

مکانیسم مقاومت دارویی در سرطان

فائزه فاطمی^{*}، ابوالفضل دادخواه^{*}، مریم هردوست^{**}، 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 170KDa با نام گلیکوپروتئین P، نقش مهمی را در مقاومت دارویی بر عهده دارد. دیگر پروتئین‌های غشایی از خانواده 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 شیمی‌درمانی 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 دآوری مؤثر و جدیدی نیز به

وجود می‌آید. بنابراین، توانایی پیش‌بینی و غلبه کردن بر مقاومت به دارو، احتمالاً در بهبود شیمی‌درمانی 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 شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی و دیگر روش‌های تغییردهنده پاسخ بیولوژیکی، تحت درمان قرار می‌گیرند. طی سال‌ها تحقیق، هنوز مشخص نشده است که چرا درمان بعضی از بیماران سرطانی با داروهای شیمی‌درمانی 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 پیچیده 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

مکانیسم سلولی مقاومت به دارو

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

۱- 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 توده توموری گردد (۲،۳).

۲- عواملی که به دلیل تغییرات ژنتیکی و اپیژنتیکی، در خود سلول‌های سرطانی حساسیت به دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هم‌چنین عوامل محیطی مانند ماتریکس خارج سلولی 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 (۴،۵):

۱- مقاومت به داروهای هیدروفوبیک طبیعی مانند Paclitaxel, Vina Alkaloids 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 (۷،۸).

۲- 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.

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

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

۵- 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 می‌باشد. این

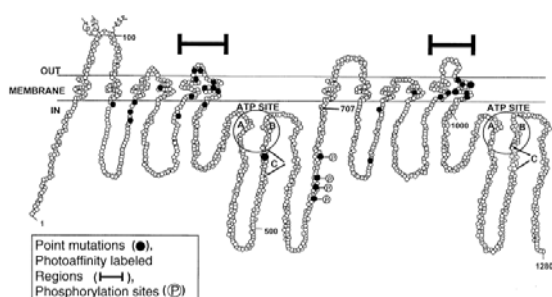
رویداد "Multi factorial multi drug resistance" نامیده می‌شود.

ناقلین سلولی وابسته به ATP

گلیکوپروتئین P

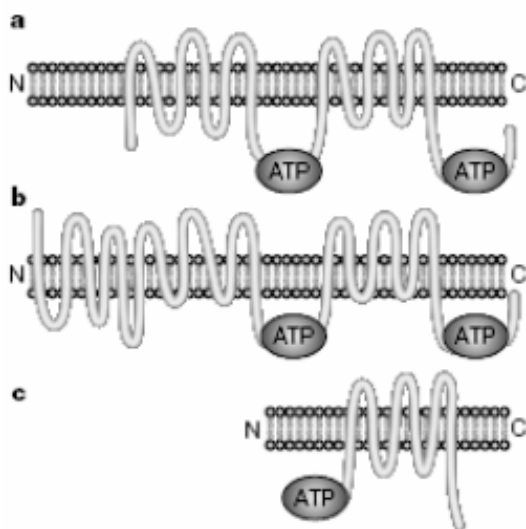
شایع‌ترین دلیل مقاومت دارویی در مقابل طیف وسیعی از داروهای ضد سرطان، بیان بالای انتقال‌دهندگان وابسته به ATP در سلول می‌باشد که وظیفه خروج داروها از سلول را برعهده دارند. معروف‌ترین ناقل وابسته به ATP، فسفولیگلیکوپروتئین مشهوری به نام گلیکوپروتئین P، محصول ژن MDR1 یا ABCB1 (PGY1) می‌باشد (۶) که تاکنون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

بیان ژن MDR1 طی شیمی درمانی، حدوداً در ۵۰٪ سرطان‌های انسانی دیده می‌شود (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 می‌باشد. این دو ناحیه توسط یک ناحیه اتصال 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 اتصال دو نیمه پروتئین به یکدیگر، وجود دارد. سه ناحیه N- 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 قابل توجهی نیز به صورت توالی LSGGQ در «دکاپتید اتصال» یا ناحیه Singnature



