشی از تومور در بدن که دست‌یابی به آن به علت وجود سدهای خونی - بافتی مشکل می‌باشد (برای مثال سد خونی - مغزی، خونی - بیضه‌ای و جفت) صورت می‌گیرد (شکل ۱).

یافته‌های تحقیقاتی حاکی از آن است که: عوامل دارویی ضدسرطان از طریق مداخله در فرآیندهای رشد و تکثیر سلول سرطانی عمل می‌کنند. تحقیقات مقاومت دارویی، صورت گرفته در دو دهه گذشته به طور اساسی بر روی مکانیسم‌های سلولی (یعنی واکنش‌هایی که سلول در برابر ورود یا خروج دارو از خود نشان می‌دهد) تمرکز یافته است. اگرچه مکانیسم‌های مزبور بسیار مهم‌تر از مکانیسم‌های فیزیکی (تغییراتی که تحت شرایط خاص محیطی القا می‌شود) یا مکانیسم‌های وابسته به دارو (تغییراتی که در ساختمان دارو

آن‌ها (برای مثال مقاومت ایجاد شده در برابر آنالوگ‌های پورینی در سلول‌های سرطانی) از طرف دیگر از مکانیسم‌های مرتبط با تغییر هدف دارویی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

الف - حذف هدف دارو (به عنوان مثال، القا مسیرهای دیگری که در نهایت منجر به از کار افتادن دارو در بدن می‌شود).

ب - ایجاد تغییر در تمایل هدف نسبت به دارو

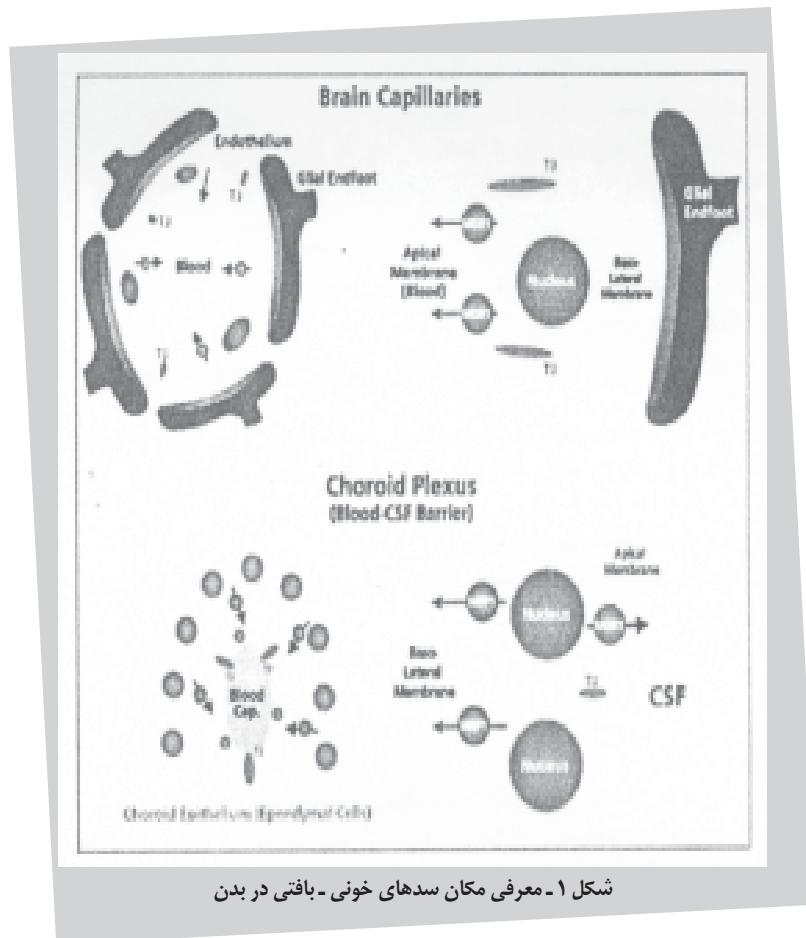
۱- از دست دادن مکانیسم تجمع دارویی (کاهش ورود به سلول)

