

مکانیسم‌های مولکولی مؤثر در مقاومت دارویی چندگانه در درمان سرطان سینه

● محمد حسن لطیفیان

دانشجوی دکترای ژنتیک، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، بخش ژنتیک

● دکتر صادق ولیدان بروجنی

متخصص ژنتیک پزشکی، استاد ژنتیک دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست‌شناسی 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 چشم‌گیری کاهش می‌یابد. مقاومت دارویی چندگانه (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 می‌گردند. 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 تاکنون 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 متأسفانه، با وجود پیشرفت‌های زیاد در سال‌های اخیر، مقاومت چندگانه دارویی (MDR) همچنان مانع اصلی در درمان موفقیت آمیز 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)

ظلائی مورد استفاده در درمان سرطان سینه، سوپسترای حداقل یک MDR ترانسپورتر هستند. برای مثال افزایش بیان ABCB1 در مقاومت به داروهای شیمی درمانی مختلف شامل آنتراسایکلین ها، اپیپودوپیلوتوکسین ها، آلکالوئیدهای ویتکاو تاکسان ها مشاهده شده است. [۴، ۵، ۱۱، ۱۲] همچنین مشخص شده است افزایش بیان ترانسپورتر ABCC1 در پی استفاده از طیف گسترده ای از داروهای ضد سرطان شامل آنتراسایکلین ها، اپیپودوپیلوتوکسین ها، آلکالوئیدهای ویتکا، کامپوتسین ها، متوترکسات و میتوکسانترون موجب مقاومت چندگانه دارویی می گردد. [۱۳، ۱۴] سوپسترهای ABCG2 شامل مهارکننده های تیروزین کیناز، آنتراسایکلین ها، مشتقات کامپوتسین مهار کننده توپوایزومراز I، متوترکسات و فلاووپیدینول ها هستند [۱۵، ۱۶] سلول های سرطانی که از تیمار با داروهای شیمی درمانی جان سالم به در می برند، 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 سوپسترای ترانسپورتر می گردد 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، سلول های سرطانی آسیب دیده می توانند چرخه سلولی را متوقف کرده، به ترمیم آسیب ها بپردازند و یا در صورتی که هزینه ترمیم 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 می شود. در پی آن رشد سلولی متوقف می شود و بیان ژن های پروآپوپتوز نیز القاء می گردد. جهش در P53 که می تواند منجر به از دست رفتن عملکرد آن شود در بسیاری

تعیین کننده انتخاب اولیه رژیم دارویی است، در حالی که مقاومت اکتسابی عامل کلیدی در عدم موفقیت درمان و مرگ ناشی از سرطان می باشد. لذا هر دو نوع مقاومت حلز اهمیت بوده و باید مورد توجه قرار گیرند. از نظر مولکولی مقاومت دارویی چندگانه فرایند بسیار پیچیده ای است و طی دهندهای اخیر، طیف گسترده ای از مکانیسم های مختلف در رابطه با مقاومت ارثی و اکتسابی شناسایی شده اند. مکانیسم های اصلی مقاومت دارویی چندگانه را می توان در شش دسته شامل: افزایش بیان ترانسپورترهای MDR، اختلال در مسیرهای آپوپتوز سلولی، القاء اتوفاجی، تغییر متابولیسم دارو، تغییر در اهداف دارو و ترمیم DNA و اختلال در هموستازی اکسیداسیون و احیاء در سلول طبقه بندی نمود.

