

مکانیسم مقاومت دارویی در سرطان

فائزه فاطمی^{*}، ابوالفضل دادخواه^{*}، مریم هندروست^{**}، 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).