پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۱، شماره ۱، بهار ۱۳۸۶، صفحات ۹۱ تا ۹۷

مقاله مروری
(Review Article)

مکانیسم مقاومت دارویی در سرطان

فائزه فاطمی [*]، ابوالفضل دادخواه [*]، مریم هنردوست [**]، سیدمهدی ابراهیمی [***]، دکترمهدی هدایتی [****]،
دکتر مهدی شادنوش [****]، ایرج علیپورفرد [*****]

* گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
** گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
*** گروه بیوشیمی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت مدرس
**** مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
***** گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

بسیاری از سرطان‌ها در طی درمان با داروهای شیمی‌درمانی نسبت به اثرات درمانی داروی مصرفی، مقاوم می‌شوند. مکانیسم‌های مختلفی در ارتباط با مقاومت دارویی پیشنهاد شده است. یکی از مهم‌ترین دلایل مقاومت به دارو، بیان بالای پروتئین‌های غشایی وابسته به ATP، از دسته خانواده بزرگ ناقلین غشایی ABC (ATP Binding Cassette) می‌باشد. از این خانواده، ناقل غشایی با وزن مولکولی ۱۷۰KDa با نام گلیکوپروتئین P، نقش مهمی را در مقاومت دارویی بر عهده دارد. دیگر پروتئین‌های غشایی از خانواده MRP (Multidrug Resistance associated Protein)، نیز در مقاومت دارویی دخیل می‌باشند. پروتئین‌های ABC در سلول‌های طبیعی نیز بیان می‌شوند. پروتئین‌های مذکور وظیفه نقل و انتقال سوبستراهای آندوژن را بر عهده دارند. بیان بالای این پروتئین‌ها در سلولهای سرطانی، مهمترین مانع بر سر راه درمان سرطان به شمار می‌رود. در این مقاله مروری، مکانیسم‌های سلولی مقاومت دارویی و نیز خانواده بزرگ پروتئین‌های ناقل غشایی دخیل در مقاومت دارویی، به اختصار توضیح داده می‌شوند.

واژگان کلیدی: *مقاومت دارویی، سرطان، گلیکوپروتئین P، پروتئین‌های ABC*

مقدمه

شیمی‌درمانی، یکی از مؤثرترین درمان‌ها برای تومورهای متاستاتیک به شمار می‌رود. مقاوم شدن هم‌زمان سلول‌های سرطانی نسبت به داروهای مختلف، بدون ارتباط ساختاری و عملکردی با یکدیگر (مقاومت به داروهای چندگانه= Multi Drug Resistance) هنوز یکی از موانع بزرگ بر سر راه یک شیمی درمانی موفق به شمار می‌آید. سه دهه تحقیق درباره مقاومت به دارو، راه‌های مختلفی را برای برطرف کردن این مانع بزرگ روشن کرده است. طبق مطالعات گزارش شده، مقاومت به دارو، در مقابل هر نوع داوری مؤثر و جدیدی نیز به وجود می‌آید. بنابراین، توانایی پیش‌بینی و غلبه کردن بر مقاومت به دارو، احتمالاً در بهبود شیمی درمانی بسیار مؤثر خواهد بود. در حدود ۵۰٪ بیماران سرطانی که به جراحی یا رادیوتراپی جواب نداده و نیز بیمارانی که دچار بدخیمی‌های بافت مایع مانند خون می‌باشند، با شیمی درمانی، ایمونوتراپی و دیگر روش‌های تغییردهنده پاسخ بیولوژیکی، تحت درمان قرار می گیرند. طی سالها تحقیق، هنوز مشخص نشده است که چرا درمان بعضی از بیماران سرطانی با داروهای شیمی درمانی با موفقیت همراه بوده و چرا بعضی نیز موقتی به درمان پاسخ می‌دهند و یا اینکه بعضی از افراد، اصلاً به طور کامل درمان نمی‌شوند؟! به نظر می‌رسد که تغییرات ژنتیکی تومور و نیز متفاوت بودن ساختار ژنتیکی بیماران، تغییرات اپی‌ژنتیکی و عوامل محیطی تومور، همگی در داستان پیچیدهٔ مقاومت به داروی سرطانی نقش دارند (۱).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دکتر مهدی هدایتی (**email:** Hedayati@erc.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۷/۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۲/۶