۲. مکانیسم های مقاومت دارویی چندگانه

۱، ۲- افزایش بیان ترانسپورترهای MDR

شاید شناخته شده ترین و شاخص ترین مکانیسم مقاومت دارویی چندگانه، افزایش میزان خروج دارو از سلول های سرطانی باشد که می تواند موجب کاهش دوز دارو در داخل سلول و تقلیل اثرات ضد توموری آن شود. این پدیده توسط گروهی از پروتئین های خانواده ABC (تحت عنوان ترانسپورترهای ABC) واقع در غشاء سلول های سرطانی انجام می شود. [۴] این ترانسپورترها به کمک دلتاهای 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 سلول های سرطانی از سمیت آن ها می شوند. امروزه ۴۸ ترانسپورتر ABC در انسان شناسایی شده، [۵] نقش بسیاری از آن ها 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 2 (BCRP/ABCG2) افزایش بیان چشمگیری در انواع سرطان های دارای مقاومت دارویی چندگانه دارند. [۸-۱۰] می توان گفت تقریباً تمامی داروهای ضد سرطان استاندارد

فسفاتاز تنسین (PTEN) نیز می‌تواند با القاء رشد سلولی و مهار آپوپتوز منجر به فرار سلول از سمیت دارویی شود. [۲۷-۲۹]

۲.۳- القاء اتوفازی

اتوفازی یک پروسه فیزیولوژیک محافظت شده از نظر تکاملی است که طی آن پروتئین‌ها، ارگاتل‌های معیوب، پیر یا اضافی یا اندوزوم‌ها یا لیزوزوم‌ها ادغام می‌شوند و تشکیل اتوفازگوزوم داده، هضم می‌گردند. [۳۰] اتوفازی در سلول‌های نرمال به از بین بردن ارگاتل‌های آسیب‌دیده و بازیافت ماکرومولکول‌ها کمک کرده، باعث تضمین هموستازی سلول و محافظت علیه سرطان می‌گردد. اما در سلول‌های تومور، اتوفازی 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 اتوفازی باعث مهار دیگری می‌شود. لذا در صورت فعال شدن مسیر اتوفازی در سلول‌های سرطانی، آپوپتوز مهار می‌شود. گروهی از سلول‌های سرطانی مقوم به شیمی درمانی با استفاده از مکلیسم از آپوپتوز قرار می‌کنند. برای مثال تیمار لاین‌های سلولی حساس به شیمی درمانی با ۵-فلوئوروئاسیل (5-FU) و سیسپلاتین منجر به آپوپتوز می‌گردد. اما این تیمار در لاین‌های سلولی مقاوم موجب القاء مسیر اتوفازی و زنده‌مانی سلول‌ها می‌شود. [۳۲]

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

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

از سرطان‌ها مانند لوسمی لنغوبلاستیک 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-XL, BCL-2) 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 انتی‌متابولیت‌ها، عوامل القاء کننده آسیب DNA، عوامل آلکیل‌کننده، مهارکننده‌های توپوایزومراز I و II و مهارکننده‌های تیروزین کینازها از طریق مکلیسم‌های 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 قرار کنند. افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوز BCL-2 مکلیسم اصلی مقومیت سلول‌ها به گروهی از داروها شامل دوکوروبیسین، پاکلی تاکسل، اتوپوزید، کامپوتسین، میتوکسانترون و سیسپلاتین است. [۲۴-۲۶] علاوه بر پروتئین‌های BCL-2، نقش مهم فاکتورهای دیگری در مقومیت 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

۴،۲- 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 تاکسان‌ها، وین‌بلاستین، وین‌کریستین، نوکوروبیسین، اتوپوزاید، ایریتوتان، سیکلوفسفامید و افوسفامید نقش دارند. [۴۳-۴۶] 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 پروقایل فارماکو کینتیک 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 متابولیت‌های فعال می‌شود. یک مثال شناخته شده، تأثیر پلی مورفیسم CYP2D6 بر کارایی تلموکسین از طریق متابولیت فعال آن، اندوکسین است. [۴۷]

۵،۲- تغییر در اهداف دارو و تعمیر DNA

مقاومت دارویی می‌تواند در اثر تغییرات کمی یا کیفی در اهداف دارویی حاصل شود. برای مثال، سطح بیان تیمیدپلات سیتاز، آنزیم کلیدی و هدف ۵-فلوئوروئوراسیل و دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD)، آنزیم محدود کننده متابولیسم ۵-فلوئوروئوراسیل، میزان حساسیت به این دارو را تعیین می‌کنند. [۴۸] مثال دیگر، زیر واحد ۲ ریبونوکلوئید 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 نوکوروبیسین، ایداروبیسین، میتوکسنترون و اتوپوزاید عملکرد ضد توموری خود را با اتصال به کمپلکس DNA توپوایزومراز II ایجاد