۲- حذف مقادیر بیشتری از دارو یعنی افزایش خروج دارو از سلول (برای مثال مقاومت دارویی ایجاد شده در سلول‌های سرطانی)

ب - مقاومت ایجاد شده توسط مسیرهای متابولیکی

۱- تبدیل شکل فعال دارو به شکل غیر فعال آن

۲- تبدیل پیش داروهای بزرگ‌تر به اشکال فعال



شکل ۱- معرفی مکان سدهای خونی - بافتی در بدن

۳- افزایش سطح غلظت سوبسترا و رقابت برتر آن با دارو برای اتصال آن به آنزیم هدف.
۴- کاهش کلی سوبستراها، تشکیل مجموعه هدف - دارو را کاهش می دهد.

همچنین در برخی از موارد اصلاح آسیب‌هایی که به وسیله دارو ایجاد می شود و می تواند منجر به مقاومت گردد، مطرح است. انواع مختلفی از تغییرات بیوشیمیایی که منجر به مقاومت دارویی می شوند در ارتباط با تغییرات ژنتیکی هستند. از جمله این تغییرات می توان جهش یا افزایش بیان ژن‌ها (amplification) در ایجاد مقاومت به داروهای خاص را نام برد. جهش می تواند منجر به کاهش بیان یک پروتئین و نیز سنتز یک پروتئین ناپایدار یا غیرفعال گردد. از طرف دیگر در نتیجه بروز جهش تولید پروتئینی با تمایل تغییر یافته به دارو (این امر اغلب توسط موتاسیون‌های نقطه ای ایجاد می شود) یا افزایش تولید یک پروتئین نرمال مشاهده می شود.

مکانیسم کاهش فعال شدن دارو در درون سلول از دیگر راهکارهای مرتبط با مقاومت دارویی است بسیار از داروهای آنتی‌متابولیت (5-flourouracil & citarabin) می بایستی به شکل فعال تبدیل شوند تا بتوانند اثرات سیتوتوکسیک خود را اعمال کنند. کاهش تبدیل آن‌ها به شکل نوکلئوزید یا نوکلئوتید در داخل سلول باعث مقاومت دارویی می شود.

مسیرها و مکانیسم‌های مختلف مقاومت دارویی برای شماری از داروها شرح داده شدند، اما برای آنتی‌متابولیت‌ها این مسیرها منحصر به فردند. بنابراین تعجب آور نیست که

ج- بیان فوق‌العاده هدف (به عنوان مثال تکثیر ژنی، یعنی با دستکاری ژنتیکی مقدار یک پروتئین هدف در سلول را افزایش دهیم).
د- تجمع متابولیت‌های ضد دارو (برای مثال بیان افزایش یافته پارآمینوبنزوئیک اسید توسط پنوموکوکوس)

■ مقاومت دارویی سلولی

رده‌های سلولی سرطانی شده در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) قبل از خروج عوامل ضد سرطان، از طریق افزایش غلظت این عوامل، مقاومت انتخابی را به دست می آورند. با آنالیز رده‌های سلولی که در محیط کشت حاوی دارو با غلظت‌های تعدیل شده زنده می مانند، می توان تغییرات ایجاد شده در سطوح بیوشیمیایی و یا ژنتیکی را در آن‌ها شناسایی کرد.

غیرفعال سازی دارو یکی از مکانیسم‌هایی است که به خوبی مطالعه شده است، برای مثال یکی از نتایج حاصل از افزایش فعالیت گلوکوتایون - s - ترانسفران، ایجاد مقاومت به عوامل آلکیل‌کننده در سلول می باشد. از سوی دیگر کاهش مجموعه‌های گیرنده و دارو نیز به عنوان مکانیسم مقاومت دارویی گزارش شده است.

