مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۲۸/هفته دوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱/۱۵

P–گلیکوپروتئین ۱۷۰؛ اهمیت بالینی و عملکرد پاتوفیزیولوژیک آن در سرطان

مرجان عابدی[۱]، دکتر سهیلا رهگذر[۲]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: P– گلیکوپروتئین ۱۷۰ توسط ژن MDR1 کد می‌شود و به خانواده‌ی انتقال دهنده‌های ATP binding cassette (ABC) تعلق دارد. این پروتئین اعمال مهمی را در فیزیولوژی سلولی بر عهده داشته، عملکرد آن در سلول‌های سرطانی منجر به شکست درمان می‌گردد. در این مطالعه، ساختار P– گلیکوپروتئین و ژن آن معرفی شده است. علاوه بر این، نقش پاتوفیزیولوژیک این پروتئین و تأثیر آن بر فارماکوکینتیک مورد بحث قرار گرفته است.

روش‌ها: به منظور معرفی جدیدترین مطالعات در رابطه با P– گلیکوپروتئین، MDR1 و اهمیت بالینی آن‌ها در سلامتی و بیماری، پایگاه‌های داده‌ی EBSCO ،Elsevier ،PubMed و OVID مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، به بحث یافته‌های اخیر نویسندگان در زمینه‌ی MDR1 و لوسمی پرداخته شده است.

یافته‌ها: P– گلیکوپروتئین به طور طبیعی در بسیاری از بافت‌ها شامل کبد، روده و مغز بیان می‌شود. این پروتئین در بسیاری از فرایندهای سلولی از قبیل التهاب، تمایز سلول‌های ایمنی، سمیت‌زدایی و ترشح هورمون‌ها نقش دارد. کاهش کارایی درمان و عود بیماری متعاقب آن به علت مقاومت دارویی مهم‌ترین پیامد عملکرد این پروتئین بوده است و به عنوان یکی از پر چالش‌ترین موانع در درمان سرطان مورد توجه می‌باشد.

نتیجه‌گیری: P– گلیکوپروتئین یک انتقال دهنده‌ی مهم با نقش حفاظتی در حیات سلول طبیعی است. از طرفی، در برخی سلول‌های سرطانی می‌تواند عامل مقاومت دارویی باشد. مطالعات جامع در رابطه با MDR1 و P– گلیکوپروتئین ۱۷۰ می‌تواند روش‌های جدید تشخیصی و درمانی را فراهم نماید.

واژگان کلیدی: P – گلیکوپروتئین، MDR1، انتقال دهنده، مقاومت دارویی، اهمیت بالینی

ارجاع: عابدی مرجان، رهگذر سهیلا. **P–گلیکوپروتئین ۱۷۰؛ اهمیت بالینی و عملکرد پاتوفیزیولوژیک آن در سرطان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۲۸): ۲۹۳-۲۷۴

مقدمه

P– گلیکوپروتئین یک انتقال دهنده‌ی (Transporter) غشایی با وزن ۱۷۰ کیلودالتون می‌باشد. در جوندگان، سه ژن کد کننده‌ی P– گلیکوپروتئین یافت شده است؛ این ژن‌ها عبارت از MDR1 (MDR1b)، MDR2 و MDR3 (MDR1a) هستند. با آن که ژن MDR2 در ۸۵ درصد از اسیدهای آمینه‌ی خود با ژن MDR1 هومولوژی دارد، اما یک پمپ برون‌ریز نمی‌باشد و تنها، ژن‌های MDR1 و MDR3 کد کننده‌ی P– گلیکوپروتئین هستند. در انسان، این پروتئین توسط یک ژن منفرد به نام MDR1 (ABCB1) کد می‌شود. به نظر می‌رسد، که دو ایزوفرم P– گلیکوپروتئین در جوندگان همان عملکرد ژن منفرد در انسان را انجام می‌دهند.

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سهیلا رهگذر
Email: rahgozar@sci.ui.ac.ir

این پروتئین در بسیاری از بافت‌ها مانند کبد، کلیه، روده و مغز بیان می‌گردد. کارکرد این پروتئین، خروج زنوبیوتیک‌ها از سلول و محافظت از آن‌ها است. این پروتئین در برخی از فرایندهای سلولی نظیر تمایز سلول‌های ایمنی، سمیت‌زدایی، ترشح هورمون‌ها و التهاب نقش دارد. به علاوه، شناخته شده‌ترین پمپ درگیر در مقاومت دارویی محسوب می‌گردد.

به دلیل عملکرد گسترده‌ی فیزیولوژیک و اهمیت بالینی این انتقال دهنده، در این مقاله به معرفی و ذکر موارد اهمیت آن پرداخته شده است.

روش‌ها

در این مقاله سعی شد تا از تمام منابع موجود، جهت یک پژوهش کامل و جامع استفاده گردد. علاوه بر ارایه‌ی نتایجی که گروه ما به تازگی در خصوص نقش ژن MDR1 در سرطان خون لنفوبلاستی حاد به دست آورده بود، با بررسی ۵۵ تحقیق منتشر شده در مجلات معتبر در پایگاه‌های داده‌ی EBSCO، Elsevier، PubMed و OVID، جدیدترین یافته‌ها در زمینه‌ی نقش فیزیولوژیک P- گلیکوپروتئین و اهمیت آن در فرایندهای مختلف سلولی و همچنین، دخالت آن در مقاومت دارویی در انواع سرطان‌ها و تأثیر پلی‌مورفیسم ژنی بر این عملکرد، گردآوری و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

ژن MDR1

در سال ۱۹۷۶، P- گلیکوپروتئین به عنوان پمپ برون‌ریز در رده‌ی سلولی مقاوم به کلشی‌سین کشف شد. ۱۰ سال بعد، ژن کد کننده‌ی آن، MDR1، شناسایی گردید (۱). ژن MDR1 بر روی کروموزوم ۷ در موقعیت 7q21.1 قرار دارد. ژن انسانی MDR1 بیش از ۱۲۰ kb می‌باشد. این ژن، دارای ۲۸ اگزون است و ناحیه‌ی کد کننده، کمتر از ۵ درصد کل آن را تشکیل می‌دهد (۲). cDNA این ژن kb ۴۵ است (۳). MDR1، P-GPPGY1، ABC20، CD243، GP170 و ABCB1 از جمله اسامی به کار رفته برای این ژن هستند که شناخته شده‌ترین آن‌ها MDR1 می‌باشد. MDR1 از جمله ژن‌های مسؤول هموستازی سلولی است (۵-۴). این ژن، پروتئین ۱۷۰ کیلودالتونی P- گلیکوپروتئین را کد می‌کند.

ساختار و عملکرد P- گلیکوپروتئین ۱۷۰

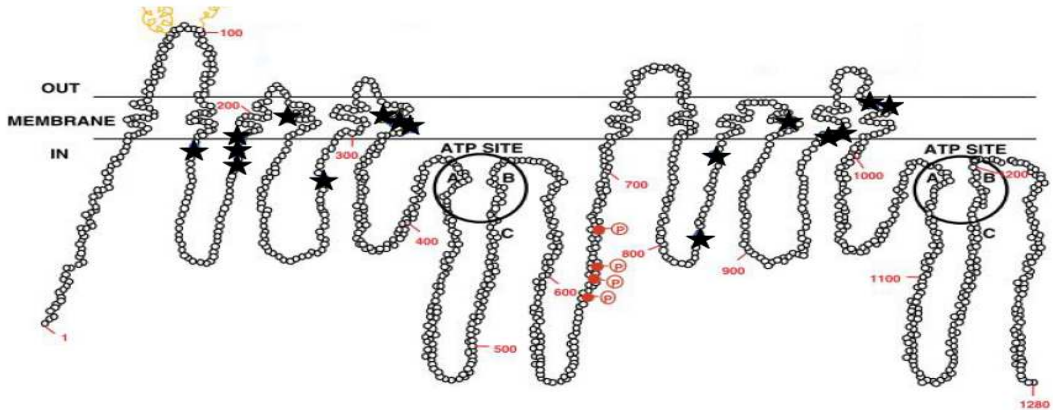
پروتئین کد شونده توسط ژن MDR1، P- گلیکوپروتئین ۱۷۰ با ۱۲۸۰ اسید آمینه، یکی از اعضای خانواده‌ی انتقال دهنده‌های کاست باند شونده به ATP (ABC یا ATP binding cassette) می‌باشد (۶، ۴). این خانواده از انتقال دهنده‌ها، در انسان در حدود ۵۰ عضو دارد و بر اساس توالی‌های همولوگ با یکدیگر، به ۷ زیرخانواده (A-G) تقسیم می‌شود (۷، ۳). اعضای این خانواده دارای یک معماری مولکولی متداول هستند که بین همه‌ی آن‌ها مشترک است. این پروتئین‌ها دارای دو Domain مشخص هستند: اول، Domain تراغشایی که اغلب شامل شش زنجیره‌ی آلفاهلیکس می‌باشد و دوم، Domain سیتوپلاسمی متصل شونده به ATP (۱۰-۸). این انتقال دهنده‌ها جذب داروها و زنوبیوتیک‌ها را کنترل کرده، می‌توانند آن را محدود یا مختل کنند (۹). اکثر تلاش‌ها برای به دست آوردن کریستال‌های مناسب P- گلیکوپروتئین انسانی به منظور کریستالوگرافی ناموفق بوده و ساختار آن، بر اساس مطالعات

بیوشیمیایی، آنالیز جهش‌ها و اطلاعات ساختاری به دست آمده از همولوگ‌های باکتریایی Sav1866 تعیین شده است (۱۱). با این حال، سطح بالای بیان هترولوگ P- گلیکوپروتئین انسانی در مخمر، مطالعات بیوفیزیکی را تسهیل کرده (۸) و منجر به شناخت بهتر آن گردیده است.