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

مکانیسم سلولی مقاومت به دارو

عوامل دخیل در مقاومت سلول به داروهای ضدسرطانی به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند:

۱ـ عواملی که دسترسی سلول‌های توموری به داروهای ضدسرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در این صورت، تداخل در رسیدن دارو به سلول، می‌تواند در نتیجه جذب ضعیف داروهای مصرف شده، افزایش متابولیسم داروها و یا افزایش دفع آنها و در نهایت کاهش سطح دارو در خون و نیز کاهش انتشار آن از خون به تودهٔ توموری گردد (۲،۳).

۲ـ عواملی که به دلیل تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، درخود سلول‌های سرطانی حساسیت به دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هم‌چنین عوامل محیطی مانند ماتریکس خارج‌سلولی یا موقعیت قرارگیری تومور نیز، در مقاومت به دارو نقش دارند (۲).

با توجه به مطالب مذکور، انواع مختلفی از مقاومت به دارو در سلول پیش‌بینی می‌شود (۵،۴):

۱ـ مقاومت به داروهای هیدروفوبیک طبیعی مانند Vina Alkaloids، Paclitaxel که گاهی اوقات Classical multi drug resistance نامیده می‌شود. معمولاً این نوع مقاومت در نتیجه خروج دارو در اثر ازدیاد فعالیت پمپ‌های وابسته به ATP ، با ویژگی گسترده به انواع داروها، می‌باشند. این پمپ‌ها متعلق به خانواده بزرگ پروتئین‌های ناقل ABC (ATP Binding Cassette) یا خانواده Traffic ATPase می‌باشند (۶). امروزه بیشترین توجهات برای ریشه‌کن کردن مقاومت به دارو در سلول‌های سرطانی، به این دسته از ناقلین دارو اختصاص دارد (۷و۸).

۲ـ مقاومت به دارو می‌تواند در نتیجه کاهش ورود دارو به درون سلول باشد. البته این مکانیسم برای داروهایی با ورود از طریق آندوسیتوز مطرح می‌باشد.

۳ـ مقاومت به دارو می‌تواند در نتیجه فعال شدن هم‌زمان سیستم‌های مختلف سم‌زدایی در بدن، مثل فعال شدن آنزیم سیتوکروم P450 اکسیداز و گلوتاتیون S ـ ترانسفراز باشد.

۴ـ مقاومت به دارو می‌تواند در نتیجه فعال شدن مسیرهای دخیل در ترمیم DNA باشد.

۵ـ مقاومت به دارو می‌تواند در نتیجه نقص در مسیرهای آپوپتوتیک سلولی باشد.

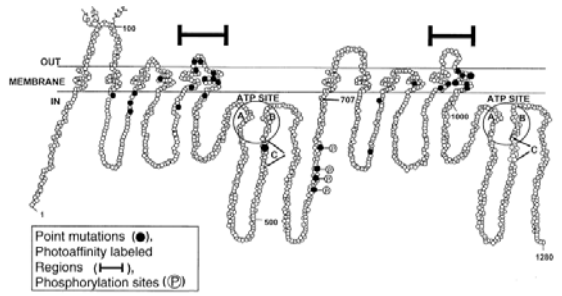
از آنجایی که بافت سرطانی اجتماعی از سلول‌های مختلف می‌باشد، معمولاً در یک بافت سرطانی شیمی درمانی شده، بیش از یک مکانیسم در مقاومت دارویی دخیل می باشد. این رویداد "Multi factorial multi drug resistance" نامیده می‌شود.

ناقلین سلولی وابسته به ATP

گلیکوپروتئین P

شایع‌ترین دلیل مقاومت دارویی در مقابل طیف وسیعی از داروهای ضد سرطان، بیان بالای انتقال‌دهندگان وابسته به ATP در سلول می‌باشد که وظیفه خروج داروها از سلول را برعهده دارند. معروف‌ترین ناقل وابسته به ATP، فسفوگلیکوپروتئین مشهوری به نام گلیکوپروتئین p، محصول ژن MDR1 یا ABCB1 (PGY1) می‌باشد (۶) که تاکنون تحقیقات فراوانی درباره آن صورت گرفته است (۹).

