PDF Compressor Free Version

مکانیسم‌های مولکولی مؤثر در مقاومت دارویی چندگانه در درمان سرطان سینه

● محمد حسن لطیفیان
دانشجوی دکترای ژنتیک، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

● دکتر صادق ولیان بروجنی
متخصص ژنتیک پزشکی، استاد ژنتیک دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک
svallian@sci.ui.ac.ir

❑ چکیده

سرطان سینه شایع‌ترین سرطان در زنان است. شیمی درمانی یکی از راهبردهای اصلی درمان این بیماری به خصوص در مراحل پیشرفته می‌باشد. با وجود پیشرفت‌های حاصله در سال‌های اخیر و توسعه داروهای جدید شیمی- درمانی، اثر بخشی این عوامل با پیشرفت بیماری به علت مقاومت دارویی چندگانه به طور چشم گیری کاهش می‌یابد. فنوتیپ مقاومت دارویی چندگانه[1] (MDR) می‌تواند از طریق ساز و کارهای های مختلف به صورت ارثی یا اکتسابی در پاسخ به شیمی درمانی بروز نماید و مانع درمان موفقیت آمیز در بسیاری از بیماران گردد. این مطالعه به مرور مکانیسم‌های مولکولی مؤثر در مقاومت دارویی چندگانه در سرطان سینه می‌پردازد.

کلمات کلیدی: مقاومت دارویی چندگانه، سرطان سینه، ساز و کارهای مولکولی

❑ ۱. مقدمه

به گزارش سازمان بهداشت جهانی، سرطان سینه شایع‌ترین سرطان در میان زنان بوده، هر ساله بیش از ۲ میلیون نفر را در جهان به آن مبتلا می‌کردند. این بیماری همچنین مرگبارترین سرطان در میان زنان محسوب می‌شود؛ به طوری که تنها در سال ۲۰۱۸، ۶۲۷۰۰۰ زن در اثر ابتلا به این بیماری جان باختند. ریسک ابتلا به این بیماری در کشورهای پیشرفته بالاتر است، با این حال نرخ ابتلا به سرطان سینه هر ساله در سطح جهانی افزایش می‌یابد. این آمار از سال ۲۰۰۸ تا کنون حدود ۲۰٪ افزایش داشته است.

در حال حاضر، شیمی درمانی به تنهایی و یا همراه با جراحی و رادیوتراپی به عنوان یکی از راهبردهای اصلی درمان سرطان سینه به خصوص در مراحل پیشرفته به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما متاسفانه، با وجود پیشرفت‌های زیاد در سال‌های اخیر، مقاومت چندگانه دارویی (MDR) همچنان مانع اصلی در درمان موفقیت‌آمیز در بسیاری از بیماران محسوب می‌گردد.

بنا به تعریف، مقاومت دارویی چندگانه به مقاومت سلول‌های سرطانی به طیف گسترده‌ای از داروهای شیمی درمانی متنوع از نظر ساختار و عملکرد گفته می‌شود. [۱] این مقاومت در سرطان سینه می‌تواند "ذاتی" باشد، بدین معنی که سلول‌های سرطانی ممکن است از نظر ارثی مقاوم‌تر از سلول‌های سرطانی معمولی باشند و یا به صورت "اکتسابی" طی یک دوره تیمار با داروهای ضد سرطان، این مقاومت به طور افزایشی حاصل شود. [۲، ۳] مقاومت ذاتی

1- Multidrug resistance (MDR)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]

PDF Compressor Free Version

تعیین کننده انتخاب اولیه رژیم دارویی است. در حالی که مقاومت اکتسابی عامل کلیدی در عدم موفقیت درمان و مرگ ناشی از سرطان می‌باشد. لذا هر دو نوع مقاومت حائز اهمیت بوده و باید مورد توجه قرار گیرند.

از نظر مولکولی مقاومت دارویی چندگانه فرآیند بسیار پیچیده‌ای است و طی دهه‌های اخیر، طیف گسترده‌ای از مکانیسم‌های مختلف در رابطه با مقاومت ارثی و اکتسابی شناسایی شده‌اند. مکانیسم های اصلی مقاومت دارویی چندگانه را می‌توان در شش دسته شامل: افزایش بیان ترانسپورترهای MDR، اختلال در مسیرهای آپوپتوز سلولی، القاء اتوفاژی، تغییر متابولیسم دارو، تغییر در اهداف دارو و ترمیم DNA و اختلال در هموستازی اکسیداسیون و احیاء در سلول طبقه بندی نمود.