با استفاده از روش‌های زیر می توان تشکیل مجموعه‌های گیرنده - دارو را کاهش داد:

۱- جابجایی یک اسید آمینه در آنزیم هدف (گیرنده دارو) موجب کاهش تمایل آنزیم به دارو می شود.

۲- بیان فوق‌العاده آنزیم هدف، مهار کامل آن را غیر ممکن می سازد.

فعال موجب انتقال داروها به خارج از سلول می شود. از جمله می توان پروتئین های پروکاریوتی از قبیل: Chololate transporter، LmrA، LmrP، HorA را نام برد.

در حدود ۴۰ سال پیش پروتئین های خاصی شناسایی شدند که قادر به انتقال مواد از غشا پلاسمایی بر خلاف شیب غلظتشان بودند. این پروتئین ها برای انتقال مواد از غشا به طور مستقیم یا غیرمستقیم وابسته به هیدرولیز ATP هستند. تعداد زیادی از مکانیسم های انتقال فعال شناخته شده اند. در غیاب داده های حاصل از کریستالوگرافی با اشعه X اطلاعات ساختاری مربوط به پروتئین های غشایی مورد نظر را می توان از اسپکتروسکوپی، میکروسکوپ های الکترونی، الگوریتم های پیش بینی کننده ساختارهای دوم پروتئین ها و جابجایی زیرواحدها، اپی توپ های نشاندار و مطالعه اتصالات عرضی سیستم های موجود در ساختار این پروتئین ها به دست آورد. زیر رده بزرگی از پروتئین های ناقل غشایی تحت عنوان پروتئین های دارای بسته متصل شونده به ATP یا ABC (ATP binding cassette) شناخته شده اند. این خانواده یکی از بزرگ ترین گروه های پروتئینی تراغشایی (transmembrane) می باشد که طیف وسیعی از مواد مختلف را از غشا پلاسمایی سلول ها منتقل می کنند. بعضی از اعضای این پروتئین ها در ایجاد بیماری های قابل درمانی مثل سیستمیک فایبروزیس نقش محوری دارند و برخی دیگر علت اصلی ایجاد مقاومت دارویی نسبت به داروهای ضدسرطان محسوب می شوند، که

تومورهای سرطانی می توانند تعداد زیادی مکانیسم های مقاومت به دارو را نسبت به یک داروی خاص ابراز نمایند. برای مثال مقاومت به آنتی متابولیت متوتروکسات می تواند ناشی از کاهش فعالیت سیستم انتقال غشایی باشد. تمام مکانیسم های قابل توجه ذکر شده در بالا در مرحله نخست در رده های سلولی انتخابی در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) به اثبات رسیده است، در حالی که در مورد مکانیسم های مقاومت و تفاوت حساسیت به داروها در رده های سلولی غیرانتخابی اطلاعات اندکی در دست است.

■ مقاومت چند دارویی (resistance)

(Multidrug) در شیمی درمانی سرطان

بعضی از سلول های توموری که مقاوم به گروهی از داروهای سیتوتوکسیک هستند به انواع دیگری از داروها که ارتباطی با داروهای شیمی درمانی ندارند نیز مقاومند. مقاومت چند دارویی ممکن است به علت افزایش میزان گلیکوپروتئین P170 باشد. این گلیکوپروتئین در سطح غشا سلول به عنوان یک پمپ سلولی جهت دفع مواد سیتوتوکسیک به خارج سلول عمل می کند و لذا سبب کاهش غلظت دارو در داخل سلول می شود. پیشرفت در زمینه مقاومت چند دارویی یک مشکل اساسی در درمان سلول های سرطانی و عفونت هایی است که به وسیله میکروارگانیزم های بیماری زا ایجاد می شود. یکی از مکانیسم هایی که در سلول های انسانی و باکتری ها اتفاق می افتد بیان پروتئین های غشایی است که به صورت

۱- مدلی که بر اساس آن این پروتئین متشکل از ۱۲ مارپیچ آلفا تشکیل شده که استقرار آن‌ها در غشا پلاسمایی به صورت حلقوی با مجرای بین مارپیچ‌ها است.