بیان ژن MDR1 طی شیمی درمانی، حدودا در ۵۰٪ سرطان‌های انسانی دیده می شود (۱۰). گلیکوپروتئین P با ۱۲۸۰ آمینواسید (۱۷۰KDa)، دارای ۱۲ ناحیه غشایی و دو ناحیه اتصال به ATP می‌باشد. این پروتئین دارای دو نیمه مشابه با ۶ ناحیه غشایی می باشد. این دو ناحیه توسط یک ناحیه اتصالی قابل انعطاف، به یکدیگر متصل شده‌اند. گلیکوپروتئین P دارای حداقل دو ناحیه اتصال به سوبسترا در نواحی بین غشایی، به خصوص در نواحی ۵ و ۶ و ۱۱ و ۱۲ می‌باشد. تعدادی جایگاه فسفریلاسیون نیز در ناحیه اتصالی دو نیمه پروتئین به یکدیگر، وجود دارد. سه ناحیه N‌ـ گلیکوزیلاسیون نیز در اولین لوپ خارج سیتوپلاسمی گلیکوپروتئین P دیده می‌شود. (شکل ۱) (۱۰).



شکل ۱- مدل فرضی از ساختمان گلیکوپروتئین P

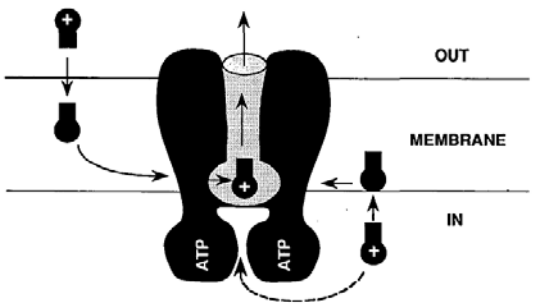
بیشترین شباهت دو نیمه گلیکوپروتئین P، در نواحی اتصال ATP می‌باشد. هر کدام از این نواحی توسط تعدادی از موتیف‌های حفاظت شده مانند موتیف‌های Walker A و Walker B مشخص شده‌اند. شباهت قابل‌توجهی نیز به صورت توالی LSGGQ در «دکاپپتید اتصالی» یا ناحیه Singnature

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

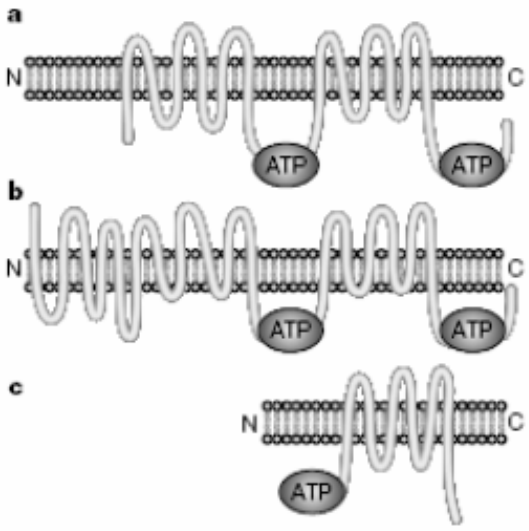
دیده می‌شود (شکل ۱). این شباهت‌ها حاکی از اهمیت نواحی مذکور در عملکرد گلیکوپروتئین P می باشند (۱۰). ناحیه غشایی به سوبستراهای دارویی هیدروفوبیک، خنثی و سوبستراهایی با بار مثبت متصل می‌شود و زمینه ورود آن‌ها به درون سلول را فراهم می‌آورد. خصوصیت اتصال گلیکوپروتئین P به انواع مختلفی از داروهای سایتوتوکسیک و دیگر انواع داروها و نیز بسیاری از مواد مغذی و مولکول‌های مهم بیولوژیکی، نشان‌دهنده یک ناحیه بزرگ اتصال به دارو با پلی مرفیسم‌های گوناگون و یا نواحی بین غشایی می‌باشد (۴). برای انتقال یک مولکول دارو، هیدرولیز غیر همزمان دو عدد ATP مورد نیاز است. بدین صورت که انتقال سوبسترا به ناحیه بین غشایی باعث تحریک فعالیت ATPase گلیکوپروتئین P شده و در نتیجه یک تغییر کنفورماسیونی در پروتئین روی می‌دهد که باعث رهاسازی سوبسترا به بیرون سلول و فضای خارج سلولی می‌گردد. به نظر می‌رسد که هیدرولیز دومین ATP، برای دوباره شکل گرفتن ناقل انجام می‌شود. بدین ترتیب، ناقل می‌تواند دوباره به سوبسترا منتقل شده و یک چرخه کاتالیزوری دیگر را آغاز نماید (۴). دو مدل برای چگونگی عملکرد گلیکوپروتئین P پیشنهاد شده است (شکل ۲):