گفته شد که P- گلیکوپروتئین یک پروتئین انتقال دهنده، متعلق به خانواده ABC و متشکل از دو نیمه‌ی هومولوگ است؛ هر نیمه حاوی شش Domain عبور کننده از غشا (TM یا Trans membrane) و یک Domain اتصالی به ATP است که به وسیله‌ی یک ناحیه‌ی پیوندی انعطاف‌پذیر (اتصال دهنده یا Linker) از هم جدا می‌شود (۱۲، ۶، ۴-۲). این مدل، از آنالیز انواع مختلفی از P- گلیکوپروتئین که به صورت نوترکیب ساخته شده، به دست آمده است (۳). در شکل ۱، ساختار این انتقال دهنده نشان داده شده است.

مشخص شده است که حذف هسته‌ی مرکزی ناحیه‌ی اتصال دهنده در P- گلیکوپروتئین انسان، پروتئینی را ایجاد می‌کند که در سطح سلول در حدی مشابه با پروتئین نوع وحشی بیان می‌شود. این پروتئین، برای انتقال مواد و یا فعالیت ATPase تحریک شده توسط دارو عملکردی نیست. این داده‌ها نشان دهنده‌ی آن است که میان‌کنش دو نیمه‌ی این پروتئین برای عملکرد مولکول حیاتی است و ناحیه‌ی اتصال دهنده با قابلیت انعطاف‌پذیری، برای میان‌کنش مناسب دو نیمه و به احتمال زیاد، ارتباط بین دو جایگاه ATP کافی می‌باشد (۳). تحقیقات نشان داده است که دو نیمه‌ی P- گلیکوپروتئین انسانی برای تشکیل یک انتقال دهنده‌ی واحد، با یکدیگر میان‌کنش دارند و نواحی عمده‌ی متصل شونده به دارو، در Domainهای TM ۴، ۵، ۶، ۱۰، ۱۱ و ۱۲ قرار دارند (۳).

با استفاده از تکنولوژی نوترکیبی مشخص شده است که جهش در TMهای ۵، ۶، ۱۱ و ۱۲ اختصاصیت سوبسترا را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۳، ۹). این موضوع، نشان دهنده‌ی آن است که در



شکل ۱. مدل فرضی دوبعدی P- گلیکوپروتئین انسانی

هر دایره نشان دهنده‌ی یک دنباله‌ی آمینواسیدی می‌باشد. ستاره‌ها محل برخی از جهش‌هایی را که اختصاصیت سوبسترا برای P-گلیکوپروتئین را تغییر می‌دهند، نشان می‌دهد. محل فسفرولاسیون با حرف P و محل گلیکوزیلاسیون‌ها با شماره‌ی اسید آمینه‌ی قندی شده مشخص گردیده است. دو جایگاه اتصال ATP، همان طور که در شکل نشان داده شده است، به وسیله‌ی ناحیه‌ی اتصال دهنده (Linker) (محلی که فسفریلاسیون‌ها نیز در آن رخ داده است)، به یکدیگر متصل شده‌اند (۳).

جدول ۱. برخی داروهایی که سوبسترای P- گلیکوپروتئین ۱۷۰ هستند (۲۳-۱۴)

داروهای ضد سرطان	آنتراسیکلین، وینکاآلکالوئید، اپیدفیلوتوکسین‌ها، اکتینومایسین دی، تاکسان‌ها، دوکتاکسل، تنیپوزید، وینکریستین، اتوپوزید، ایماتینیب، دوکسوروبیسین، دوناروبیسین، متوترکسات، میتوکسانترون، پاکلی‌تاکسل و وینبلاستین
داروهای ضد اسهال	لوپرامید
داروهای ضد افسردگی	سیتالوپرام، فلووکسامین، ایمی‌پرامین، آمی‌تریپ‌تیلین، نورتریپ‌تیلین، پاروکستین، تریمی‌پرامین، ونلافلاکسین، دزی‌پرامین و دوکسپین
آنتی‌هیستامین‌ها	ستیریزین، دسلراتادین و فکسوفنادین
داروهای ضد رتروویروسی	آمپرناویر، ایندیناویر، لوپیناویر، نلفیناویر، رتیوناویر و ساکوئیناویر
داروهای قلبی	آمیوداورون، دیگوزین، دیلتیازم، کوئینیدین، وراپامیل و تالیفولول
هورمون‌های استروئیدی	آلدسترون، کورتیزول، دگزامتازون و متیل پردنیزولون
داروهای ضد میکروبی	اریترومایسین، کتوکنازول، تتراسیکلین، دوکسی سیکلین و ایتراکنوازول
افیوئیدها	لوپرامید و مورفین
سرکوبگرهای ایمنی	تاکرولیموس، اینورمکتین، سیکلوسپورین، آمیتریپتیلین، ترفنادین، دومپریدون و فنوتیازین‌ها

این ناحیه، یک جایگاه متصل شونده‌ی دارو وجود دارد. همچنین، وجود یک ATP Domain سالم و تعامل آن با جایگاه اتصال دارو، برای عملکرد انتقال دهنده لازم است (۹). تحقیقات روی P- گلیکوپروتئین تخلیص شده‌ی انسان و همستر مشخص کرده است که هر دو جایگاه ATP، قادر به هیدرولیز ATP هستند اما هم‌زمانی این هیدرولیز الزامی نمی‌باشد. Stoichiometry هیدرولیز ATP، یک مول ATP در مقابل یک مول از P- گلیکوپروتئین است و هیدرولیز ATP و انتقال سوبسترا در ارتباط با یکدیگرند (۳).

P- گلیکوپروتئین در ۳ ناحیه از اولین لوپ خارج سلولی N99، N94 و N91 گلیکوزیله می‌باشد. به نظر می‌رسد، گلیکوزیلاسیون برای جابه‌جایی (ترافیک) مناسب انتقال دهنده به سطح سلول لازم است، نه برای عملکرد آن. هر چند، P- گلیکوپروتئین جهش‌یافته‌ی فاقد تمامی جایگاه‌های فسفریلاسیون، عملکرد انتقالی طبیعی دارد و باعث ایجاد مقاومت دارویی در سلول‌های حساس به دارو می‌شود؛ با این حال، P- گلیکوپروتئین یک سوبسترای بالقوه برای فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز C (PKC) و A (PKA) در ناحیه‌ی اتصال دهنده است (۳). انواع مختلفی از داروها شامل داروهای شیمی‌درمانی، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، داروهای ضد افسردگی، داروهای فعال کننده‌ی سیستم عصبی مرکزی (CNS یا Central nervous system)، مهار کننده‌های HIV، داروهای قلبی- عروقی، استروئیدها، استاتین‌ها و مسدود کننده‌های کانال‌های کلسیمی به عنوان سوبسترای P- گلیکوپروتئین شناخته می‌شوند (۱۴، ۹، ۷، ۲). نکته‌ی جالب، تنوع ساختاری این سوبستراهاست. مثال‌هایی از انواع سوبستراهای این انتقال دهنده در جدول ۱ آمده است.

تشخیص سوبسترایی بسیاری از داروهای مختلف، داخل Domainهای تراغشایی در جایگاه‌های اتصال هم‌پوشانی چندگانه (Multiple-overlapping binding sites) رخ می‌دهد (۳). برخی از این مواد، ممکن است در pH فیزیولوژیک حامل بار مثبت باشند، اما به دلیل ماهیت

آمفی‌پاتیک خود می‌توانند با انتشار غیر فعال وارد سلول‌ها شوند. به نظر می‌رسد که، همه‌ی مواد انتقالی از این انتقال دهنده هیدروفوب بوده، دارای وزن مولکولی بین ۳۰۰-۲۰۰ دالتون هستند. ترکیبات آنیونی توسط P- گلیکوپروتئین منتقل نمی‌شوند.