۲- مدلی که بر اساس آن پروتئین از دو بخش همولوگ هر کدام با ۶ مارپیچ آلفا (به صورت ۶ + ۶) تشکیل شده است. هر بخش همولوگ از این ساختار متشکل از ۶۱۰ ریشه اسید آمینه است که به صورت تصویر آینه‌ای در روبروی هم قرار گرفته و توسط یک ناحیه دارای انعطاف به هم متصل شده‌اند ناحیه متصل کننده خود از ۶۰ ریشه اسید آمینه تشکیل شده است. هر نیمه از این پروتئین دارای یک بخش پایانه آمین آبگریز است و از شش مارپیچ آبگریز که از غشا می‌گذرند تشکیل شده است در ضمن هر نیمه دارای یک بخش آبدوست متصل شونده به ATP تحت عنوان ناحیه متصل شونده به نوکلئوتید یا NBD (Nucleotide Binding Domain) است. همچنین این نواحی دارای فعالیت ATPase هستند. اگرچه این دو جایگاه متصل شونده به ATP از نظر عملکرد مشابه هم هستند ولی کاملاً مستقل از هم عمل می‌کنند. هر کدام از این جایگاه‌ها دارای سه ناحیه حفاظت شده تحت عناوین موتیف‌های والکر (A, B, C motifs Walker) می‌باشند (شکل ۲).

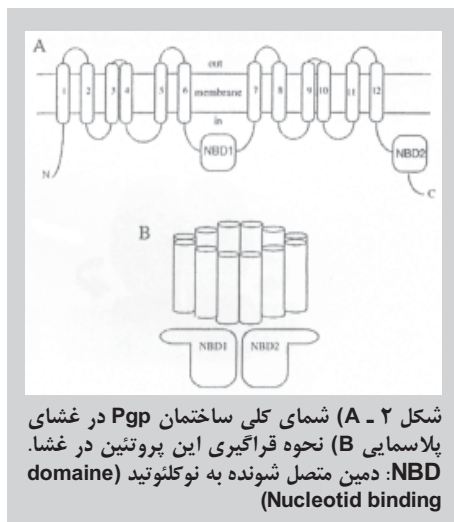
زمانی که چنین ساختاری در غشا پلاسمایی مورد مشاهده قرار گرفت مشخص شد که این پروتئین به صورت کانالی با قطر ۱۰ نانومتر در غشا مستقر شده است. این پروتئین دارای یک حفره مرکزی به قطر ۵ نانومتر بوده و ضخامت آن در صفحه غشای پلاسمایی حدود ۸ نانومتر

گروه دوم متعلق به خانواده بزرگ ناقلین ABC (ABC transporter) است و در بین گونه‌های مختلف به شدت حفاظت شده است.

پدیده MDR، در انتقال فعال آنتراسایکلین‌ها و وینکا آلكالوئیدها به بیرون از سلول‌های توموری موشی نخستین بار در سال ۱۹۷۳ توسط Keld معرفی شد. این انتقال را می‌توان با افزودن آنالوگ‌های سوپسترا که حساس کننده (sensitizer) یا تعدیل کننده (modulator) مواد شیمیایی نامیده می‌شوند، مهار کرد و بدین ترتیب مقاومت دارویی متوقف می‌شود.

Pgp (permeability glycoprotein) یک پروتئین ۱۷۰ کیلو دالتونی است که به صورت فسفریله و گلیکوزیله، در غشای پلاسمایی قرار دارد (البته این گلیکوزیلاسیون فقط در یک نقطه، آن هم در خارج سلول صورت گرفته است). این پروتئین متعلق به خانواده ABC است که از گروه پروتئین‌های انتقالی می‌باشند. این پروتئین برای اولین بار توسط Juliano و Ling در سال ۱۹۷۶ شناسایی شد و در سال ۱۹۸۶ با موفقیت کلون گردید.