۱ـ پمپ انتقال‌دهندهٔ گلیکوپروتئین P، مانند یک «جاروبرقی هیدروفوبیک» عمل می کند. با تشخیص و دور کردن ترکیبات سایتوتوکسیک از غشاء پلاسمایی، قبل از ورود آن‌ها به درون سلول، باعث افزایش خروج مؤثر آن دارو می‌شود (۱۱).

۲ـ مدل دیگر، مدل فلیپاز می‌باشد که در آن گلیکوپروتئین P، دارو را در داخل سلول تشخیص داده و آن را به فضای خارج سلولی، اصطلاحاً "flip" می‌کند و بدین تریب دارو را از داخل سلول دور می‌سازد (۱۲).



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی عملکرد گلیکوپروتئین P



شکل ۳- ساختمان پروتئین های ناقلABC

سایر پروتئین‌های ناقل

این نکته قابل ذکر است که گلیکوپروتئین P تنها پروتئین ناقل، در تمام سلول‌های مقاوم به دارو، نمی‌باشد. دیگر پروتئین‌های ناقل نیز در ایجاد مقاومت به دارو دخیل هستند. پروتئین‌های غشایی دخیل در مقاومت دارویی خانواده MRP (Multidrug ressistance associated protein) یا ABC-C دسته بزرگی از این پروتئین‌ها هستند. خانواده پروتئین‌های MRP، دارای ۹ زیر خانواده (۷ عضو اصلی) بوده که تاکنون ۷ عضو آن به خوبی شناخته شده‌اند. بسیاری از اعضای خانواده MRP، قابلیت انتقال داروها را دارا می باشند و احتمالا نقش مهمی در مقاومت به دارو بر عهده دارند. یکی از شناخته شده‌ترین و معروف‌ترین جزء این خانواده، MRP_1 یا ABC C_1 می‌باشد. MRP_1، از نظر ساختمانی بسیار شبیه گلیکوپروتئین P بوده، با این تفاوت که انتهای آمینی آن ۵ ناحیه غشایی بیشتر دارد (در کل دارای ۱۷ ناحیه غشایی)، و به مرکز پروتئینی کاملاً شبیه گلیکوپروتئین P اتصال یافته‌است (شکل ۳) (۴).

سوبستراهای طبیعی MRP_1، داروهای هیدروفوبیک آنیونی و خنثی و نیز کنژوگه‌های این داروها با گلوتاتیون، سولفات و گلوکورونات می‌باشند. طبق گزارشات، این سوبستراها نقش فعال‌کننده در انتقال این داروها داشته و یا اینکه به عنوان یک سوبسترای هم‌انتقالی عمل می‌کنند (۱۳). همانند MRP_1، بعضی از اجزاء این خانواده بزرگ مانند MRP_2 (ABC C_2)، MRP_3 (ABC C_3) و MRP_6 (ABC C_6)، نیز دارای انتهای آمینی با ۵ ناحیه غشایی می‌باشند. دیگر اعضای این خانواده

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

مثل MRP_4 (ABC C_4)، MRP_5 (ABC C_5) و MRP_7 (ABC C_7)، ساختمانی دقیقاً مشابه با گلیکوپروتئین P را دارا می‌باشند (شکل ۳) (۱۴،۱۵). بعضی از داروهای ضد سرطان مانند Mitoxantrone، سوبسترای ضعیفی برای MDR_1 و MRP_1 می‌باشند. یک جزء بسیار مهجور از خانواده ناقلین ABC به نام ABC G_2 که (Mitoxantrone-resistance gene) MXR، BCRP (Breast cancer resistance protein) و یا ABC-P (ABC transporter in placenta) نیز نامیده می‌شود برای این سوبسترا مورد شناسایی قرار گرفته است. این ناقل دارای ۶ ناحیه غشایی و یک ناحیه اتصال به ATP در انتهای آمین مولکول می‌باشد (شکل ۳).