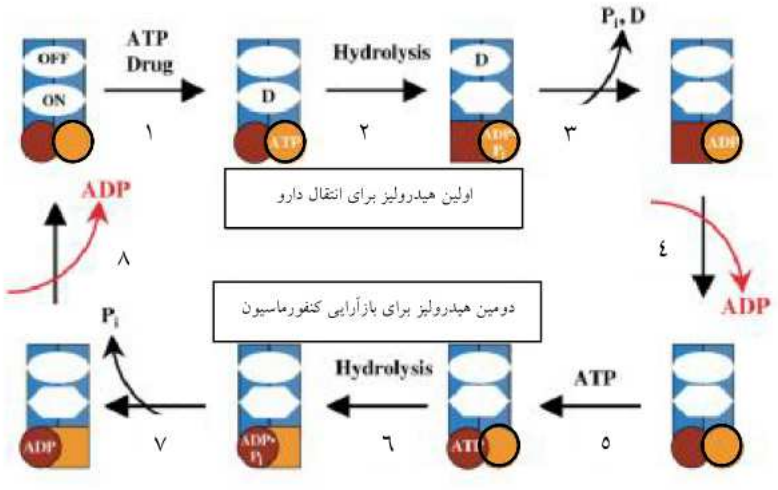
ساختارهای ۱۰۰ ترکیب را که میان‌کنش آن‌ها با P- گلیکوپروتئین در منابع ذکر شده بود، مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که، این ترکیبات حاوی واحدهای شیمیایی ذیل می‌باشند: ۱- دو گروه دهنده‌ی الکترون با فاصله‌ی فضایی ۰/۳ ± ۲/۵ آنگستروم، ۲- دو گروه دهنده‌ی الکترون با فاصله‌ی فضایی ۰/۶ ± ۴/۶ آنگستروم و ۳- سه گروه دهنده‌ی الکترون با فاصله‌ی فضایی ۰/۶ ± ۴/۶ آنگستروم. پیشنهاد شده است که در ترکیب هیدروفوب، حداقل یکی از این سه واحد شیمیایی، سوبسترای P- گلیکوپروتئین می‌باشد (۳).

همان طور که گفته شد، P- گلیکوپروتئین جزء خانواده انتقال دهنده‌های باند شونده به ATP است. اولین مدل ارایه شده برای روش کاتالیتیک هیدرولیز ATP توسط P- گلیکوپروتئین، در شکل ۲ قابل مشاهده است. ویژگی اساسی این مدل، هیدرولیز متناوب ATP در دو جایگاه اتصال ATP است. این مدل پیشنهاد می‌کند که، نوکلئوتید ابتدا به یک جایگاه از دو جایگاه اتصالی، متصل می‌شود، اما نمی‌تواند هیدرولیز گردد. هنگامی که نوکلئوتید دیگری به جایگاه دوم متصل شد، باعث هیدرولیز در جایگاه اول می‌گردد، که این امر موجب انتقال سوبسترا می‌شود. در چرخه‌ی بعدیف هیدرولیز در جایگاه ATP دوم رخ می‌دهد. این مدل بر پایه‌ی شواهدی است که نشان داد، جهش‌ها یا تغییرات شیمیایی که یک جایگاه کاتالیتیک را غیر فعال می‌کند، از کاتالیز در جایگاه دیگر هم جلوگیری می‌نماید. طی هیدرولیز ATP، پتانسیل شیمیایی بالایی تولید شده، کاهش (استراحت یا Relaxation) چنین حالتی نیروی خارج کردن سوبسترای داخل را تأمین می‌سازد (۳). به نظر می‌رسد که آزاد شدن ADP در مرحله‌ی چهارم و نهم، محدود کننده‌ی سرعت در چرخه‌ی کاتالیتیک باشد. هیدرولیز ATP، در C- ترمینال جایگاه ATP آغاز می شود. تحقیقات حاکی از آن است که احتمال دارد، جایگاه آغاز هیدرولیز ATP تصادفی باشد اما، دو جایگاه متناوب یکدیگر عمل می‌کنند. هیدرولیز ATP، علاوه بر تأمین انرژی انتقال سوبسترا، جهت برگشت نیز نقش دارد (۳).

نقش فیزیولوژیک P- گلیکوپروتئین

MDR1 در بسیاری از بافت‌های طبیعی بیان می‌گردد. P- گلیکوپروتئین در سلول‌های اپی‌تلیال لوله‌ی گوارش یافت می‌شود. این انتقال دهنده، در کولون و روده‌ی کوچک بیان بالایی دارد. در روده‌ی کوچک بیشترین بیان P- گلیکوپروتئین در سلول‌های اپی‌تلیال ایلئوم است و از ایلئوم به سمت معده، بیان این انتقال دهنده به تدریج کاهش می‌یابد (۲۴). P- گلیکوپروتئین در پانکراس، کبد، کلیه، مویرگ‌های مغز، بیضه و تخمدان نیز بیان می‌گردد (۱۵-۱۴). این انتقال دهنده به عنوان سدی در برابر جذب زنوبیوتیک‌ها عمل کرده، ترشح آن‌ها را به صفرا و ادرار افزایش می‌دهد (۲۵، ۳).

در انسان، در چندین بیماری شدید کبدی (التهاب مزمن کبدی و سیروز اولیه‌ی صفراوی) سطح P-گلیکوپروتئین افزایش می‌یابد. پیشنهاد شده است که این افزایش، به منظور محافظت در مقابل ذخیره‌ی



شکل ۲. مدل پیشنهادی چرخه‌ی کاتالیتیک P- گلیکوپروتئین (۳)

بیضی‌ها محل اتصال سوبسترا را نشان می‌دهد. جایگاه ON معرف تمایل بالا و جایگاه OFF تمایل پایین است. شش ضلعی‌ها نشان دهنده‌ی جایگاه ON با تمایل کاهش یافته نسبت به سوبسترا هستند. دایره‌هایی با حاشیه‌ی ضخیم، جایگاه‌های ATP و مربع‌های خالی، جایگاه ATP با تمایل کاهش‌یافته برای نوکلئوتید را نشان می‌دهند.

مواد سمی تشکیل دهنده‌ی صفرا و جلوگیری از آسیب‌های بیشتر کبدی می‌باشد (۱). این انتقال دهنده، در سلول‌های اندوتلیال مویرگی سد خونی- مغزی بیان می‌شود و دسترسی بسیاری از ترکیبات را به مغز محدود می‌کند (۲۸-۲۶). P- گلیکوپروتئین نقش حیاتی در دفاع از مغز علیه ترکیبات بالقوه‌ی نوروتوکسیک دارد (۲۹). مرگ موش‌های فاقد *ژن* MDR1 ($mdr1a^{-/-}$) به علت فعالیت نوروتوکسیک Ivermectin، یک سوبسترای شناخته شده‌ی P- گلیکوپروتئین، نشان دهنده‌ی اهمیت این انتقال دهنده در سد خونی- مغزی می‌باشد (۱).

جفت انسان هم P- گلیکوپروتئین را بیان می‌کند. سطح بالای بیان این انتقال دهنده در جفت انسان نشان دهنده‌ی نقش آن در محافظت از جنین در مقابل زنوبیوتیک‌های مادر می‌باشد (۲۸). علاوه بر این، این انتقال دهنده در سایر فرایندهای سلولی نظیر التهاب، تمایز سلول‌های ایمنی، سمیت‌زدایی، ترشح هورمون‌ها، تکامل سلول‌های بنیادی و جابه‌جایی (ترافیک) چربی‌ها نیز نقش دارد (۷، ۱).

پیشنهاد شده است که P- گلیکوپروتئین (ABCB1) و ABCG1 انتقال فسفولیپیدها و جا به جایی کلسترول را وساطت می‌کنند (۱). در واقع، P- گلیکوپروتئین یک فیلیپاز لیپیدی یک‌طرفه می‌باشد که فسفولیپیدها را از لایه‌ی داخلی به لایه‌ی خارجی غشا منتقل می‌کند (۲۲). در جمعیت سلول‌های بنیادی (SP یا Side population)، که از مغز استخوان نشات می‌گیرند، P- گلیکوپروتئین بیان بالایی دارد. سطح بیان این انتقال دهنده به شدت کنترل می‌شود و احتمال دارد که در تعیین تمایز این سلول‌ها به انواع مختلف سلول‌های تمایز یافته نقش داشته باشد. اگرچه عملکرد دقیق P- گلیکوپروتئین در این سلول‌ها به طور کامل روشن نیست؛ اما ممکن

است از طریق خارج کردن محصولات سمی استرس اکسیداتیو، از این سلول‌ها حفاظت کند (۱).