❑ ۲. مکانیسم‌های مقاومت دارویی چندگانه

۱،۲- افزایش بیان ترانسپورترهای MDR

شاید شناخته شده ترین و شاخص‌ترین مکانیسم مقاومت دارویی چندگانه، افزایش میزان خروج دارو از سلول‌های سرطانی باشد که می‌تواند موجب کاهش دوز دارو در داخل سلول و تقلیل اثرات ضد توموری آن شود. این پدیده توسط گروهی از پروتئین‌های خانواده ABC (تحت عنوان ترانسپورترهای ABC) واقع در غشاء سلول‌های سرطانی انجام می‌شود.[۴] این ترانسپورترها به کمک دامنه‌های تحت غشایی (transmembrane) خود با مصرف ATP، داروهای شیمی درمانی را بر خلاف شیب غلظت از سلول خارج نموده، موجب کاهش تجمع عوامل شیمی درمانی و محافظت سلول‌های سرطانی از سمیت آن‌ها می‌شوند. امروزه ۴۸ ترانسپورتر ABC در انسان شناسایی شده،[۵] نقش بسیاری از آن‌ها در مقاومت دارویی به طور گسترده مطالعه شده است.[۶، ۷] در این بین، سه MDR ترانسپورتر گلیکوپروتئین P (P-gp/ABCB1)، پروتئین مقاومت دارویی 1 (MRP1/ABCC1) و پروتئین مقاومت سرطان سینه (BCRP/ABCG2) افزایش بیان چشمگیری در انواع سرطان‌های دارای مقاومت دارویی چندگانه دارند.[۸-۱۰] می‌توان گفت تقریباً تمامی داروهای ضد سرطان استاندارد طلایی مورد استفاده در درمان سرطان سینه، سوبسترای حداقل یک MDR ترانسپورتر هستند. برای مثال افزایش بیان ABCB1 در مقاومت به داروهای شیمی درمانی مختلف شامل آنتراسایکلین‌ها، اپیپودوپیلوتوکسین ها، آلکالوئیدهای وینکا و تاکسان ها مشاهده شده است.[۴، ۵، ۱۱، ۱۲] همچنین مشخص شده است افزایش بیان ترانسپورتر ABCC1 در پی استفاده از طیف گسترده‌ای از داروهای ضد سرطان شامل آنتراسایکلین ها، اپیپودوپیلوتوکسین‌ها، آلکالوئیدهای وینکا، کامپتوتسین ها، متوترکسات و میتوکسانترون موجب مقاومت چندگانه دارویی می گردد.[۱۳، ۱۴] سوبستراهای ABCG2 شامل مهارکننده‌های توپوزین کیناز، آنتراسایکلین ها، مشتقات کامپتوتسین مهار کننده توپوایزومراز I، متوترکسات و فلاوونوییدیدول ها هستند.[۱۵، ۱۶] سلول‌های سرطانی که از تیمار با داروهای شیمی درمانی جان سالم به در می‌برند، تمایل به افزایش بیان ترانسپورترهای ABC و مقاومت دارویی دارند. نکته قابل توجه این که افزایش بیان یک MDR ترانسپورتر، علاوه بر ایجاد مقاومت دارویی به داروی استفاده شده، موجب مقاومت به دیگر داروهای سوبسترای ترانسپورتر می‌گردد که ممکن است از نظر ساختار و عملکرد بسیار متفاوت باشند.

۲،۲- اختلال در چرخه سلولی و مسیرهای آپوپتوز

در پاسخ به آسیب DNA یا اختلال در چرخه سلولی توسط داروهای ضد سرطان، سلول‌های سرطانی آسیب‌دیده می‌توانند چرخه سلولی را متوقف کرده، به ترمیم آسیب‌ها بپردازند و یا در صورتی که هزینه‌ترمیم زیاد باشد، مسیر آپوپتوز و مرگ برنامه ریزی شده سلولی را در پیش گیرند. پروتئین مهار کننده تومور P53 در این پروسه نقش حیاتی داشته و تأثیر آن در مقاومت دارویی چندگانه به طور جامع مطالعه شده است.[۱۷] در حالت طبیعی، با آسیب DNA یا اختلال در چرخه سلولی، P53 تشکیل هترامر داده و با اتصال به DNA موجب تغییر بیان صدها ژن می‌شود. در پی آن رشد سلولی متوقف می‌شود و بیان ژن‌های پروآپوپتوز نیز القاء می‌گردد. جهش در P53 که می‌تواند منجر به از دست رفتن عملکرد آن شود در بسیاری

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]

PDF Compressor Free Version

از سرطان‌ها مانند لوسمی لنفوبلاستیک حاد، ملانوما، استئوسارکوما، سرطان‌های سینه، تخمدان و بیضه گزارش شده است [۲۰-۱۸] جهش‌های منجر به فقدان عملکرد یا کاهش بیان P53 در سلول‌های مقاوم به دارو نیز مشاهده شده است. احتمال می‌رود در نتیجه فقدان عملکرد P53 در این سلول‌ها، تحریک پذیری سلول‌ها به آپوپتوز کاهش یافته باشد.