شکل ۳- ساختمان پروتئین های ناقل ABC

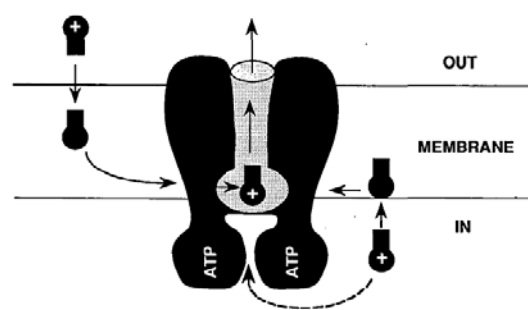
سایر پروتئین های ناقل

این نکته قابل ذکر است که گلیکوپروتئین P تنها پروتئین ناقل، در تمام سلول های مقاوم به دارو، نمی باشد. دیگر پروتئین های ناقل نیز در ایجاد مقاومت به دارو دخیل هستند. پروتئین های غشایی دخیل در مقاومت دارویی خانواده MRP (Multidrug resistance associated protein) یا ABC-C دسته بزرگی از این پروتئین ها هستند. خانواده پروتئین های MRP، دارای ۹ زیر خانواده (۷ عضو اصلی) بوده که تاکنون ۷ عضو آن به خوبی شناخته شده اند. بسیاری از اعضای خانواده MRP، قابلیت انتقال داروها را دارا می باشند و احتمالاً نقش مهمی در مقاومت به دارو بر عهده دارند. یکی از شناخته شده ترین و معروف ترین جزء این خانواده، MRP_1 یا $ABC C_1$ می باشد. 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 یافته است (شکل ۳ (۴)).

سوبستراهای طبیعی MRP_1 ، داروهای هیدروفوبیک آنیونی و خنثی و نیز کنژوگه های این داروها با گلوکاتایون، سولفات و گلوکورونات می باشند. طبق گزارشات، این سوبستراها نقش فعال کننده در انتقال این داروها داشته و با اینکه به عنوان یک سوبسترای هم انتقالی عمل می کنند (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 می باشند. دیگر اعضای این خانواده

دید می شود (شکل ۱). این شباهت ها 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 می شود و زمینه ورود آن ها به درون سلول را فراهم می آورد. خصوصیت اتصال گلیکوپروتئین P به انواع مختلفی از داروهای سایتوتوکسیک و دیگر انواع داروها و نیز بسیاری از مواد مغذی و مولکول های مهم بیولوژیکی، نشان دهنده یک ناحیه بزرگ اتصال به دارو با پلی مرفیسم های گوناگون و یا نواحی بین غشایی می باشد (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 می دهد که باعث رهاسازی سوبسترا به بیرون سلول و فضای خارج سلولی می گردد. به نظر می رسد که هیدرولیز دومین ATP، برای دوباره شکل گرفتن ناقل انجام می شود. بدین ترتیب، ناقل می تواند 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):

۱- پمپ انتقال دهنده گلیکوپروتئین P، مانند یک «جاروبرقی هیدروفوبیک» عمل می کند. با تشخیص و دور کردن ترکیبات سایتوتوکسیک از غشاء پلاسمایی، قبل از ورود آن ها به درون سلول، باعث افزایش خروج مؤثر آن دارو می شود (۱۱).
۲- مدل دیگر، مدل فلیپاز می باشد که در آن گلیکوپروتئین P، دارو را در داخل سلول تشخیص داده و آن را به فضای خارج سلولی، اصطلاحاً «flip» می کند و بدین ترتیب دارو را از داخل سلول دور می سازد (۱۲).



شکل ۲- مکانیسم پیشنهادی عملکرد گلیکوپروتئین P

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 - مغزی (BBB) و سد مایع مغزی و نخاعی - 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 خونی-مغزی وجود دارد و از ورود سموم به اندوتلیوم جلوگیری می‌کند (۱۹). پروتئین‌های MRP مانند MRP₁ نیز در غشاء پایه‌ای جانبی شبکه کرویید 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 (روده کوچک و بزرگ، کبد، پانکراس)، سرطان سیستم خون‌ساز، سرطان سیستم ادراری - 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 MRP₁ 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 به تنهایی 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