در اجزای خون‌ساز، P- گلیکوپروتئین توسط مونوسیت‌های خون محیطی، لنفوسیت‌های خون محیطی به ویژه سلول‌های $NKCD56^+$ و سلول‌های T کشنده‌ی $CD8^+$ و سلول‌های بنیادی خون‌ساز $CD34^+$ مغز استخوان بیان می‌شود (۲۶، ۱۷). این انتقال دهنده، در لنفوسیت‌های B و لنفوسیت‌های $TCD4^+$ نیز بیان می‌گردد (۳۰). سطح بیان P- گلیکوپروتئین در این سلول‌ها متفاوت است؛ به طوری که سلول‌های $NKCD56^+$ و $CD8^+$، سطح به نسبت بالای mRNAMDR1 و $CD4^+$ و $CD19^+$، سطح بیان متوسط را نشان می‌دهند (۳۱). در لوکوسیت‌ها، P- گلیکوپروتئین می‌تواند در انتقال سیتوکاین‌ها، مولکول‌های Efector سمی یا واسطه‌های التهاب عمل نماید (۳۱). در سلول‌های T، P- گلیکوپروتئین در بقا و تمایز سلول‌ها نقش دارد (۳۲). همچنین، این انتقال دهنده در فعال کردن سلول‌های T از طریق مکانیسم‌های وابسته به سلول‌های ارایه دهنده‌ی آنتی‌ژن (APC یا Antigen presenting cell) عمل می‌کند (۳۲). احتمال می‌رود، P- گلیکوپروتئین در فعالیت سلول‌کشی لنفوسیت‌ها و حفاظت از سلول‌های بنیادی در مقابل ترکیبات سمی دخیل باشد (۳۳، ۱۷).

بیشترین عملکرد P- گلیکوپروتئین در خون بند ناف می‌باشد و با افزایش سن، عملکرد آن در سلول‌های $TCD8^+$ و $TCD4^+$ خون محیطی کاهش می‌یابد. این امر ممکن است در کاهش فعالیت سیتولیتیک سلول‌های T با افزایش سن، دخیل باشد (۳۳). گزارش شده است که P- گلیکوپروتئین در سلول‌های T انسانی، ترشح سلولی چندین سیتوکین مانند اینترلوکین ۲ (IL-2) و اینترفرون گاما (IFN-γ) را تسهیل می‌کند (۳۰). استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال MRK-16 و UCI2، آنتی‌بادی‌های علیه P- گلیکوپروتئین و سایر مهار کننده‌های پمپ دارویی می‌تواند منجر به مهار انتقال اینترلوکین ۲ و ۴ و اینترفرون گاما از لنفوسیت‌های T گردد (۳۳). در سلول‌های دندریتی مشتق از میلوئیدها، عملکرد P- گلیکوپروتئین در جا به جایی (Trafficking) از عرض اندوتلیال و مکانیسم‌های وابسته به سیتوکین‌ها، که فاکتور نکروز بافتی (TNF-α) در آن‌ها دخیل می‌باشد، مشخص شده است (۳۰). Frank و همکاران دریافتند که مدولاتورهای ویژه‌ی P- گلیکوپروتئین در شرایط In vitro، با مسدود کردن رهایش TNF-α، IL-2 و IFN-γ، فعال شدن وابسته به آلوآنتی‌ژن سلول‌های T را مهار می‌کنند. به علاوه، انسداد P- گلیکوپروتئین باعث تضعیف ترشح IL2 از سلول‌های APC می‌گردد (۳۰).

گروهی از محققان در شرایط In vivo، نقش فیزیولوژیک جدیدی را برای P- گلیکوپروتئین به عنوان یک تنظیم کننده‌ی کلیدی پاسخ‌های ایمنی نشان داده‌اند. این نقش، توسط کنترل بلوغ سلول‌های دندریتی و پاسخ لنفوسیت‌های T القا شده توسط این سلول‌ها (که متعاقب آن صورت می‌گیرد) ایفا می‌شود (۳۴). به تازگی، در شرایط In vivo، نقش P- گلیکوپروتئین به عنوان تنظیم کننده‌ی کلیدی سلول‌های دندریتی (DC) در مدل موشی بیماری خود ایمنی Multiple sclerosis نیز تأیید شده است. این انتقال دهنده، یک مولکول تعدیل کننده‌ی ایمنی است و یک هدف بالقوه در ایمنوتراپی محسوب

می‌شود (۳۲).

مطالعات صورت گرفته با استفاده از بافت قلبی انسان نشان داده است که P- گلیکوپروتئین، با وجود سطح پایین بیان، در قلب بیان می‌گردد. با وجود در دسترس بودن اطلاعات محدود در زمینه‌ی نقش انتقال دهنده‌های ABC در قلب، این فرضیه وجود دارد که آن‌ها در تنظیم کارایی و سمیت داروهای فعال کننده‌ی قلب (Cardioactive agents) نقش دارند. احتمال می‌رود، بیان این انتقال دهنده‌ها در قلب با تنظیم فعالیت‌های طبیعی فیزیولوژیک این اندام مرتبط می‌باشد. شواهد قوی دال بر استفاده از ژن MDR1 در ژن درمانی سمیت قلب به واسطه‌ی دوکسوروبیسین، تأیید کننده‌ی اهمیت نقش P- گلیکوپروتئین در فرایندهای سمیت‌زدایی قلب است. برخی مطالعات نیز نشان دهنده‌ی کاهش بیان P- گلیکوپروتئین در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی اتساعی در مقایسه با افراد سالم می‌باشد (۱۶). در ژن‌درمانی از MDR1 برای مقابله با سرطان‌های پیشرفته‌ی سینه و سایر نئوپلاسم‌ها نیز استفاده شده است. در سرطان سینه، استفاده از دوزهای بسیار بالای دارو، روشی بسیار مؤثر برای درمان است؛ اما در این روش، مشکل، آسیب سلول‌های مغز استخوان در اثر این دوز بالا از دارو می‌باشد. در یک مطالعه، برای مقابله با این مشکل از سلول‌های هماتوپیتیک، که ژن MDR1 در آن‌ها ترانسفکت شده بود، استفاده شد (۳۵).

یکی دیگر از عملکردهای فیزیولوژیک P- گلیکوپروتئین در کورتکس آدرنال، دخالت در متابولیسم استروئیدهاست. در بافت‌های دیگر P- گلیکوپروتئین به عنوان یک پمپ سلولی برای کنترل غلظت داخل سلولی مواد عمل می‌کند. P- گلیکوپروتئین یک عملکرد حفاظتی در سطح لومنی سلول‌های اندوتلیال نیز دارد (۹) .در کلیه، P- گلیکوپروتئین در مزانژیوم، بخش ضخیم بالارونده‌ی هنله و مجاری جمع کننده‌ی ادرار و لوله‌های پروگزیمال واقع شده است (۳۶). در کبد نیز در غشای کانالیکولار صفراوی هپاتوسیت‌ها بیان می‌شود (۳۸-۳۷، ۹). این پراکنش، تأیید کننده‌ی نقش آن در ترشح صفراوی و کلیوی مواد می‌باشد (۹). با مقایسه‌ی دفع صفراوی سوبسترای P- گلیکوپروتئین در موش‌های طبیعی و موش‌های فاقد ژن این انتقال دهنده، نقش P- گلیکوپروتئین در دفع صفراوی کاتیون‌های آلی را در شرایط In vivo نشان داده شده است (۳۸).

عملکرد P- گلیکوپروتئین با انسجام و یک‌پارچگی سد خونی- بیضوی رابطه دارد. این سد، بیضه‌ها را از داروها و زنوبیوتیک‌هایی که اسپرم‌زایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، حفظ می‌کند. P- گلیکوپروتئین در سلول‌های سرتولی، ماکروفاژهای بیضوی، سلول‌های میوئید مویرگی، اندوتلیال مویرگ‌ها، اسپرماتیدها و سلول‌های لایدیگ نیز وجود دارد (۳۹، ۱۴، ۷). در سلول‌های سرتولی سد خونی- بیضوی، P- گلیکوپروتئین از نظر ساختاری مشابه اکلودین، کلاودین ۱۱ و مولکول چسبنده‌ی اتصالی آ (JAM-A) می‌باشد. خاموش کردن P- گلیکوپروتئین با استفاده از RNA مداخله‌گر، باعث اختلال در عملکرد سلول‌های سرتولی و نشت سد اتصالات محکم می‌گردد. یافته‌ها نشان می‌دهد که، اگرچه بعد از حذف عملکرد P- گلیکوپروتئین، نفوذپذیری سد خونی- بیضوی (و

در نتیجه، بازتوزیع پروتئین‌های اتصالات محکم) به صورت گذرا مختل می‌شود، اما پروتئین‌های N-کادهرین و β-کتنین توان حفظ سد ایمنولوژیک را حفظ می‌کنند؛ پس، خاموش کردن این انتقال دهنده منجر به نفوذ پذیری آزاد داروها به این سد نمی‌گردد (۴۰). تحقیقات نشان می‌دهد که P- گلیکوپروتئین از طریق تعامل با FAK (Focal adhesion kinase)، که وضعیت فسفریلاسیون کمپلکس پروتئین اکلودین/ZO-1 را تنظیم می‌کند، در تنظیم دینامیک سد خونی- بیضوی دخالت دارد (۴۰).