آپوپتوز که اصلی‌ترین مسیر مرگ سلولی در پی تیمار با داروهای ضد سرطان است که می‌تواند از مسیر داخلی به واسطه پروتئین‌های غشای میتوکندری یا از مسیر غشای خارج سلولی انجام شود. مسیر داخلی تحت کنترل ژن‌های خانواده BCL-2 می‌باشد که در بر گیرنده پروتئین‌های پروآپوپتوز (BAX, BAK, BID, BIM, BAD و PUMA) و همچنین پروتئین‌های ضد آپوپتوز (MCL-1 و BCL-2, BCL-XL) است. [۲۱] در حالی که مسیر خارجی عمدتاً توسط خانواده گیرنده‌های فاکتور نکروز تومور (TNF) تنظیم می‌گردد. لازم به ذکر است مسیر غشای خارجی معمولاً در سلول‌های سرطان سینه غیر فعال است لذا آپوپتوز در این سلول‌ها به کمک مسیر داخلی انجام می‌شود. داروهای ضد سرطان مختلفی مانند آنتی متابولیت ها، عوامل القاء کننده آسیب DNA، عوامل آلکیله کننده، مهار کننده‌های توپوایزومراز I و II و مهار کننده‌های تیروزین کینازها از طریق مکانیسم‌های مختلف، موجب فعال شدن کاسپازها و القاء آپوپتوز در سلول‌های تومور می‌گردند.[۲۲] اختلال در مسیرهای آپوپتوز نقش مهمی در مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی دارد. [۲۳] سلول‌های سرطانی می‌توانند با افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوز و یا کاهش بیان پروتئین‌های پروآپوپتوز از آپوپتوز فرار کنند. افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوز BCL-2 مکانیسم اصلی مقاومت سلول‌ها به گروهی از داروها شامل دوکسوروبیسین، پاکلی تاکسل، اتوپوزید، کامپتوتسین، میتوکسانترون و سیسپلاتین است. [۲۶-۲۴] علاوه بر پروتئین‌های BCL-2، نقش مهم فاکتورهای دیگری در مقاومت دارویی در سرطان‌های دیگر گزارش شده است. برای مثال، افزایش بیان و فعال سازی پروتئین کیناز B، فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) و هومولوگ فسفاتاز تنسین (PTEN) نیز می‌تواند با القاء رشد سلولی و مهار آپوپتوز منجر به فرار سلول از سمیت دارویی شود. [۲۹-۲۷]

۲، ۳- القاء اتوفاژی

اتوفاژی یک پروسه فیزیولوژیک محافظت شده از نظر تکاملی است که طی آن پروتئین‌ها، ارگانل های معیوب، پیر یا اضافی با اندوزوم ها یا لیزوزوم ها ادغام می‌شوند و تشکیل اتوفاگوزوم داده، هضم می‌گردند. [۳۰] اتوفاژی در سلول‌های نرمال به از بین بردن ارگانل های آسیب‌دیده و بازیافت ماکرومولکول ها کمک کرده، باعث تضمین هموستازی سلول و محافظت علیه سرطان می‌گردد. اما در سلول‌های تومور، اتوفاژی به عنوان ابزاری برای مقابله با استرس متابولیک حاصل از داروهای ضد سرطان در کوتاه مدت استفاده می‌شود. [۳۱] فعال سازی یکی از پروسه‌های آپوپتوز یا اتوفاژی باعث مهار دیگری می‌شود. لذا در صورت فعال شدن مسیر اتوفاژی در سلول‌های سرطانی، آپوپتوز مهار می‌شود. گروهی از سلول‌های سرطانی مقاوم به شیمی درمانی با استفاده از مکانیسم از آپوپتوز فرار می‌کنند. برای مثال تیمار لاین های سلولی حساس به شیمی درمانی با ۵- فلوئوروروراسیل (5-FU) و سیسپلاتین منجر به آپوپتوز می‌گردد. اما این تیمار در لاین های سلولی مقاوم موجب القاء مسیر اتوفاژی و زنده‌مانی سلول‌ها می‌شود.[۳۲]

با این حال، در صورت ادامه استرس سلولی اتوفاژی نیز موجب مرگ سلول‌ها می‌شود. هر چند مرگ سلول در اثر اتوفاژی از نظر فیزیولوژیک با آپوپتوز بسیار متفاوت است، به نظر می‌رسد اتوفاژی به واسطه عملکرد دوگانه خود می‌تواند در راستای کاهش یا افزایش فعالیت توموری سلول مؤثر باشد اما شواهد روز افزون نشان دهنده نقش اتوفاژی در افزایش زنده‌مانی سلول‌های سرطانی و مقاومت چندگانه دارویی هستند. [۳۸-۳۳]

مکانیسم‌های مولکولی متعددی در رابطه مقاومت دارویی از طریق اتوفاژی پیشنهاد شده است که شامل مسیر پیام رسان EGFR[39] ، فعالیت نابجای مسیر PI3K/mTOR[40]، مسیر پیام رسان MAPK14/p38a و همچنین مسیرهای وابسته به P53 می‌باشند.[۴۱ ، ۴۲]

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]