به نظر می‌رسد که $ABCG_2$، در حین عملکرد خود، به صورت دوتایی در می‌آید (۱۶). مطالعات مختلف حاکی از دخالت دیگر اعضای خانواده ABC در مقاومت به دارو هستند. به عنوان مثال، پروتئین خارج‌کننده نمک صفراوی (ABC B_{11}—BSEP) که اولین بار به عنوان «خواهر گلیکوپروتئین P » (SPGP) شناخته شد، در مقادیر بالا، در سلول‌های کبد بیان می‌شود و نسبت به داروی Paclitaxel، مقاومت کمی را ایجاد می‌کند (۳). ناقل MDR_3 که گاهی اوقات MDR_2 نیز نامیده می‌شود، یک فلیپاز فسفاتیدیل کولینی بسیار شبیه گلیکوپروتئین P می‌باشد. این ناقل بطور طبیعی، فسفولیپیدها را به صفرا انتقال می‌دهد. ناقل ABC A_2 نیز آخرین جزء این خانواده می‌باشد که در سلول‌های مقاوم به Estramustine (یکی از مشتقات خردل نیتروژن‌دار از Oestradiol) دیده شده است. به نظر می‌رسد که ABC A_2 در در وزیکول‌های اندوزومال/ لیزوزومال داخل سلول بیان می‌شود و در انتقال استروئیدها نقش دارد (۴).

اگرچه پروتئین مقاوم ریه (LRP) از خانواده پروتئین‌های ناقل ABC نمی‌باشد، اما غالباً در رده‌های سلولی مقاوم به دارو و بعضی از تومورها بیان می‌گردد. پروتئین LRP نوعی پروتئین Vault (جهش یافته) موجود در سیتوپلاسم و غشای هسته می باشد. پروتئین‌های Vaults، ذرات بزرگ ریبونوکلئوپروتئینی موجود در تمام سلول‌های یوکاریوت هستند. هنوز نقش آن‌ها در شرایط طبیعی فیزیولوژیک مشخص نشده است. به نظر می‌رسد Vaultها، ممکن است از طریق دور کردن داروها از هدف‌های داخل سلولی و ورودشان به درون سلول در مقاومت به دارو نقش داشته باشند (۱۷).

پروتئین‌های ناقل ABC در سلول‌های طبیعی

اگرچه، بسیاری از ناقلین ABC، به عنوان پروتئین‌های دخیل در مقاومت به دارو شناخته شده‌اند، ولی تقریباً تمام آن‌ها در بافت طبیعی نیز بیان می‌شوند (۱۸). با توجه به توزیع گسترده پروتئین‌های ABC ، آنها باید در انتقال انواع مختلفی از سوبستراهای اندوژن نیز نقش مهمی بر عهده داشته باشند. همچنین ناقلین ABC، در تنظیم نفوذپذیری CNS دخیل باشند. سد خونی ـ مغزی (BBB) و سد مایع مغزی و نخاعی ـ خون، مغز را در مقابل سموم موجود در خون حفظ کرده و از ورود سموم به درون سلول‌های مغزی جلوگیری می‌کنند. گلیکوپروتئین P، روی سطح لومینال سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های تشکیل‌دهنده سد خونی‌ـمغزی وجود دارد و از ورود سموم به اندوتلیوم جلوگیری می‌کند (۱۹). پروتئین‌های MRP مانند MRP_1 نیز در غشاء پایه‌ای جانبی شبکه کروئید قرار داشته و محصولات دفعی و زاید CSF را به درون خون پمپ می‌کند. پروتئین‌های ABC، به طریقی مشابه، بافت بیضه و جنین در حال رشد را نیز در برابر سموم حفظ می‌کند. کبد، لوله گوارش و کلیه نیز از پروتئین‌های ناقل ABC برای دفع سموم استفاده کرده و بدین طریق کل ارگانیسم را در برابر سموم محافظت می‌کنند (۴).