شکستگی در DNA و ابقاء آپوپتوز به انجام می‌رسانند. توپوایزومراز II مقوم به این داروها در مطالعات متعدد گزارش شده است [۵۰-۵۲]

افزایش کارایی تعمیر آسیب‌های DNA نیز در توسعه مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی نقش دارد. این مسئله به خصوص در مورد ترکیبات آلکیل کننده که با عملکرد آن‌ها مستقیماً با آسیب به DNA در رابطه است به خوبی مشاهده می‌شود. [۵۳] اساساً نقش سه میر تعمیر DNA با حذف نوکلئوتید (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 میر MMR دارد. لازم به ذکر است سلول‌های HNPCC نسبت به ۵-فلوئوروئوراسیل مقاومت دارند. [۵۵] از طرف دیگر، BRCA1/2 جهش یافته در سرطان‌های سینه و تخمدان، با اختلال در تعمیر به واسطه نوکلئوبی هومولوگ همراه بوده، موجب افزایش حساسیت به داروهای شیمی درمانی مبتنی بر آسیب DNA می‌گردد.

۶،۲- 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 اکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌های 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 آلکیل کننده (آدریامایسین و تموزولومید) و پاکلی تاکسل از طریق افزایش ROS موجب مرگ سلول‌های سرطانی می‌گردند. [۵۶-۵۹] با این حال، برخی سلول‌های توموری می‌توانند با افزایش تولید آنتی اکسیدان‌های هم اکسیژناز ۱ (HMOX1)، سوپراکسید دیسموتاز ۱ (SOD1) و گلووتاتیون (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

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 اینتراکشن‌های 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 گاهی 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. [۶۳]

نسل سوم داروهای مهار کننده MDR شامل الاکریدار، زوزویدار، 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-فلوئوروراسیل 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، مکتلیسم‌های MDR دیگر را جایگزین می‌نمایند. این یافته بسیار مهمی در زمینه مطالعات غلبه بر مقاومت دارویی بود. [۶۴، ۶۵، ۶۶]

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، میرهای 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 فنل‌ها، آلکالئیدها و داروهای طب

اکسیداسیون احیا" گفته می‌شود.

در میان آنتی اکسیدان‌های سلولی، گلوکاتیون نقش مهمی در مقومت دارویی دارد. افزایش گلوکاتیون در مقومت به داروهای شیمی درمانی در سرطان‌های مختلف گزارش شده است. همچنین آنزیم‌های مرتبط با گلوکاتیون در مقومت دارویی سلول‌های سرطانی نقش دارند. برای مثال، گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) یک آنزیم کلیدی در متابولیسم و چرخه گلوکاتیون است که با متابولیسم مدلوم گلوکاتیون خارج سلولی و تأمین سیستم برای سنتز مجدد گلوکاتیون، موجب افزایش گلوکاتیون درون سلولی می‌گردد. افزایش بیان یا فعالیت گاما گلوتامیل ترانسفراز موجب افزایش گلوکاتیون درون سلولی و در پی آن مقومت به گروهی از داروهای ضد سرطان می‌گردد. مثال دیگر آنزیم گلوکاتیون S- ترانسفراز است که اتصال گلوکاتیون را به ترکیبات سمی کاتالیز می‌کند. این آنزیم یکی از فاکتورهای کلیدی سلول‌های نسلی برای سمیت زدایی است و می‌تواند با سرکوب استرس‌های اکسیداتیو به حفظ تعادل اکسیداسیون و احیا کمک نماید. مطالعات زیادی حاکی از نقش مهم گلوکاتیون S- ترانسفراز در مقومت به شیمی درمانی در سرطان‌های مختلف هستند. سطح بیان یا فعالیت بالای این آنزیم در بسیاری از سرطان‌های مقولوم به شیمی درمانی مشاهده شده است. لذا پلی مورفیسم‌های گلوکاتیون S- ترانسفراز می‌تواند در متابولیسم دارو و اثربخشی شیمی درمانی مؤثر باشد. [۶۸-۵۹]