انسان دارای دو ژن MDR تحت عناوین MDR1 و MDR3 (که MDR2 هم نامیده می‌شود) می‌باشد. معلوم شده است که پروتئین Pgp یک پروتئین تراغشایی است که از ۱۲۸۰ اسید آمینه تشکیل شده است و متعلق به ژن MDR1 می‌باشد. برای داشتن یک تصور ذهنی و علمی درست از ساختار سه بعدی این پروتئین در سلول دو مدل علمی پیشنهاد شده است:



واکنش می‌دهند. مولکول‌هایی که با Pgp واکنش می‌دهند ممکن است به عنوان سوبسترای دارویی Pgp و یا آنتاگونیست دارو طبقه‌بندی شوند. ترکیبات موجود در گروه سوبسترا که بیشتر از چهار بار از غشا عبور کرده‌اند در سم‌زدایی MDR سلول‌ها وارد عمل می‌شوند. بر اساس مکانیسم پیشنهادی دیگر Pgp یک پروتئین تک زیر واحدی است که دارای دو جایگاه اتصال برای نوکلئوتیدها (NBD2)، NBD1 است. این جایگاه‌ها به طور اختصاصی به ATP متصل می‌شوند، Pgp همچنین دارای دو ناحیه تراغشایی تحت عناوین TM1، TM2 می‌باشد که به (NBDها) binding site متصل‌اند (شکل ۳).

در سمت چپ شکل، داروهای واجد ویژگی آبریزی (دایره‌های) قبل از این که از حد فاصل درون غشا به سمت سیتوپلاسم بچرخند، از نیم لایه درونی جدا شده و وارد سلول

می‌باشد. از آنجایی که دو لایه غشای پلاسمایی در کل ۴ نانومتر عمق دارد حدود نیمی از پروتئین در بیرون از غشا واقع شده است. سوراخ مرکزی در سمت سیتوپلاسمی بسته بوده و در نتیجه به شکل محفظه مایعی است که به سمت فضای خارج سلولی باز می‌شود (شکل ۲B).

■ مکانیسم‌های احتمالی انتقال دارو توسط Pgp

بر اساس داده‌های به دست آمده از منابع معتبر Pgp به عنوان یک پمپ تراغشایی عمل می‌کند؛ به این صورت که داروهای وارد شده به سلول را به خارج هدایت می‌کند. هیدرولیز ATP انرژی لازم برای انتقال فعال دارو بر خلاف شیب غلظت آن را فراهم می‌آورد. از اولین فرضیاتی که در این زمینه مطرح شده است این است که اشکال مختلف Pgp یک مسیر آبدوست را فراهم می‌کنند که از طریق آن داروهایی که باید از سیتوپلاسم به فضای بین سلولی منتقل شوند از حفره مرکزی عبور می‌کنند.