PDF Compressor Free Version

۲، ۴- تغییر متابولیسم دارو

سلول‌های سرطانی می‌توانند از طریق تغییر در متابولیسم یک دارو خاص مقاومت کسب نمایند. ابر خانواده آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP) در این پروسه نقش مهمی ایفا می‌کنند. آنزیم‌های CYP بیشترین بیان را در کبد، روده و کلیه‌ها دارند. این آنزیم‌ها در متابولیسم داروهای شیمی درمانی مختلفی شامل تاکسان ها، وین‌بلاستین، وین‌کریستین، دوکسوروبیسین، اتوپوزاید، ایریتوتان، سیکلوفسفامید و افوفسفامید نقش دارند. [۴۶-۴۳] فاکتورهای مختلفی مانند زمینه ژنتیکی، شرایط فیزیولوژیک، بیماری‌های مختلف، مصرف داروها، رژیم غذایی و استعمال دخانیات می‌توانند بر بیان و فعالیت CYP تأثیر گذار باشند. لذا پروفایل فارماکوکینتیک دارو و در پی آن اثر بخشی و سمیت داروهای ضد سرطان در افراد مختلف متفاوت است. پلی مورفیسم ژنتیکی در CYPها گاهی باعث کاهش فعالیت آنزیمی می‌شود که موجب کاهش متابولیسم دارو یا کاهش تولید متابولیت های فعال می‌شود. یک مثال شناخته شده، تأثیر پلی مورفیسم CYP2D6 بر کارایی تاموکسیفن از طریق متابولیت فعال آن، اندوکسیفن است. [۴۷]

۲، ۵- تغییر در اهداف دارو و تعمیر DNA

مقاومت دارویی می‌تواند در اثر تغییرت کمی یا کیفی در اهداف دارویی حاصل شود. برای مثال، سطح بیان تیمیدیلات سینتاز، آنزیم کلیدی و هدف ۵- فلوئوروراسیل و دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD)، آنزیم محدود کننده متابولیسم ۵- فلوئوروراسیل، میزان حساسیت به این دارو را تعیین می‌کنند. [۴۸] مثال دیگر، زیر واحد ۲ ریبونوکلئوتید ردوکتاز (RRM2) است که از اهداف جنسیتوبین بوده، در مقاومت به جنسیتوبین نقش کلیدی دارد. [۴۹]

توپوایزومراز II (Top II) یک آنزیم هسته‌ای حیاتی است که در رونویسی و همانند سازی DNA نقش دارد. برخی داروهای شیمی درمانی از جمله دوکسوروبیسین، ایداروبیسین، میتوکسانترون و اتوپوزید عملکرد ضد توموری خود را با اتصال به کمپلکس DNA توپو یزومراز II، ایجاد شکستگی در DNA و القاء آپوپتوز به انجام می‌رسانند. توپوایزومراز II مقاوم به این داروها در مطالعات متعدد گزارش شده است. [۵۲-۵۰]

افزایش کارای تعمیر آسیب‌های DNA نیز در توسعه مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی نقش دارد. این مسئله به خصوص در مورد ترکیبات آلکیله کننده که با عملکرد آن‌ها مستقیماً با آسیب به DNA در رابطه است به خوبی مشاهده می‌شود. [۵۳] اساساً نقش سه مسیر تعمیر DNA با حذف توکلئوتید (NER)، تعمیر با حذف باز (BER) و تعمیر عدم تطابق DNA (MMR) در مقاومت دارویی شناخته شده است. [۵۴] برای مثال سرطان کولورکتال غیرپولیپوز ارثی (HNPCC) ارتباط قوی با جهش‌های مسیر MMR دارد. لازم به ذکر است سلول‌های HNPCC نسبت به ۵- فلوئوروراسیل مقاومت دارند. [۵۵] از طرف دیگر، BRCA1/2 جهش یافته در سرطان‌های سینه و تخمدان، با اختلال در تعمیر به واسطه نوترکیبی هومولوگ همراه بوده، موجب افزایش حساسیت به داروهای شیمی درمانی مبتنی بر آسیب DNA می‌گردد.

۲، ۶- اختلال در هموستازی اکسیداسیون و احیاء

اختلال در هموستازی اکسیداسیون و احیاء از دیگر مکانیسم‌های مهم مقاومت به داروهای ضد سرطان به شمار می‌رود. سلول‌های طبیعی قادر به متعادل سازی اکسیدان ها و آنتی اکسیدان های سلولی هستند، در حالی که سلول‌های سرطانی معمولاً سطح بالاتری از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) دارند. افزایش تصاعدی ROS منجر به مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. گروهی از داروهای ضد سرطان مانند سیسپلاتین، عوامل آلکیله کننده (آدریامایسین و تموزولومید) و پاکلی تاکسل از طریق افزایش ROS موجب مرگ سلول‌های سرطانی می‌گردند. [۵۹-۵۶] با این حال، برخی سلول‌های توموری می‌توانند با افزایش تولید آنتی‌اکسیدان‌های هم اکسیژناز ۱ (HMOX1)، سوپراکسید دیسموتاز ۱ (SOD1) و گلوتاتیون (GSH) بر استرس اکسیداتیو داروها غلبه نمایند. در این حالت، یک تعادل جدید با سطح ROS و آنتی اکسیدان بالا شکل می‌گیرد که به آن "تنظیم مجدد

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]

PDF Compressor Free Version

اکسیداسیون احیا" گفته می‌شود.