پروتئین‌های ناقل ABC در سرطان‌های انسانی

همان‌طور که گفته شد، به نظر می‌رسد که انواع مختلفی از ناقلین ABC، در مقاومت به دارو در سلول‌های سرطانی نقش داشته باشند. امروزه بیشترین مطالعات بالینی، در مقاومت به دارو روی گلیکوپروتئین P انجام شده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که گلیکوپروتئین P، در بسیاری از سرطان‌های انسانی، از جمله سرطان دستگاه گوارش (رودهٔ کوچک و بزرگ، کبد، پانکراس)، سرطان سیستم خون‌ساز، سرطان سیستم ادراری ـ تناسلی و سرطان‌های مخصوص دوران کودکی (نوروبلاستوما و فیبرو سارکوما)، به میزان بالایی بیان می‌شود (۴،۵). این نکته قابل ذکر است که افزایش بیان ژن *MDR_1* در تومور بافت‌هایی که در شرایط طبیعی فاقد گلیکوپروتئین P هستند (مثل میلوما و سارکوما) نیز دیده می‌شود (۲۰).

در ابتدا گمان می‌شد که افزایش بیان گلیکوپروتئین P به‌تنهایی می‌تواند وضعیت مقاومت به دارو را در سرطان توجیه کند. ولی کم‌کم با توجه به این نکته که این سرطان‌ها حتی به داروهایی که سوبسترای گلیکوپروتئین P نمی‌باشند، نیز پاسخ

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

نمی‌دهند، نقش عوامل دیگری را در مقاومت به دارو در سرطان را مشخص کرد. تاکنون مشخص شده است که بیان بالای گلیکوپروتئین P در سلول‌های سرطانی، پاسخ سلول به داروهای شیمی درمانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این نکته قابل ذکر است که امروزه با استفاده از مهارکننده‌های مختلف گلیکوپروتئین P مانند سیکلوسپورین A و Xifen و tam می‌توان مقاومت به دارو را در سلول‌های سرطانی مهار کرد (۴).

مقاومت نسبت به داروهای شیمی‌درمانی

به طور کلی داروهای شیمی‌درمانی از نظر عملکرد داخل سلولی به چند دسته تقسیم می‌شوند که با توجه به مکانیسم ورود و خروج آنها به سلول و همچنین عملکرد و متابولیسم آنها مکانیسم مقاومت دارویی متفاوتی دارند. به عنوان مثال، ۵-فلوئورواوراسیل (5-FU) یکی از مهم‌ترین این داروهاست که در سلول توسط آنزیم‌های تیمیدین‌فسفریلاز و تیمیدین‌کیناز به متابولیت فعال ۵-فلوئورو۲-داکسی‌یوریدین‌منوفسفات (FdUMP) تبدیل شده و در حضور ۵و۱۰متیلن‌تتراهیدروفولات با تیمیدیلات سنتتاز(TS) یک اتصال کوالانسی پایدار تشکیل داده و آن‌را مهار می‌کند. مهار تیمیدیلات سنتتاز باعث تخلیه dTTP و اختلال در سنتز و ترمیم DNA می‌شود. از طرفی این دارو در اثر آنزیم‌های یوریدین‌فسفریلاز و یوریدین‌کیناز و یا آنزیم اوروتات‌فسفوریبوزیل‌ترانسفراز به FUMP و نهایتا FUTP تبدیل شده که در سنتز DNA اختلال ایجاد می‌کند(۲۲و۲۱).

داروهایی نظیر کلورامبوسیل (Chlorambucil)، سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide)، بوسولفان (Busulfan) و ملفالان (Melphalan) جزء داروهای ضد تومور آلکیله کننده هستند. این داروها در ساختار خود دارای یک یون اتیلن ایمونیوم +(-N-CH2-CH2-) بوده که به صورت کوالان با قسمت های نوکلئوفیل مولکول DNA نظیر جایگاه N7 گوانین متصل شده و مانع از همانندسازی و نسخه‌برداری از DNA و در نتیجه مرگ سلولی می شوند. مقاومت به این داروها در سه سطح انجام می گیرد:

-در سطح سلول که تغییرات بیوشیمیایی در سلولهای تومور باعث مقاومت می‌شوند.