در مجموع پراکنش اختصاصی این انتقال دهنده در بافت‌ها و سلول‌های خاص و قابلیت آن در انتقال طیف وسیعی از ترکیبات، نشان دهنده‌ی اهمیت فیزیولوژیک آن است. احتمال می‌رود، P- گلیکوپروتئین یک حفاظت کننده‌ی مؤثر سلولی در مقابل مواد سمی که سوبسترای P- گلیکوپروتئین هستند، باشد (۹، ۳).

اهمیت بالینی

حداقل ۱۵ بیماری ژنتیک وجود دارد که مرتبط با نقص در ۲۰ عضو از خانواده‌ی انتقال دهنده‌های ABC هستند؛ از جمله این بیماری‌ها، Cystic fibrosis (نقص در ABCC7) (۴۰)، بیماری Tangier (نقص در ABCA1)، سندروم Dubin–Johnson (نقص در ABCC2) و Psedoxanthoma elasticum (نقص در ABCC6) قابل ذکر است (۱۱). با این حال، هیچ گزارشی مبنی بر ارتباط یک بیماری با نقص ژنتیکی در ژن MDR1 ارایه نگردیده است.

P- گلیکوپروتئین در دسترسی زیستی، جذب، پراکنش، متابولیز و دفع داروها دخالت دارد (۲۱). این انتقال دهنده، در تعامل با داروها فارماکوکینتیک آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به عنوان مثال، به دلیل بیان P- گلیکوپروتئین در انتروسیت‌ها، محققان احتمال می‌دهند که این انتقال دهنده جذب دارویی را که از طریق دهان دریافت می‌شوند، تغییر دهد. در حقیقت، زمانی که به موش‌های فاقد ژن mdr1a داروی شیمی‌درمانی Paclitaxel، که سوبسترای P- گلیکوپروتئین است، داده شد، دسترسی زیستی (Bioavailability) دهانی به آن سه برابر موش‌های طبیعی افزایش یافت. در مورد داروهای دیگری از قبیل مهار کننده‌های پروتئازی HIV-1، سیکلوسپورین آ، دگزامتازون و آنتاگونیست‌های بتا آدرنرژیک نیز، نتایج مشابهی به دست آمده است (۱۹).

علاوه بر تأثیر P- گلیکوپروتئین در جذب روده‌ای داروها، این انتقال دهنده در پراکنش داروها (تحویل دارو به سلول‌ها و بافت‌های مختلف) به محض جذب یا تزریق وریدی آن نیز دخیل می‌باشد. باید توجه داشت که پراکنش داروها توسط P- گلیکوپروتئین به مغز و بیضه‌ها محدود می‌باشد. این امر در درمان برخی بیماری‌ها مشکل ایجاد می‌کند که از آن میان، می‌توان به اختلال در درمان ایدز اشاره نمود. از آن جایی که عملکرد P- گلیکوپروتئین در انتقال دارو در مغز و بیضه‌ها اختلال ایجاد می‌کند، ویروس در این اندام‌ها از اثر دارو در امان می‌ماند؛ این مسأله، کارایی درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۹). برای فهم تأثیر P- گلیکوپروتئین و تعامل داروها در انتقال (Disposition) دهانی و دسترسی مغز مطالعات بیشتری لازم است (۲۱).

مقاومت دارویی

با پیشرفت گونه‌های سلولی سرطانی مقاوم، استفاده از شیمی‌درمانی در درمان سرطان، با محدودیت مواجه شده است. مقاومت می‌تواند به داروهای سیتوتوکسیک منفرد با تغییر در اهداف این داروها رخ دهد؛ اما به طور معمول، این مقاومت به بسیاری از داروها که دارای ساختارهای شیمیایی و مکانیسم‌های عمل متفاوت باشند، ایجاد می‌شود (۱۰). این نوع مقاومت، مقاومت دارویی چند گانه (MDR یا Multidrug resistance) نام دارد (۴۱، ۶، ۳). از آن جایی که انواع متعددی از داروهای شیمیایی مختلف برای درمان بسیاری از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، به نظر می‌رسد که MDR، دلیل عمده‌ی ناکارامدی شیمی‌درمانی در سرطان است (۴۲). مکانیسم‌های بسیار متفاوتی از MDR مشخص گردیده است که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به تغییر در نقاط بازرسی چرخه‌ی سلولی، ناکارآمدی مکانیسم‌های آپوپتوتیک، ترمیم سلول‌های آسیب دیده و کاهش تجمع داروها اشاره کرد (۴۳، ۱۱، ۳). در بین این مکانیسم‌ها، کاهش تجمع دارو کمتر مورد بررسی قرار گرفته است و به نظر می‌رسد، این مکانیسم در ایجاد MDR هم در In vitro و هم In vivo، بسیار شایع باشد (۱۱، ۳).

برای فهم این که چگونه در سلول‌های سرطانی تجمع داروها کاهش می‌یابد، ابتدا باید بدانیم که داروها چگونه وارد سلول‌ها می‌شوند. به طور کلی، دو مکانیسم برای جذب دارو وجود دارد: ۱- برای داروهای هیدروفیل محلول در آب: این داروها قادر به عبور از غشای سلولی نیستند؛ مگر این که با استفاده انتقال دهنده‌ها یا حامل‌ها و یا کانال‌های هیدروفیل موجود در غشا عبور کنند. از این نوع داروها می‌توان سیسپلاتین، آنالوگ نوکلئوزید و آنتی‌فولات را نام برد. مقاومت به این داروها نتیجه‌ی کاهش تجمع آن‌ها به دلیل جهش‌های منفرد در حامل‌ها است که موجب مقاومت به یک عامل منفرد می‌گردد (۳). به علاوه، MDR می‌تواند به دلیل نقص کلی در قرار گیری حامل‌ها و انتقال دهنده‌ها در سطح سلول نیز رخ دهد. ۲- برای داروهای هیدروفوب: این داروها (مانند محصولات طبیعی وینبلاستین، وینکریستین، دوگزوروبیسین، اکتینومایسین D و دیگر داروهای هیدروفوب) بدون هیچ حامل دارویی خاصی، به وسیله‌ی انتشار از عرض غشای پلاسمایی وارد سلول می‌شوند. تنها راه بیرون نگه داشتن این داروها از سلول‌ها، فعال‌سازی سیستم‌های انتقال وابسته به انرژی می‌باشد. اولین انتقال دهنده‌ی شناخته شده که در این رابطه با صرف انرژی منجر به خروج دارو می‌گردد، P- گلیکوپروتئین ۱۷۰ است (۷، ۳). بسیاری از مطالعات بر نقش MDR1 در ایجاد مقاومت دارویی چندگانه (MDR) در سرطان‌ها تأکید کرده است (۱۱).

در رده‌ی سلولی Lucena، رده‌ی سلولی سرطان خون میلوئیدی مزمن (CML یا Chronic myelogenous leukemia) مقاوم به دارو، افزایش بیان ژن MDR1 نشان داده شده است (۴۲). MDR1 در یک سوم از بیماران در زمان اولین تشخیص در بیماری لوسمی حاد میلوئیدی (AML یا Acute myeloid leukemia) و در بیش از ۵۰ درصد بیماران در اولین عود بیماری بیان می‌گردد (۳). افزودن سیکلوسپورین (به عنوان مهار کننده‌ی P- گلیکوپروتئین) به رژیم درمانی مبتلایان به AML،

شانس بهبود بیماران را افزایش می‌دهد (۳). MDR1 در بسیاری از سرطان‌ها تحت سه وضعیت متفاوت بیان می‌شود (۳): ۱- سرطان‌های مشتق از بافت‌های اپی‌تلیال که P- گلیکوپروتئین را به صورت طبیعی بیان می‌کنند، شامل سرطان کبد، سرطان کلیه و کلون؛ ۲- سرطان‌هایی که سطح P- گلیکوپروتئین در ابتدا پایین است اما بعد از شیمی درمانی، در صورت عود سرطان، بیان آن افزایش می‌یابد، نظیر برخی از لوسمی‌ها، لیمفوما و میلومای چندگانه؛ و ۳- سرطان‌هایی که به نظر می‌رسد، پیشرفت تومور با روشن شدن بیان P- گلیکوپروتئین مرتبط است، مانند CML و نوروبلاستوما. در ادامه، به ذکر مثال‌هایی از نقش MDR1 در انواع سرطان‌ها پرداخته می‌شود.