در میان آنتی اکسیدان های سلولی، گلوتاتیون نقش مهمی در مقاومت دارویی دارد. افزایش گلوتاتیون در مقاومت به داروهای شیمی درمانی در سرطان‌های مختلف گزارش شده است. همچنین آنزیم‌های مرتبط با گلوتاتیون در مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی نقش دارند. برای مثال، گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) یک آنزیم کلیدی در متابولیسم و چرخه گلوتاتیون است که با متابولیسم مدلوم گلوتیون خارج سلولی و تأمین سیستئین برای سنتز مجدد گلوتاتیون، موجب افزایش گلوتاتیون درون سلولی می‌گردد. افزایش بیان یا فعالیت گاما گلوتامیل ترانسفراز موجب افزایش گلوتاتیون درون سلولی و در پی آن مقاومت به گروهی از داروهای ضد سرطان می‌گردد. مثال دیگر آنزیم گلوتاتیون S- ترانسفراز است که اتصال گلوتاتیون را به ترکیبات سمی کاتالیز می‌کند. این آنزیم یکی از فاکتورهای کلیدی سلول‌های لنفی برای سمیت زدایی است و می‌تواند با سرکوب استرس‌های اکسیداتیو به حفظ تعادل اکسیداسیون و احیا کمک نماید. مطالعات زیادی حاکی از نقش مهم گلوتاتیون S- ترانسفراز در مقاومت به شیمی درمانی در سرطان‌های مختلف هستند. سطح بیان یا فعالیت بالای این آنزیم در بسیاری از سرطان‌های مقاوم به شیمی درمانی مشاهده شده است. لذا پلی مورفیسم‌های گلوتاتیون S- ترانسفراز می‌تواند در متابولیسم دارو و اثربخشی شیمی درمانی مؤثر باشد. [۶۱-۵۹]

❑ ۳. راهکارهای غلبه بر مقاومت دارویی

متداول‌ترین مکانیسم مقاومت دارویی چندگانه در سرطان سینه، افزایش بیان و فعالیت ترانسپورترهای MDR است. لذا از زمان کشف ترانسپورترهای MD، تلاش‌های فارماکولوژیک متعددی برای مهار یا غلبه بر این پروتئین‌ها انجام گرفته است. این عوامل تحت عنوان مهارکننده‌های MDR یا حساس کننده‌های شیمیایی شناخته می‌شوند و چند نسل از آن‌ها تاکنون توسعه یافته‌اند. [۶۴-۶۲]

نسل اول مهار کننده‌ها MDR شامل داروهایی مانند کوییدین، ورایامیل و سیکلوسپورین A بودند. این داروها برای اهداف دارویی دیگری طراحی شده بودند اما دارای فعالیت ضد MDR محدودی نیز بودند. متعاقباً، لزوم استفاده از دوزهای بالای این داروها برای اثر بخشی مطلوب موجب بروز مدلوم عوارض جانبی شدید و غیر قابل قبول می‌شد. به علاوه، این داروهای اینتراکشن های ناخواسته زیادی با دیگر داروها داشتند. [۶۲]

نسل دوم مهار کننده‌های MDR برای حل این مشکلات تولید شدند. داروهایی مثل والسپودار و بیرکودار به نسبت سمیت کمتری داشته و در دوزهای پایین‌تر نیز اثرگذار بودند. اما در مطالعات بالینی مشخص شد این داروها گاها اثرات مهاری بر آنزیم CYP450 دارند که برای متابولیسم تعدادی از داروهای شیمی درمانی لازم است. به علاوه اختصاصیت پایین این داروها موجب هدف قرار گرفته ABC های متعدد و غیر اختصاصی می‌شد. [۶۲]

نسل سوم داروهای مهار کننده MDR شامل الاکریدار، زوزوپدار، لاتیکیدار، تاریکیدار، دوفوکیدار و تسلیلیفن اختصاصیت بالایی برای ترانسپورترهای MDR داشتند. به علاوه در کنار اثر بخشی قوی بر این پروتئین‌ها، دارای عوارض جانبی کمتری بودند. مطالعات بالینی با استفاده از این داروها در کنار داروهای شیمی درمانی مانند دوکسوروبیسین، سیکلوفوفامید و ۵- فلوئورواوراسیل انجام شد. نتایج نشان دادند استفاده از داروهای مهار کننده MDR نسل سوم تأثیر معنی داری از نظر آماری ندارند. ادامه مطالعات نشان داد در غیاب ترانسپورترهای MDR سلول‌های سرطانی، مکانیسم‌های MDR دیگر را جایگزین می‌نمایند. این یافته بسیار مهمی در زمینه مطالعات غلبه بر مقاومت دارویی بود. [۶۶، ۶۵،۶۲]