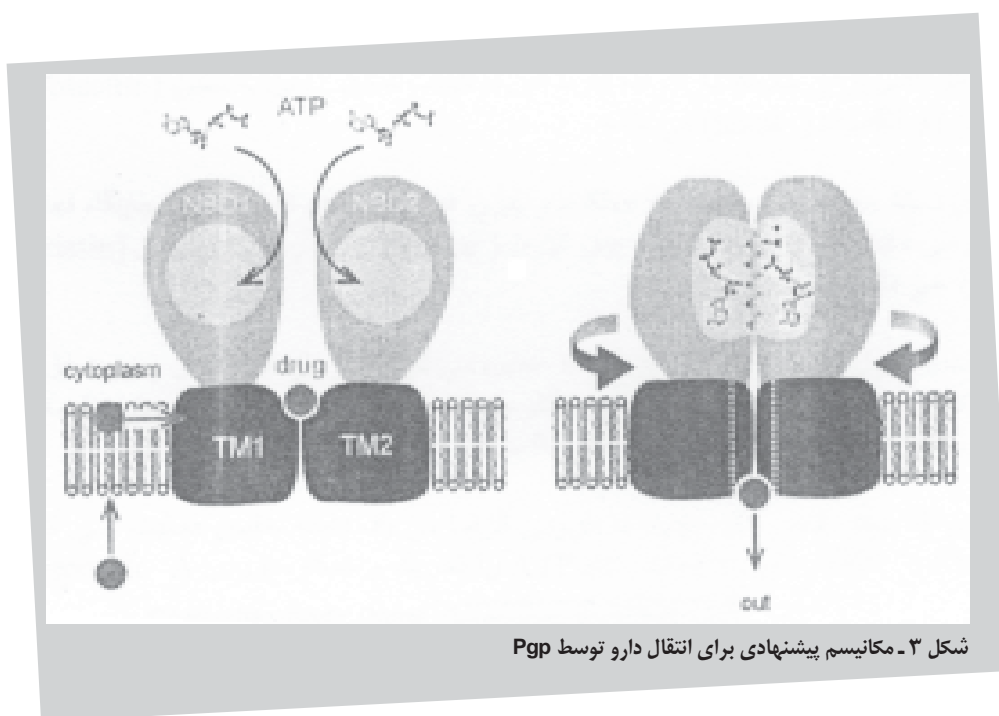
بر اساس مکانیسم پیشنهادی دیگر مساله‌ای که بیشتر مطرح می‌شود این است که Pgp مانع عبور دارو از میان غشا لیپیدی می‌شود و دارو از نیم لایه پایینی غشا پلاسمایی به نیم لایه بالا غشا منتقل می‌شود (flipase) و بدین ترتیب وارد فضای خارج سلولی می‌گردد. از طرف دیگر بعضی مطالعات مدلی را ارائه می‌دهند که در آن یک یا چند ناحیه اتصال (binding site)، با سوبسترای دارویی یا مواد مشابه سوبسترا

■ Pgp به عنوان یک ATPase

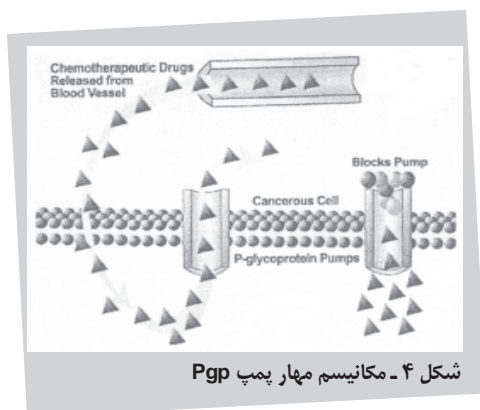
برای درک صحیح چگونگی عملکرد Pgp، ابتدا باید چگونگی جفت شدن این پروتئین با فرآیند هیدرولیز ATP که در انتقال داروها الزامی است به خوبی درک شود. جفت شدن فرآیندهای مزبور، تغییرات ساختاری گذرا در پروتئین را در پی دارد، که تمایل بر همکنش مابین ناحیه اتصال دارو و ناحیه اتصال نوکلئوتیدها را بالا می‌برد. فعالیت ATPase در Pgp، در حضور سوبستراهای مختلف و شیمیوسنتز کننده‌ها، رابطه میان اتصال دارو و هیدرولیز ATP کاملاً روشن می‌شود. بر اساس مطالعات اخیر که بر روی سلول‌های مقاوم شده به چند دارو صورت گرفته است،

می‌شوند. داروهای متصل شده به بخش تراغشایی، هیدرولیز ATP را در ناحیه NBD تحریک می‌کنند و این انرژی صرف انتقال دارو به بیرون از سلول می‌شود.

یکی دیگر از مکانیسم‌های ممکن برای ایجاد مقاومت توسط Pgp در برابر شیمی درمانی مبتنی بر نوآرایی ژن آن است. این نوآرایی منجر به بیان بیش از حد Pgp در سلول‌های سرطانی می‌شود. تخلیص و احیای Pgp فعال از تخمدان هامستر چینی که نسبت به داروهای ضد سرطان مقاوم شده و بیانش بالا رفته است، نشان می‌دهد که تحت این شرایط میزان Pgp حدود ۳ درصد بیشتر از کل پروتئین‌های غشایی می‌باشد.