داروی Amrubicinol یکی از داروهای کلیدی برای درمان سرطان ریه در سراسر جهان می‌باشد. یکی از مشکلات درمان این سرطان، مقاومت دارویی است. مشخص شده است که در رده‌های سلول‌های سرطانی مقاوم به این دارو، افزایش بیان MDR1 وجود دارد. نتایج، بیانگر آن است که افزایش بیان MDR1 و فعالیت P- گلیکوپروتئین باعث ایجاد مقاومت به این دارو می‌گردد (۴۴). در یک مطالعه، سطح این انتقال دهنده در بیماران مبتلا به کارسینومای کبدی (Hepatocellular carcinoma یا HCC) در نمونه‌های توموری، پیش‌توموری و بیماران مبتلا به سیروز کبدی بدون وجود کارسینوما با استفاده از دو تکنیک RT-PCR و ایمنوهیستوشیمی ارزیابی گردید. نتایج، نشان دهنده‌ی افزایش بیان P- گلیکوپروتئین در کارسینومای کبدی بود. بیان P- گلیکوپروتئین در HCC بیشتر از بافت‌های کبدی پیش‌توموری بوده، در ۸۶ درصد موارد ابتلا مشاهده شد. به علاوه، بیان آن در بافت‌های کبدی سیروزی پیش‌توموری نیز نسبت به کبد سالم به طور قابل توجهی بالاتر بود. کارسینومای کبدی اغلب در کبدهای سیروزی تکامل می‌یابد. افزایش بیان این انتقال دهنده در بافت‌های کبد سیروزی بدون وجود HCC پیشنهاد می‌دهد که این افزایش بیان، با وجود برخی تغییرات آنزیمی، می‌تواند به عنوان عامل پیشبرد فرایند تکامل و توسعه‌ی تومورها مطرح باشد. توسعه‌ی HCC در بافت کبد غیر سیروزی، بسیار نامتداول است. افزایش بیان در فرایند توموری ظاهر می‌شود و ممکن است به وسیله‌ی مکانیسم‌های مختلفی القا گردد (۳۷).

کارسینومای تخمدان به سرعت در زمینه‌ی مقاومت به عوامل شیمی‌درمانی گسترش می‌یابد. این پدیده اغلب با بیان P- گلیکوپروتئین همراه است. میزان بالای رونویسی از ژن MDR1 در تومورهای مقاوم گزارش، و افزایش بیان این ژن در رده‌های سلولی توموری که در معرض داروهای سیتوتوکسیک قرار گرفته بودند، مشاهده شده است. هرچند اطلاعات معنی‌داری در مورد این که آیا، این مطلب در مورد سرطان‌های کلینیکی هم صحت دارد یا خیر، وجود ندارد (۴۵). در زمینه‌ی سرطان تخمدان، عملکرد VX-710، مهار کننده‌ی P- گلیکوپروتئین، مورد بررسی قرار گرفته است. گزارش شده است که در شرایط In vivo، غلظت پلاسمایی ثابت مهار کننده در ترکیب با داروی پاکلیتاکسل از میزان لازم برای بازیابی مقاومت دارویی در شرایط In vitro بیشتر است. مطالعات حاکی از آن است که، نرخ کم بیان این انتقال دهنده در سرطان تخمدان، می‌تواند توضیحی بر بی‌پاسخی درمان با مهار کننده‌های

P- گلیکوپروتئین در تومورهای این سرطان باشد. در سرطان سینه نیز توسعه‌ی مقاومت دارویی و عود متعاقب آن در درمان، یکی از مشکلات شایع است (۴۲). با آن که انتقال دهنده‌های ABC، و از جمله P- گلیکوپروتئین، در پیشرفت تومور دخیل هستند، اما ارتباط دقیق بین سطح بیان این انتقال دهنده‌ها و حساسیت تومور به شیمی‌درمانی، در بازده درمان، مشخص نشده است (۲۲).

با وجود افزایش نرخ بقای مبتلایان به استئوسارکوما (متداول‌ترین بدخیمی توموری استخوان بعد از میلومای چندگانه) به ۶۰ تا ۷۰ درصد، مشکل عدم پاسخ به شیمی‌درمانی در این بیماری همچنان باقی است. متداول‌ترین مدل توصیف شده در ارتباط با عدم پاسخ به درمان، فنوتیپ مقاومت چندگانه‌ی دارویی است. تحقیقات پاکباز و همکارانش حاکی از آن است که شناسایی P- گلیکوپروتئین از طریق ایمنوهیستوشیمی در زمان تشخیص بیمارانی که بازده درمان ضعیفی داشته‌اند، قابل ملاحظه بوده است. احتمال می‌رود، این انتقال دهنده، نشانگر مهمی در برنامه‌ریزی رژیم‌های شیمی‌درمانی جدید باشد (۴۶). در سرطان خون حاد غیر لنفوبلاستی (ANLL یا Acute nonlymphoblastic leukemia) نیز مقاومت دارویی مشکل عمده در درمان است. مکانیسم دقیق مقاوم شدن سلول‌های لوسمیک به داروهای شیمی‌درمانی مشخص نشده است. بررسی‌های Campos و همکاران پیشنهاد می‌دهد که ارزیابی P- گلیکوپروتئین ممکن است ابزار مهمی در پیش‌بینی بازده شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا باشد (۴۷). P-گلیکوپروتئین در سلول‌های AML نیز در زمان تشخیص، در ۳۰ درصد از بیماران و در بیش از ۵۰ درصد موارد عود بیماری بیان می‌گردد (۴۲).

در مورد CML، با آن که اطلاعات در مورد بیان P- گلیکوپروتئین ناکافی و در برخی موارد، متناقض می‌باشد، در یک تحقیق، سطح افزایش یافته‌ی این انتقال دهنده در ۵۰ درصد بیماران جدید، گزارش شده است (۴۸). به علاوه، مشخص شده است که افزایش سطح بیان به طور قابل ملاحظه‌ای در افراد مسن‌تر شایع‌تر می‌باشد. در سرطان‌های خون حاد نیز نتایج مشابهی به دست آمده است (۴۸). نقش MDR1 در سرطان خون لنفوبلاستی حاد (ALL یا Acute lymphoblastic leukemia) بحث برانگیز است و دانشمندان در این رابطه، هنوز به نتیجه‌ی واحدی نرسیده‌اند (۴۹، ۱۳). مطالعه‌ی اخیر ما، نشان دهنده‌ی ارتباط مستقیم افزایش بیان این ژن و پاسخ نامطلوب به درمان در کودکان مبتلا به ALL می‌باشد (۵۰). با این حال، تحقیقات در زمینه‌ی نقش پیش‌آگهی پروفایل بیانی این ژن ادامه دارد.

تحویل دارو به سیستم عصبی مرکزی یکی از موانع عمده در توسعه‌ی روش‌های درمانی جدید برای بیماری‌های عصبی- روانی می‌باشد (۲۰). در بیشتر تومورهای سیستم عصبی مرکزی، تا حدودی مقاومت دارویی وجود دارد و علت آن، وجود سد خونی- مغزی بین جریان خون و بافت توموری است (۵۱). همان‌طور که اشاره شد، P- گلیکوپروتئین یکی از انتقال دهنده‌های عمده در سد خونی- مغزی است. این انتقال دهنده، در غشای لومینال سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های مغز قرار دارد. P- گلیکوپروتئین داروها را به سرعت به لومن برمی‌گرداند. انتقال فعال به وسیله‌ی این انتقال دهنده

در غشای لومینال، غلظت داخل سلولی اندوتلیالی دارو را کم کرده، منجر به کاهش شیب غلظتی بین سیتوپلاسم سلول‌های اندوتلیال و فضای خارج سلولی مغز می‌گردد. بنابراین، انتشار دارو از فضای خارج سلولی مغز تقویت خواهد شد. این رخداد، تحویل دارو به سلول‌های مغز را کاهش می‌دهد (۵۲).