نقش حساس کننده‌های شیمیایی پس از مطالعه سه نسل داروهای مهار کننده MDR مورد بازنگری قرار گرفت. محققان دریافتند یک حساس کننده شیمیایی مطلوب باید علاوه بر مهار ترانسپورترهای MDR، مسیرهای مقاومت دارویی دیگر را نیز مهار نماید. به علاوه مسئله ایمنی مصرف دارو و عوارض دارویی باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد. [۶۷]

در سال‌های اخیر، برخی محققان بر حساس کننده‌های طبیعی یا گیاهی متمرکز شده‌اند. عمده ترکیبات مورد بررسی فلاوونوئیدها، پلی فنل ها، آلکالئیده و داروهای طب

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]

PDF Compressor Free Version

سنتی (خصوصاً چینی) هستند. [۶۸] مشخص شده است کورکومین که از گیاهان رده Liliopsida مانند زردچوبه استخراج می‌گردد با مهار بیان ژن و فعالیت آنزیم ATPase موجب کاهش مقاومت ناشی از ترانسپورترهای MDR می‌گردد. به علاوه موجب تنظیم بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ مانند مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) c-Jun, N ترمینال کیناز (JNK)، کیناز تنظیم کننده پیام خارج سلولی (ERK) و p38 می‌گردد. مصرف همزمان کورکومین با میتومایسین C باعث کاهش عوارض جانبی، زنده‌مانی سلولی، کاهش اکسیداسیون و آسیب به DNA شد. کورکومین با وجود تاثیرات مطلوب، حلالیت و پایداری پایینی دارد. دمتوکسی کورکومین و بیس دمتاوکسی کوکورکومین، مشتقات پایدارتر کورکومین هستند اما تأثیر گذاری بسیار کمتری در مقایسه با کورکومین دارند. علاوه بر کورکومین، ترکیبات و مشتقات طبیعی بسیار زیادی مانند رسوراترول، جنیتوزیدها Rg3، لوستول، آرتمیسینین و غیره برای غلبه بر مقاومت دارویی مورد استفاده قرار گرفته و نتایج نویدبخشی نشان داده‌اند. با این وجود اغلب مطالعات صورت گرفته در این خصوص در مراحل ابتدایی بوده و بررسی‌های تکمیلی گسترده در این خصوص لازم می‌باشد. [۷۱-۶۹]

امروزه مطالعات وسیعی در جهت بهبود تحویل و اثر بخشی داروها، استفاده از نانوتکنولوژی، خاموش سازی ژن‌های دخیل در مقاومت با siRNA، هدف قرار دادن مسیرهای مرتبط با تولید یا افزایش بیان MDR ژن‌ها با هدف غلبه بر مقاومت دارویی چندگانه در سرطان در حال انجام است و در بسیاری موارد نتایج مثبتی در پی داشته است اما راه درازی تا بررسی بالینی این تکنیک‌ها و مشخص شدن مزایا و معایب آن‌ها در پیش است. [۷۵-۷۲]

❑ ۴. نتیجه گیری

مقاومت چندگانه دارویی یکی از موانع اصلی درمان موفقیت آمیز سرطان سینه به خصوص در مراحل پیشرفته می‌باشد. راهبردهای نوید بخش متعددی برای رفع این مانع در حال توسعه می‌باشند. با این حال، مطالعات پیش بالینی تا کنون نتوانسته‌اند راهکار جامع و قطعی برای غلبه بر مقاومت دارویی چندگانه ارائه دهند. شاید ماهیت بسیار هتروژن تومورهای سرطان سینه و تکیه تنها بر یک مکانیسم مقاومت به خصوص علت این مسئله باشد. به نظر می‌رسد توجه به فنوتیپ متفاوت تومورهای مقاوم به درمان و در پیش گرفتن راهبردهای چندگانه برای هدف قرار دادن چند مکانیسم می‌تواند در دسترسی به گزینه‌های درمانی کاراتر و امن‌تر راهگشا باشد.

References

1- Fojo, A., Hamilton, T.C., Young, R.C., and Ozols, R.F. (1987) Multidrug resistance in ovarian cancer. Cancer 60, 2075-2080.

2- Gong, J., Jaiswal, R., Mathys, J.-M., Combes, V., Grau, G., and Bebawy, M. (2012) Microparticles and their emerging role in cancer multidrug resistance. Cancer treatment reviews 38, 226-234.

3- Assaraf, Y.G., Brozovic, A., Gonçalves, A.C., Jurkovicova, D., Linē, A., Machuqueiro, M., Saponara, S., Sarmento-Ribeiro, A.B., Xavier, C.P., and Vasconcelos, M.H. (2019) The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. Drug Resistance Updates 46, 100645.

4- Gottesman, M.M., Fojo, T., and Bates, S.E. (2002) Multidrug resistance in cancer: role of ATP–dependent transporters. Nature Reviews Cancer 2, 48.

5- Gillet, J.-P., Efferth, T., and Remacle, J. (2007) Chemotherapy-induced resistance by ATP-binding cassette transporter genes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer 1775, 237-262.