- در سطح توده تومور که خصوصیات غیر طبیعی فیزیولوژیک تومور باعث مقاومت می‌شود.

- در سطح واکنش بین تومور/ میزبان که تومور همانند یک بافت جدید و نرمال رشد می‌کند (۲۱).

سیس‌پلاتین و آنالوگ‌های آن نیز دسته‌ای دیگر از داروهای ضد سرطان بوده که اتصال آنها با اتم‌های کلر به صورت کانفیگوراسیون سیس خاصیت ضدسرطانی ایجاد می‌کند. این داروها به راحتی با جایگاه N7 پورین‌ها واکنش داده و با ایجاد اتصالات متقاطع درون رشته‌ای (Intra strand cross-links) منجر به اختلال و توقف چرخه سلولی و نهایتا آپوپتوز می‌گردند. مقاومت نسبت به این داروها توسط مکانیسم‌هایی که باعث کاهش اتصال این داروها با DNA می شود (نظیر تغییر در ورود و خروج دارو به سلول و غیر فعال شدن دارو توسط متالوتیونین و گلوتاتیون) و همچنین مکانیسم‌هایی که باعث ترمیم آسیبهای DNA ایجاد شده توسط این داروها می‌شوند مانند nucleotide excision repair (NER)، ایجاد می شود. (۲۱).

برخی دیگر از داروهای ضد سرطان با اختلال در مسیر متابولیسم پورین‌ها و پیریمیدین‌ها و فولات، از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند به عنوان مثال متوترکسات (Methotrexate-MTX) که آنالوگ اسید فولیک می‌باشد، در بافت سرطانی به فرم پلی گلوتامیله تبدیل شده و با اتصال به آنزیم دی‌هیدرو فولات‌ردوکتاز (DHFR) و مهار آن، باعث کاهش تتراهیدروفولات و اختلال در سنتز TMP می‌شود. مقاومت به این دارو به دلیل تغییر در انتقال دارو، کاهش ظرفیت پلی‌گلوتامیله شدن، تغییر در آنزیم هدف این دارو (DHFR) نظیر افزایش بیان ژن و یا کاهش میل ترکیبی آن برای متوترکسات، روی می‌دهد. عدم فعالیت آنزیم‌های تیمیدین‌کیناز، تیمیدین‌فسفریلاز، یوریدین‌کیناز، یوریدین‌فسفریلاز و اوروتات‌فسفو ریبوزیل‌ترانسفراز و همچنین افزایش فعالیت سنتز CTP که باعث مهار فیدبکی اوریدین‌کیناز می‌شود، از دلایل مقاومت نسبت به این دارو هستند. همچنین تغییرات کمی و کیفی در تیمیدیلات‌سنتتاز و کمبود ۵و۱۰متیلن‌تتراهیدروفولات نیز در مقاومت این داروها دخیل می‌باشند (۲۱).

دسته‌ای دیگر از داروهای ضد سرطان نظیر وینکا آلکالوئیدها با اختلال در عملکرد میکروتوبولها نقش خود را ایفاء می‌کنند. میکروتوبول‌ها از اجزاء تشکیل‌دهنده دوک‌های میتوزی بوده و اختلال در عملکرد آنها باعث توقف تقسیم سلولی در متافاز و مرگ سلولی می‌شود. ایجاد مقاومت در برابر این داروها با واسطه گلیکو پروتئین P صورت می‌گیرد که باعث خروج دارو و کاهش تجمع دارو در سلول می‌گردد. همچنین تغییرات ساختاری و عملکردی در توبولین های آلفا و بتا در اثر

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

موتاسیون یا تغییرات پس از ترجمه، دلیل دیگر مقاومت نسبت با این داروها می‌باشد (۲۱و۲۳).