مثل MRP₄ (ABC C₄)، MRP₅ (ABC C₅) و MRP₇ (ABC C₇)، ساختمانی دقیقاً مشابه با گلیکوپروتئین P را دارا می‌باشند (شکل ۳) (۱۵، ۱۴). بعضی از داروهای ضد سرطان مانند Mitoxantrone، سوبسترای ضعیفی برای MDR₁ و MRP₁ می‌باشند. یک جزء بسیار مهجور از خانواده ناقلین ABC به نام ABC G₂ (Mitoxantrone-resistance gene) که BCRP، MXR (Breast cancer resistance protein) و 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 ABCG₂، 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 B₁₁-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 MDR₃ که گاهی اوقات MDR₂ نیز نامیده می‌شود، یک فلیپاز فسفاتیدیل کولینی بسیار شبیه گلیکوپروتئین P می‌باشد. این ناقل بطور طبیعی، فسفولیپیدها را به صفرا انتقال می‌دهد. ناقل ABC A₂ 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 A₂ در دروزیکول‌های 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 می‌باشد. پروتئین‌های Vaults، ذرات بزرگ ریبونوکلوپروتئینی 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).

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-فلوئورو اوراسیل (5-FU) یکی از مهم‌ترین این داروهاست که در سلول توسط آنزیم‌های تیمیدین فسفریلاز و تیمیدین کیناز به متابولیت فعال ۵-فلوئورو ۲-داکسی یوریدین منوفسفات (FdUMP) تبدیل شده و در حضور ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات با تیمیدیلات سنتتاز (TS) یک اتصال کووالانسی پایدار تشکیل داده و آن را مهار می‌کند. مهار تیمیدیلات سنتتاز باعث تخلیه dTTP و اختلال در سنتز و ترمیم DNA می‌شود. از طرفی این دارو در اثر آنزیم‌های یوریدین فسفریلاز و یوریدین کیناز و یا آنزیم اوروات فسفوریبوزیل ترانسفراز به FUTP و نهایتاً FUMP تبدیل شده که در سنتز DNA اختلال ایجاد می‌کند (۲۲ و ۲۱). داروهایایی نظیر کلورامبوسیل (Chlorambucil)، سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide)، بوسولفان (Busulfan) و مفلالان (Melphalan) جزء داروهای ضد تومور آلکلیله کننده هستند. این داروها در ساختار خود دارای یک یون اتیلن ایمونیوم $(-N-CH_2-CH_2-)$ بوده که به صورت کوالان با قسمت‌های نوکلئوفیل مولکول DNA نظیر جایگاه N7 گوانین متصل شده و مانع از همانندسازی و نسخه‌برداری از DNA و در نتیجه مرگ سلولی می‌شوند. مقاومت به این داروها در سه سطح انجام می‌گیرد:

- 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 نهایتاً آپوپتوز می‌گردند. مقاومت نسبت به این داروها توسط مکانیسم‌هایی که باعث کاهش اتصال این داروها با DNA می‌شود (نظیر تغییر در ورود و خروج دارو به سلول و غیر فعال شدن دارو توسط متالوتیونین و گلوپاتین) و همچنین مکانیسم‌هایی که باعث ترمیم آسیب‌های DNA ایجاد شده توسط این داروها می‌شوند مانند nucleotide excision repair (NER) ایجاد می‌شود. (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 فولات ردوکتاز (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 پلی گلوتامیله 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 تیمیدین کیناز، تیمیدین فسفریلاز، یوریدین کیناز، یوریدین فسفریلاز و اوروات فسفو ریبوزیل ترانسفراز و همچنین افزایش فعالیت سنتز CTP که باعث مهار فیدبکی اوریدین کیناز می‌شود، از دلایل مقاومت نسبت به این دارو هستند. همچنین تغییرات کمی و کیفی در تیمیدیلات سنتتاز و کمبود ۱۰ متیلن تتراهیدروفولات 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 تشکیل دهنده 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 توبولین‌های آلفا و بتا در اثر

موتاسیون یا تغییرات پس از ترجمه، دلیل دیگر مقاومت نسبت با این داروها می‌باشد (۲۱ و ۲۳).

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، می‌تواند 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.

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.