6- Gottesman, M.M., and Ling, V. (2006) The molecular basis of multidrug resistance in cancer: The early years of P-glycoprotein research. FEBS letters 580, 998-1009.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]

PDF Compressor Free Version

7- Schinkel, A.H., and Jonker, J.W. (2012). Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. Advanced drug delivery reviews 64, 138-153.

8- Giacomini, K.M., Huang, S.-M., Tweedie, D.J., Benet, L.Z., Brouwer, K.L., Chu, X., Dahlin, A., Evers, R., Fischer, V., and Hillgren, K.M. (2010). Membrane transporters in drug development. Nature reviews Drug discovery 9, 215.

9- Piecuch, A., and Obłąk, E. (2014). Yeast ABC proteins involved in multidrug resistance. Cellular & molecular biology letters 19, 1.

10- Huang, S., Ye, J., Yu, J., Chen, L., Zhou, L., Wang, H., Li, Z., and Wang, C. (2014). The accumulation and efflux of lead partly depend on ATP-dependent efflux pump–multidrug resistance protein 1 and glutathione in testis Sertoli cells. Toxicology letters 226, 277-284.

11- Sodani, K., Patel, A., Kathawala, R.J., and Chen, Z.-S. (2012). Multidrug resistance associated proteins in multidrug resistance. Chinese journal of cancer 31, 58.

12- K Tiwari, A., Sodani, K., Dai, C.-L., R Ashby, C., and Chen, Z.-S. (2011). Revisiting the ABCs of multidrug resistance in cancer chemotherapy. Current pharmaceutical biotechnology 12, 594-570.

13- Assaraf, Y.G., Rothem, L., Hooijberg, J.H., Stark, M., Ifergan, I., Kathmann, I., Dijkmans, B.A., Peters, G.J., and Jansen, G. (2003). Loss of multidrug resistance protein 1 expression and folate efflux activity results in a highly concentrative folate transport in human leukemia cells. Journal of Biological Chemistry 278, 6680-6686.

14- Wang, D.-S., Patel, A., Shukla, S., Zhang, Y.-K., Wang, Y.-J., Kathawala, R.J., Robey, R.W., Zhang, L., Yang, D.-H., and Talele, T.T. (2014). Icotinib antagonizes ABCG2-mediated multidrug resistance, but not the pemetrexed resistance mediated by thymidylate synthase and ABCG2. Oncotarget 5, 4529.

15- Mao, Q., and Unadkat, J.D. (2015). Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update. The AAPS journal 17, 65-82.

16- Sun, Y.-L., Kathawala, R.J., Singh, S., Zheng, K., Talele, T.T., Jiang, W.-Q., and Chen, Z.-S. (2012). Zafirlukast antagonizes ATP-binding cassette subfamily G member 2-mediated multidrug resistance. Anti-cancer drugs 23, 865-873.

17- Kastan, M.B., Canman, C.E., and Leonard, C.J. (1995). P53, cell cycle control and apoptosis: implications for cancer. Cancer and Metastasis reviews 14, 3-15.

18- Turzanski, J., Zhu, Y., Pallis, M., and Russell, N. (2000). Comments on: Multidrug resistance-associated protein (MRP) expression is correlated with expression of aberrant p53 protein in colorectal cancer, Fukushima Y, Oshika Y, Tokunaga T, et al., Eur J Cancer 1999, 35, 935-938. Mutant p53 and high expression of MRP are associated in acute myeloblastic leukaemia. European journal of cancer (Oxford, England: 1990) 36, 270.

19- Milicevic, Z., Kasapovic, J., Gavrilovic, L., Milovanovic, Z., Bajic, V., and Spremo-Potparevic, B. (2014). Mutant p53 protein expression and antioxidant status deficiency in breast cancer. EXCLI journal 13, 691.

20- Oshika, Y., Nakamura, M., Tokunaga, T., Fukushima, Y., Abe, Y., Ozeki, Y., Yamazaki, H., Tamaoki, N., and Ueyama, Y. (1998). Multidrug resistance-associated protein and mutant p53 protein expression in non-small cell lung cancer. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 11, 1059-1063.

21- Pommier, Y., Sordet, O., Antony, S., Hayward, R.L., and Kohn, K.W. (2004). Apoptosis defects and chemotherapy resistance: molecular interaction maps and networks. Oncogene 23, 2934.

22- Kaufmann, S.H., and Earnshaw, W.C. (2000). Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. Experimental cell research 256, 42-49.

23- Wilson, T., Johnston, P., and Longley, D. (2009). Anti-apoptotic mechanisms of drug resistance in cancer. Current cancer drug targets 9, 307-319.

24- Dole, M., Nuñez, G., Merchant, A.K., Maybaum, J., Rode, C.K., Bloch, C.A., and Castle, V.P. (1994). Bcl-2 inhibits chemotherapy-induced apoptosis in neuroblastoma. Cancer Research 54, 3253-3259.

25- Youle, R.J., and Strasser, A. (2008). The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. Nature reviews Molecular cell biology 9, 47.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]

PDF Compressor Free Version

26- Rong, Y., and Distelhorst, C.W. (2008). Bcl-2 protein family members: versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis. Annu. Rev. Physiol. 70, 73-91.