نتیجه‌گیری

امروزه اطلاعات زیادی درباره مکانیسم‌های مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی در دسترس است. برخلاف پیشرفت درمان با داروهای شیمی‌درمانی، مکانیسم‌های حفاظت‌کننده سلول‌ها در مقابل ترکیبات سایتوتوکسیک، مانعی بزرگی بر سر راه درمان موفق سرطان به‌شمار می‌آیند. گسترش اطلاعات درباره مکانیسم‌های مقاومت دارویی، می تواند در طراحی استراتژی‌های غلبه بر مقاومت دارویی یا طراحی و ساخت داروهایی جدید با مقاومت کمتر، مؤثر باشد. برخی از اطلاعات به دست آمده درباره مقاومت دارویی، مکانیسم‌های جدیدی در ارتباط با توزیع داروها در بدن را آشکار می‌سازد و این اطلاعات می‌تواند در بهبود توزیع دارو در بیماران مختلف کمک کننده باشد.

REFERENCES

1. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 2001; 293: 876–80.
2. Pluen A, Boucher Y, Ramanujan S, McKee TD, Gohongi T, di Tomaso E,, et al. Role of tumor–host interactions in interstitial diffusion of macromolecules: cranial vs. subcutaneous tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 4628–33.
3. Jain RK. Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors. Adv Drug Deliv Rev 2001; 46: 149–68.
4. Gottesman M, Fojo T, Bates S.E. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Macmillan Magazines Ltd 2001; 2: 48-58.
5. Gottesman M. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu Rev Med 2002; 53: 615–27.
6. Gottesman M, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the m1 ultidrug transporter. Annu Rev Biochem 1993; 62: 385-427.
7. Chen VY, Rosania GR. The great multidrug-resistance paradox. ACS Chem Biol 2006; 1(5): 271-3.
8. Ernst R, Klemm R, Schmitt L, Kuchler K. Yeast ATP-binding cassette transporters: cellular cleaning pumps. Methods Enzymol 2005; 400: 460-84.
9. Gottesmana MM, Ling V. The molecular basis of multidrug resistance in cancer: The early years of P-glycoprotein research. FEBS Letters 2006; 580: 998–1009.
10. Hrycyna CA. Molecular genetic analysis and biochemical characterization of mammalian P-glycoproteins involved in multidrug resistance. Cell Develop biol 2001; 12: 247–56.
11. Raviv Y, Pollard HB, Bruggemann EP, Pastan I, Gottesman MM. Photosensitized labeling of a functional multidrug transporter in living drug-resistant tumor cells. J Biol Chem 1990; 265: 3975–80.
12. Higgins CF, Gottesman MM. Is the multidrug transporter a flippase? Trends Biochem Sci 1992; 17: 18–21.
13. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. The multidrug resistance protein family. Biochimica et Biophysica Acta 1999; 1461: 347-57.
14. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1295–1302.
15. Borst P, de Wolf C, Van de Wetering K. Multidrug resistance-associated proteins 3, 4, and 5. Pflugers Arch 2007; 453(5): 661-73.
16. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM.. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39: 361–98.
17. Scheffer GL, Schroeijers AB, Izquierdo MA, Wiemer EA, Scheper RJ. Lung resistance-related protein/major vault protein and vaults in multidrug-resistant cancer. Curr Opin Oncol 2000; 12: 550–56.
18. Borst P, Zelcer N, van Helvoort A. ABC transporters in lipid transport. Biochim Biophys Acta 2000; 1486: 128–44.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

19. Xie R, Hammarlund-Udenaes M, de Boer AG, de Lange EC. The role of P-glycoprotein in blood–brain barrier transport of morphine: transcortical microdialysis studies in Mdr1a (–/–) and Mdr1a (+/+) mice. Br J Pharmacol 1999; 128: 563–68.

20. Flens MJ, Izquierdo MA, Scheffer GL, Fritz JM, Meijer CJ, Scheper RJ, et al. Immunochemical detection of the multidrug resistance-associated protein MRP in human multidrug-resistant tumor cells by monoclonal antibodies. Cancer Res 1994; 54(17): 4557-63

21. Devita V, Hellman JS, and Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. 7th ed. New York: Philadelphia; 2004.

22. Ashktorab H, Dawkins FW, Mohamed R, Larbi D, Smoot DT. Apoptosis Induced by Aspirin and 5-Fluorouracil in Human Colonic Adenocarcinoma Cells. Dig Dis Sci 2005; 50(6): 1025–32.

23. Lee JJ, Swain SM. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR). Semin Oncol 2005; 32: 22-6.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]