شکل ۳. مکانیسم پیشنهادی برای انتقال دارو توسط Pgp



شکل ۴ - مکانیسم مهار پمپ Pgp

گرمیسیدین D (Gramicidin D) می‌باشند. (cyclosporine)، راپامایسین (Rapamycin) و

باید توجه داشته باشیم که مهارکننده‌های مقاومت دارویی الزماً در یک دامنه خاص فعالیت نمی‌کنند مثلاً ورپامیل (verapamil) در غلظت‌های بالا فعالیت ATPase را تحریک و سیکلوسپورین A (cyclosporine A) در غلظت‌های پایین فعالیت ATPase را مهار می‌کند. مکانیسم کلی مهار پمپ Pgp را در شکل ۴ ببینید.

Shapiro و همکارانش با مطالعاتی که انجام دادند به این نتیجه رسیدند که Pgp سه جایگاه برای اتصال به داروها دارد. به نظر می‌رسد که دو تا از آن‌ها شامل یک ناقل دارویی هستند، که سوبسترا به یکی از آن‌ها متصل شده و انتقال توسط دیگری تحریک می‌شود، جایگاه H برای Hoechst ۳۳۳۴۲ و کلشی سین اختصاصی عمل می‌کند و جایگاه R برای رودامین ۱۲۳ و آنتراسایکلین‌ها اختصاصی عمل می‌کند و سایت سوم شبیه دوتای دیگر

اتصال ATP، به حضور غلظت کمی از دوناوروبیسین (Daunorubicin) درون سلولی، بستگی دارد. مطالعات متعددی در مورد محرک‌های فعالیت ATPase در سطوح پایه در حضور سوبستراهای منتقل شده صورت گرفته است. در این مطالعات از غشاهای مشتق از سلول‌های رده Sf9 با ویژگی بیان MDR1 (MDR1 - expressing)، سلول‌های توموری شکمی Ehrlich، سلول‌های تخمدانی هامستر چینی و همچنین وزیکول‌های غشایی محتوی Pgp، استفاده می‌شود.

محرک‌های فعالیت ATPase در پروتئین Pgp در سه گروه دسته‌بندی شده‌اند:

گروه I: دسته‌ای از ترکیبات در غلظت پایین محرک فعالیت ATPase هستند و در غلظت‌های بالا مانع این فعالیت می‌شوند. آنالیز سینتیکی نشان می‌دهد که این دسته از ترکیبات تمایل بالایی برای جایگاه فعال آنزیم دارند و در عین حال تمایل کمی برای جایگاه بازدارنده دارند، این ترکیبات شامل: وین‌بلاستین (vinblastin)، ورپامیل (verapamil) و تاکسول (taxol) می‌باشند.

گروه II: ترکیبات این دسته، در مقدار وابسته به عملکرد و بدون هیچ بازدارنده‌ای و فقط طی برهم‌کنش با جایگاه فعال آنزیم روی فعالیت ATPase تاثیر می‌گذارند. این ترکیبات شامل: بیس‌آنترن (bisantrene)، وین کریستین (vincristin) و دیلتیازم (diltiazam) می‌باشند.

گروه III: این ترکیبات با تمایل بالایی به جایگاه بازدارنده متصل می‌شوند. این دسته از ترکیبات شامل: سیکلوسپورین A (A)