27- Ying, H., Qu, D., Liu, C., Ying, T., Lv, J., Jin, S., and Xu, H. (2015). Chemoresistance is associated with Beclin-1 and PTEN expression in epithelial ovarian cancers. Oncology letters 9, 1759-1763.

28- Bentires-Alj, M., Barbu, V., Fillet, M., Chariot, A., Relic, B., Jacobs, N., Gielen, J., Merville, M.-P., and Bours, V. (2003). NF-κB transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells. Oncogene 22, 90.

29- Huang, W.-C., and Hung, M.-C. (2009). Induction of Akt activity by chemotherapy confers acquired resistance. Journal of the Formosan Medical Association 108, 180-194.

30- Levine, B., and Kroemer, G. (2008). Autophagy in the pathogenesis of disease. Cell 132, 27-42.

31- Yang, Z., and Klionsky, D.J. (2010). Eaten alive: a history of macroautophagy. Nature cell biology 12, 814.

32- O'Donovan, T.R., O'Sullivan, G.C., and McKenna, S.L. (2011). Induction of autophagy by drug-resistant esophageal cancer cells promotes their survival and recovery following treatment with chemotherapeutics. Autophagy 7, 509-524.

33- Wen, J., Yeo, S., Wang, C., Chen, S., Sun, S., Haas, M.A., Tu, W., Jin, F., and Guan, J.-L. (2015). Autophagy inhibition re-sensitizes pulse stimulation-selected paclitaxel-resistant triple negative breast cancer cells to chemotherapy-induced apoptosis. Breast cancer research and treatment 149, 619-629.

34- Yu, L., Gu, C., Zhong, D., Shi, L., Kong, Y., Zhou, Z., and Liu, S. (2014). Induction of autophagy counteracts the anticancer effect of cisplatin in human esophageal cancer cells with acquired drug resistance. Cancer letters 355, 34-45.

35- Chen, M., He, M., Song, Y., Chen, L., Xiao, P., Wan, X., Dai, F., and Shen, P. (2014). The cytoprotective role of gemcitabine-induced autophagy associated with apoptosis inhibition in triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells. International journal of molecular medicine 34, 282-276.

36- Pan, Y., Wang, X., Bai, H., Wang, C., Zhang, Q., and Xi, R. (2015). Autophagy in drug resistance of the multiple myeloma cell line RPMI8226 to doxorubicin. Genet Mol Res 14, 5621-5629.

37- Kumar, A., Singh, U.K., and Chaudhary, A. (2015). Targeting autophagy to overcome drug resistance in cancer therapy. Future medicinal chemistry 7, 1535-1542.

38- Chen, S., Zhu, X., Qiao, H., Ye, M., Lai, X., Yu, S., Ding, L., Wen, A., and Zhang, J. (2016). Protective autophagy promotes the resistance of HER2-positive breast cancer cells to lapatinib. Tumor Biology 37, 2321-2331.

39- Henson, E.S., and Gibson, S.B. (2006). Surviving cell death through epidermal growth factor (EGF) signal transduction pathways: implications for cancer therapy. Cellular signalling 18, 2097-2098.

40- Ghadimi, M.P., Lopez, G., Torres, K.E., Belousov, R., Young, E.D., Liu, J., Brewer, K.J., Hoffman, A., Lusby, K., and Lazar, A.J. (2012). Targeting the PI3K/mTOR axis, alone and in combination with autophagy blockade, for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors. Molecular cancer therapeutics 11, 1758-1769.

41- Paillas, S., Causse, A., Marzi, L., De Medina, P., Poirot, M., Denis, V., Vezzio-Vie, N., Espert, L., Arzouk, H., and Coquelle, A. (2012). MAPK14/p38α confers irinotecan resistance to TP53-defective cells by inducing survival autophagy. Autophagy 8, 1098-1112.

42- Hennigan, R.F., Moon, C.A., Parysek, L.M., Monk, K.R., Morfini, G., Barth, S., Brady, S., and Ratner, N. (2013). The NF2 tumor suppressor regulates microtubule-based vesicle trafficking via a novel Rac, MLK and p38 SAPK pathway. Oncogene 32, 1135.

43- Crommentuyn, K., Schellens, J., Van Den Berg, J., and Beijnen, J. (1998). In-vitro metabolism of anti-cancer drugs, methods and applications: paclitaxel, docetaxel, tamoxifen and ifosfamide. Cancer treatment reviews 24, 345-366.

44- Kivisto, K.T., Kroemer, H.K., and Eichelbaum, M. (1995). The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. British journal of clinical pharmacology 40, 523-530.

45- Vassal, G., Pondarre, C., Boland, I., Cappelli, C., Santos, A., Thomas, C., Lucchi, E., Imadalou, K., Pein, F., and Morizet, J. (1998). Preclinical development of camptothecin derivatives and clinical trials in pediatric oncology. Biochimie 80, 271-280.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-02-22]