همان‌طور که ذکر گردید، بسیاری از داروها سوبسترای P- گلیکوپروتئین هستند (جدول ۱). داروهای ضد افسردگی نیز از جمله‌ی سوبستراهای این انتقال دهنده می‌باشند. جریان افزایش یافته‌ی داروهای ضد افسردگی وساطت شده با P- گلیکوپروتئین در سد خونی- مغزی، منجر به محدود کردن دسترسی این داروها به محل عمل خود در مغز شده و ممکن است، در نرخ بالای شکست درمان دخالت داشته باشد (۲۰). عملکرد سد خونی- مغزی یکی از موانع عمده در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی نظیر صرع می‌باشد. محدود بودن تحویل دارو به مغز علت معمول شکست درمان در این بیماری است؛ بیماری که ۵۰ میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر کرده است. در یک سوم موارد، صرع به دارو مقاوم است (۵۳). داروهای ضدصرع (AEDs یا Antiepileptic Drugs) سوبسترای P- گلیکوپروتئین هستند. تقویت بیان و عملکرد این انتقال دهنده ممکن است باعث افزایش خروج دارو از مغز و مسبب بی‌پاسخی به این داروها گردد (۵۴). بررسی‌ها نشان می‌دهد که در نتیجه‌ی حملات صرع، بیان P- گلیکوپروتئین افزایش می‌یابد. به علاوه، افزایش بیان P- گلیکوپروتئین و در نتیجه، کاهش تحویل داروهای ضدصرع، یکی از عوامل وقوع حملات بعدی صرع می‌باشد (۵۵).

با وجود تداخلاتی که این انتقال دهنده در کارایی درمان ایفا می‌کند، همواره افزایش بیان آن رخ نمی‌دهد؛ از جمله‌ی این موارد، در لنفوم اولیه‌ی دستگاه عصبی مرکزی (PCNSL یا Primary central nervous system lymphoma) است که به دوزهای بالای متوترکسات و شیمی‌درمانی بر پایه‌ی این دارو بسیار حساس می‌باشد. با یک مطالعه‌ی صورت گرفته، عملکرد سد خونی- مغزی سلول‌های اندوتلیال مویرگ تومور و بیان سه انتقال دهنده‌ی عمدهطی جریان دارویی متعلق به خانواده ABC شامل P- گلیکوپروتئین، که توسط MDR1 کد می‌شود، پروتئین مقاوم به سرطان سینه (BCRP یا Breast cancer resistance protein) و پروتئین مرتبط با مقاومت دارویی (MRP1 یا Multidrug resistance protein 1)، ارزیابی گردیده است (۵۱). در PCNSL بیان MDR1 و BCRP در سلول‌های اندوتلیال مویرگ توموری در ۹۳ درصد از تومورهای مورد مطالعه کاهش یافته بود. اگر فیلتراسیون در سلول‌های توموری به سه الگوی متراکم، پیش‌رگی (Perivascular) و پراکنده تقسیم شود، کاهش MDR1 و BCRP در سلول‌های اندوتلیالی مویرگی تومور بیشتر در الگوی متراکم و پیش‌رگی غالب بوده است (۵۱). سنجش محیط اطراف مویرگ‌های توموری پیشنهاد می‌دهد که گسستگی از آستروسیت‌ها و تصفیه‌ی ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T در کنترل مهاری (Down regulation) این انتقال دهنده‌ها در سلول‌های اندوتلیال مویرگی دخیل می‌باشد. برای این کنترل مهاری دو احتمال وجود دارد: ترشح سیتوکین‌هایی چون IL-6 از ماکروفاژها و یا ترشح

فاکتورهای محلول توسط آستروسیت‌ها. بدین طریق، کاهش بیان MDR1 و BCRP در PCNSL منجر به برداشتن محدودیت ورود ترکیبات دارویی به مغز شده، امکان تحویل عوامل شیمی‌درمانی به بافت توموری را فراهم می‌سازد (۵۱).

پلی‌مورفیسم ژن MDR1

ژنتیک نقش مهمی در تعیین فعالیت P- گلیکوپروتئین دارد. بیش از ۵۰ SNP (Single-nucleotide polymorphism) در ژن MDR1 شناسایی شده است (۲۰). به تازگی در مطالعات، SNPهای MDR1 مورد توجه قرار گرفته است؛ علت این توجه، موارد زیر می‌باشد: ۱- تعریف رابطه‌ی بین SNPs و عملکرد MDR1، دانش ما را در مورد روابط ساختار و عملکرد تکمیل خواهد کرد. ۲- بررسی ارتباط موجود بین پلی‌مورفیسم ژنی و فارماکولوژی تغییر یافته‌ی سلولی، اطلاعات کامل‌تری را جهت تعیین نقش P- گلیکوپروتئین در سلول‌های سرطانی، به ویژه سلول‌های سرطانی مقاوم، در اختیار دانشمندان قرار می‌دهد. ۳- به دلیل آن که، MDR1 یک ژن بسیار محافظت شده است، مطالعه‌ی SNPهای آن، نحوه‌ی تکوین این ژن را در جریان تکاملی مشخص خواهد نمود. ۴- احتمال می‌رود، اثبات رابطه میان یک هاپلوتیپ MDR1 خاص و فارماکوکینتیک تغییر یافته، پیش‌بینی حساسیت افراد را به بسیاری از داروهایی که سوبسترای P- گلیکوپروتئین هستند، ممکن سازد (۲۰، ۳).

اولین شواهد وجود پلی‌مورفیسم MDR1 در انسان را Mickley و همکاران گزارش کردند (۹). SNP ۱۲۷۹ در ناحیه‌ی ژن MDR1 وجود دارد که ۶۲ تای آن‌ها کد شونده هستند. تعداد و بسامد SNP در قومیت‌های مختلف متفاوت است. متداول‌ترین SNPها در نواحی کد کننده‌ی پروتئین، 1236T>C (Gly412Gly)، 2677T>G/A (Ser893Ala/Thr) و 3435T>C(Ile 145 Ile) هستند (۵۶). پلی‌مورفیسم‌های گوناگون ژن MDR1 با فرکانس‌های مختلف در گروه‌های نژادی مجزا وجود دارد. مطالعه بر روی ژن MDR1 در جمعیت قفقازی سالم، نشان دهنده‌ی ۱۵ نوع SNP در اگزون‌ها و اینترون‌های آن بوده است (۳). فراوانی 1236C>T، 2677G>T و 3435C>T در گروهای نژادی مثل چینی‌ها، مالایی‌ها و هندی‌ها ۴۹-۳۱ درصد از جمعیت می‌باشد (۲).

برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژن MDR1 در ارتباط با تغییرات فارماکوکینتیک داروها و مستعد شدن به برخی از بیماری‌ها نظیر بیماری پارکینسون، Inflammatory bowel disease (IBD)، صرع مقاوم به دارو و کارسینومای کلیوی هستند (۲۱، ۱۹). مشخص شده است که پلی‌مورفیسم C3435T واقع در اگزون ۲۶، عواقب فارماکولوژیک را به دنبال دارد (۹، ۳). تغییر از C به T در محل ۳۴۳۵، با کاهش بیان P- گلیکوپروتئین در روده همراه است. افراد حامل ژنوتیپ CC سطح بالای بیان P- گلیکوپروتئین و جذب پایین روده‌ای داروی Digoxin را دارند؛ در حالی که، افراد حامل ژنوتیپ TT سطوح پایین بیان P- گلیکوپروتئین و در نتیجه، جذب بالای Digoxin را داشته‌اند (۱۵، ۳). در یک بررسی مشخص شده است که، SNPهای C3435T و G2677T/A در ژن MDR1 به طور معنی‌داری با کاهش بیان P- گلیکوپروتئین رابطه دارد؛ در حالی که، واریته‌های هوموزیگوس C1236T و C3435T به طور قابل توجهی در ارتباط با افزایش بیان آن هستند (۵۷).

C3435T به طور واضحی در پاسخ‌های مختلف بیماران به برخی از سوبستراهای ژن MDR1 شرکت دارد. علاوه بر این، C>T3435 یکی از فاکتورهای اصلی در تنوع آللی در بیان mRNA MDR1، از طریق تغییر در پایداری mRNA در کبد می‌باشد (۵۶). واریته‌ی GT1292-3TG به تازگی شناسایی شده است. این واریته می‌تواند مقاومت دارویی را کاهش دهد؛ افراد دارای این ژنوتیپ، تحت شیمی‌درمانی با داروهایی که توسط P- گلیکوپروتئین منتقل می‌شوند، در مقایسه با افراد با ژنوتیپ وحشی به درمان پاسخ بهتری می‌دهند (۵۸). مطالعات انکولوژیک نشان دهنده‌ی ارتباط بین بقای کودکان مبتلا به ALL و پلی‌مورفیسم C3435T می‌باشد؛ به طوری که، افراد دارای ژنوتیپ CC-3435 بازده درمان ضعیف‌تری را نشان می‌دهند (۱۸).