جدول ۲ - موقعیت و عملکرد Pgp

بافت / ارگان	مکان	عملکرد
روده ■ کولون ■ ژژنوم	سطوح راسی (لومینال) سلول‌های استوانه‌ای اپیتلیال سطحی	دفع روده‌ای و جذب کاهش یافته داروها و سموم
کبد و سیستم صفراوی	هیپاتوسیت‌های بخش قدامی کانال‌های صفراوی سطوح راسی (لومینال) سلول‌های اپیتلیال مجراهای کوچک صفراوی	دفع کبدی - صفراوی داروها و سموم
	هیپاتوسیت‌ها	تنظیم بیان سیتوکروم‌ها
پانکراس	سطوح راسی سلول‌های اپیتلیال مجراهای کوچک	نامعلوم
کلیه	سطوح راسی سلول‌های اپیتلیال لوله‌های مجاور نزدیک	نامعلوم
مغز	سطوح لومینال سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغزی مربوط به سد خونی - مغزی	نگهداری داروها و سموم بیرون از مغز
اعصاب محیطی	سطوح اندوتلیال مویرگ‌های مخچه، شبکه‌های کورونیدی	مربوط به سدهای خون - عصب، داروها و سموم را بیرون از اعصاب نگهداری می‌کنند
رحم	سلول‌های اپیتلیال جفت مشتق از سلول‌های جنینی، سلول‌های مولد استروئید (غده‌های درون‌ریز)	مربوط به سدهای خون - عصب، داروها و سموم را بیرون از گنادها نگه می‌دارند نامعلوم، ممکن است استروئید تولید کنند
بیضه و تخمدان	سلول‌های اندوتلیال مویرگی	مربوط به سد خونی - تخمدان / بیضه‌ای، نگهداشتن داروها و سموم دور از غدد جنسی
سیستم دفاعی (ایمنی)	سلول‌های دندریتیک پستی	مهاجرت سلول‌های دندریتیک به غدد لنفاوی
	لنفوسیت‌های فعال شده سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های T سم‌زدا CD8 ⁺	انتقال بعضی از سیتوکین‌ها (خصوصاً اینترلوکین ۴ و ۲ و ۱ و اینترفرون ۷) به بیرون از سلول فعالیت سیتولیتیک کاهش یافته
مغز قرمز استخوان	سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک	ممکن است داروها و سموم را از مغز استخوان خارج سازد.
غده آدرنال	کورتکس و مودولا	نامعلوم، دارای نقش احتمالی در تولید استروئید
سرخرگ‌های بزرگ	اندوتلیال	نامعلوم، نقش احتمالی در تجمع استرکلسترول درون سلولی در آسیب‌های اترواسکلروسیز

مورد توجه محققان بوده و از آن جمله مکانیسم مرتبط با عملکرد گلیکوپروتئین مسئول نفوذ پذیری غشا سلول به دارو (Pgp) در سال‌های اخیر مورد تاکید قرار گرفته است. تامین شناخت و آگاهی کافی از خصوصیات ساختاری و عملکردی Pgp نویدبخش اتخاذ سیاست‌های درمانی معطوف مهار Pgp همراه با تجویز داروهای ضدسرطان خواهد بود.

است ولی توانایی انتقال دارو را ندارد. با این وجود Pgp در بافت‌های معرفی شده در جدول شماره ۲ یافت می‌شود.

■ کلام آخر

مقاومت دارویی از موضوعات محوری در بحث درمان سرطان محسوب می‌گردد. مکانیسم‌های درگیر در این فرآیند بیولوژیک



منابع

1. Litman T. Druley TE. Stein DW. Bates ES. New understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol Life Sci.* 2001; **58**: 931-959.
2. Peter M. Symmetry and structure in P-glycoprotein and ABC transporters. *Euro J Biochem.* 2000; **267**: 5298.
3. Delph Y. P-glycoprotein and HIV. *GMHC Treat.* 2002; **16**: 11-22.
4. Giuseppe G. Pinedo HM. Drug Resistance. Department of Medical Oncology, Free university Hospital. *Oncology.* 1996; **1**: 82-87.
5. Hendrik KW. The homodimeric ATP binding cassette transporter LmrA mediate multidrug transport. *EMBO J.* 2002; **19**: 2503-2514.
6. Higgins CF. Mechanisms of Drug Action and Resistance. *Biomembranes.* 1995; **27**: 63-77.
7. Zheleznova. A structure based mechanism for drug binding by multidrug transporters. *Trend Biochem Sci.* 2000; **25**: 39-51.