۳. راهکارهای غلبه بر مقاومت دارویی

متداول‌ترین مکتلیسم 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 مهار کننده‌های 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 کوئیدین، وریپامیل و سیکلوسپورین A بودند. این داروها برای اهداف دارویی دیگری طراحی شده بودند اما دارای

بخشی داروها، استفاده از نانوتکنولوژی، خاموش سازی ژن های دخیل در مقاومت با siRNA، هدف قرار دادن مسیرهای مرتبط با تولید یا افزایش بیان MDR ژن ها 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 تکنیک ها و مشخص شدن مزایا و معایب آن ها در پیش است. [۷۲-۷۵]

۴. نتیجه گیری

مقاومت چندگانه دارویی یکی از موانع اصلی درمان موفقیت آمیز سرطان سینه به خصوص در مراحل پیشرفته می باشد. راهبردهای نوید بخش متعددی برای رفع این منع در حال توسعه می باشند. با این حال، مطالعات پیش بالینی تا کنون نتوانسته اند 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 می رسد توجه به فنوتیپ متغیبات تومورهای مقاوم به درمان و در پیش گرفتن راهبردهای چندگانه برای هدف قرار دادن چند مکانیسم می تواند در دسترسی به گزینه های درمانی کارا تر و امن تر راهگشا باشد.

سنتی (خصوصاً چینی) هستند. [۶۸] مشخص شده است کورکومین که از گیاهان رده Liliopsida مانند زردچوبه استخراج می گردد با مهار بیان ژن و فعالیت آنزیم ATPase موجب کاهش مقاومت ناشی از ترانسپورترهای MDR می گردد. به علاوه موجب تنظیم بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ مانند مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (c-Jun, N (MAPK)، ترمینال کیناز (JNK)، کیناز تنظیم کننده پیام خارج سلولی (ERK) و p38 می گردد. مصرف همزمان کورکومین با میتومایسین C باعث کاهش عوارض جانبی، زنده مانی سلولی، کاهش اکسیداسیون و آسیب به DNA شد. کورکومین با وجود تأثیرات مطلوب، حلالیت و پایداری پایینی دارد. دمتوکسی کورکومین و بیس نمتادوکسی کورکومین، 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، جینوزیدها Rg3، لوستول، آرتمیسینین و غیره برای غلبه بر مقاومت دارویی مورد استفاده قرار گرفته و نتایج نویدبخشی نشان داده اند. با این وجود اغلب مطالعات صورت گرفته در این خصوص در مراحل ابتدایی بوده و بررسی های تکمیلی گسترده در این خصوص لازم می باشد. [۶۹-۷۱] امروزه مطالعات وسیعی در جهت بهبود تحویل و اثر

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., Lină, A., Machuqueiro, M., Sapcnara, S., Sarmiento-Rubero, 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., Effertz, T., and Renacle, 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.

- 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 Oblak, 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, Rothern, L, Hooijberg, J H, Stark, M, Ifergan, I, Kathmann, I, Dijkman, 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 peritubex 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 Sprano-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.

- 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., Gieler, J., Merville, M.-P., and Bours, V. (2003) NF- κ B 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 Shan, 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., Porot, M., Denis, V., Vezio-Vie, N., Espert, L., Arzouk, H., and Coquelle, A. (2012) MAPK14/p38 α confers irinotecan resistance to TP53-defective cells by inducing survival autophagy. *Autophagy* 8, 1098-1112.
- 42- Hernigan, R.F., Moco, C.A., Parysek, L.M., Monk, K.R., Morfin, 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.