تفاوت در بیان و سطح فعالیت P- گلیکوپروتئین در کارایی درمانی بسیاری از داروها تأثیر دارد (۱۸). علاوه بر این، مشخص شده است که بیان این انتقال دهنده تحت تأثیر پلی‌مورفیسم‌های ژن MDR1 می‌باشد (۱۷). به عنوان مثال، پلی‌مورفیسم C3435T با سطح بیان سلولی P- گلیکوپروتئین رابطه دارد (۱۸، ۱۶). این انتقال دهنده جریان خروج داروهای سرکوبگر ایمنی از لوکوسیت‌ها را وساطت می‌کند و بدین طریق، با کاهش سطح این داروها در داخل سلول، احتمال رد پیوند را افزایش می‌دهد. بیماران دارای ژنوتیپ CC-۳۴۳۵ سطح بالاتر بیان P- گلیکوپروتئین را دارند و به طور مکرر، رد اپیزودها در آن‌ها رخ می‌دهد. در کودکان دریافت کننده‌ی پیوند قلب دارای ژنوتیپ TT-3435 نیز، حذف سریع‌تر استروئید مشاهده شده است (۱۸).

پلی‌مورفیسم C3435T که در ارتباط با بیان کمتر P- گلیکوپروتئین در روده می‌باشد، در بیماران مبتلا به کولیت زخم دهنده (Ulcerative colitis)، بیشتر دیده می‌شود (۱۹). تحقیقات فرنود و همکاران نیز ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و بیماری کولیت زخم دهنده را در بیماران ایرانی، همچون کشورهای غربی، گزارش می‌کند (۲۴).

Mendes و همکاران نشان دادند، در گروهی از دریافت کنندگان پیوند کلیه، که داروی تاکرولیموس (FK506)، یک سرکوبگر سیستم ایمنی را دریافت کردند، غلظت سرمی دارو در افراد دارای 1236C>T در ژن *MDR1* در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ وحشی بیشتر است (۵۹). در این مطالعه، غلظت تاکرولیموس در افراد دارای جهش 2677G>T,A در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ وحشی، ۴۴/۷ درصد بالاتر بود. در گروه دیگر پیوند شدگان، که داروی سرکوبگر ایمنی تجویز شده برای آن‌ها سیکلوسپورین بود، غلظت این ماده در سرم افراد دارای C<A22915 در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ وحشی ۵۲/۱ درصد بیشتر گزارش شد (۵۹). به علاوه، Yu و همکاران با بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن MDR1 و دوز مورد نیاز داروی تاکرولیموس در دریافت کنندگان چینی پیوند کبد، پیشنهاد داده‌اند که از پلی‌مورفیسم ژنتیکی می‌توان به عنوان یک نشانگر مولکولی ارزشمند در پیش‌بینی دوز مورد نیاز این دارو برای دریافت کنندگان پیوند کبد استفاده کرد (۶۰). مشخص شده است که جهش در آلل T3435 با کاهش فعالیت P- گلیکوپروتئین در سلول‌های $NKCD56^{+}$ ارتباط دارد. ضمن این که، برخی تحقیقات نشان دهنده‌ی اهمیت بالینی این آلل در

پیش‌بینی پاسخ بهتر به درمان ضد ویروسی در بیماران آلوده به HIV-1 می‌باشد (۱۷). علاوه بر آن که، تنوع ژنتیکی و پلی‌مورفیسم در این انتقال دهنده، یک فاکتور فارماکولوژیک محسوب می‌گردد، این فاکتور باید توأم با آنزیم‌های متابولیزه کننده‌ی داروها مورد توجه قرار گیرد؛ اطلاع پلی‌مورفیسم انتقال دهنده‌ها، از جمله P- گلیکوپروتئین، برای فهم تفاوت بین افراد در پاسخ به داروها راه‌گشا است (۹).

بحث

P- گلیکوپروتئین یک پروتئین تراغشایی عضو خانواده‌ی انتقال دهنده‌های ABC است که در بسیاری از بافت‌های بدن نظیر دستگاه گوارش، کبد، کلیه و تخمدان بیان می‌گردد. بیان این انتقال دهنده در سدهای بدن، از جمله سد خونی- مغزی، سد خونی- بیضوی و جفت، نشان دهنده‌ی نقش حفاظتی آن در خارج ساختن زنوبیوتیک‌ها از سلول و جلوگیری از مسمومیت آن‌ها می‌باشد. این انتقال دهنده، علاوه بر انتقال طیف وسیعی از داروها و ترکیبات شیمیایی، در فرایندهای سلولی از قبیل التهاب، تمایز سلول‌های ایمنی، سمیت‌زدایی، ترشح هورمون‌ها، تعیین مسیر تمایز سلول‌های بنیادی و جا به جایی چربی‌ها نقش دارد.

علاوه بر اهمیت فیزیولوژیک P- گلیکوپروتئین، اهمیت بالینی آن، به ویژه نقش آن در ایجاد مقاومت دارویی در برخی لوسمی‌ها، سرطان سینه و سایر موارد، منجر به گسترش مطالعات صورت گرفته بر روی ژن MDR1 شده است. در برخی سرطان‌ها، نتایج ضد و نقیضی از دخالت این انتقال دهنده در ایجاد مقاومت دارویی وجود دارد که بروز آن ممکن است به علت تفاوت در تکنیک‌های به کار رفته، شرایط و ویژگی‌های متفاوت مؤثر بر آزمایش، نوع نمونه‌ی مورد بررسی و تعداد کم نمونه‌ها باشد. با این حال، همان‌طور که اشاره شد، به علت تأثیر پلی‌مورفیسم‌های این ژن بر پایداری mRNA، سطح بیان و عملکرد P- گلیکوپروتئین، ارزیابی هم‌زمان این انتقال دهنده و پلی‌مورفیسم‌های آن در تفسیر بهتر نتایج حاصل از تحقیقات مؤثر می‌باشد. در مواردی که نقش P- گلیکو پروتئین در مقاومت دارویی تأیید شده، شیوه‌های گوناگونی برای مقابله با عملکرد آن در بافت‌های مورد درمان به کار رفته است. از جمله‌ی این شیوه‌ها می‌توان به استفاده از مهار کننده‌ها، آنتی‌بادی‌های علیه P- گلیکوپروتئین و RNAهای مداخله‌گر اشاره کرد. از طرفی، به تازگی برای کاهش اثر داروها بر سلول‌های غیرهدف، تلاش برای افزایش عملکرد این پروتئین در سلول‌های یاد شده در جریان است. هرچند موفقیت‌ها در توقف یا کاهش اثر P- گلیکوپروتئین چشمگیر بوده و بررسی امکان استفاده و کارایی این انتقال دهنده در برخی ژن درمانی‌ها در حال انجام است، برای رسیدن به نتیجه‌ی مطلوب نهایی، همچنان نیاز به تحقیقات بیشتر و گسترده‌تری بر روی این انتقال دهنده و ژن آن وجود دارد.

References

1. Huls M, Russel FG, Masereeuw R. The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration. J Pharmacol Exp Ther 2009; 328(1): 3-9.
2. Sauna ZE, Kim IW, Ambudkar SV. Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1). J Bioenerg Biomembr 2007; 39(5-6): 481-7.
3. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE,

Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. Oncogene 2003; 22(47): 7468-85.
4. Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. Cell Mol Life Sci 2004; 61(6): 682-99.
5. Rosenberg MF, Callaghan R, Ford RC, Higgins CF. Structure of the multidrug resistance P-glycoprotein to 2.5 nm resolution determined by electron microscopy and image analysis. J Biol Chem 1997; 272(16): 10685-94.
6. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. J Histochem Cytochem 1990; 38(9): 1277-87.
7. Mruk DD, Su L, Cheng CY. Emerging role for drug transporters at the blood-testis barrier. Trends Pharmacol Sci 2011; 32(2): 99-106.
8. Al-Shawi MK, Omote H. The remarkable transport mechanism of P-glycoprotein: a multidrug transporter. J Bioenerg Biomembr 2005; 37(6): 489-96.
9. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. Drug Discov Today 2001; 6(16): 835-9.
10. Entezar-e-Ghaem M, Rahgozar S, Moafi AR. The methods to overcome ATP-binding cassette transporters-mediated multidrug resistance. J Isfahan Med Sch 2013; 30(213): 1919-34. [In Persian].
11. Lage H. Reversal of MDR1/P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by RNA interference. International Congress Series 2005; 1277: 144-53.
12. Loo TW, Bartlett MC, Clarke DM. Suppressor mutations in the transmembrane segments of P-glycoprotein promote maturation of processing mutants and disrupt a subset of drug-binding sites. J Biol Chem 2007; 282(44): 32043-52.
13. Wu CP, Calcagno AM, Ambudkar SV. Reversal of ABC drug transporter-mediated multidrug resistance in cancer cells: evaluation of current strategies. Curr Mol Pharmacol 2008; 1(2): 93-105.
14. Su L, Mruk DD, Cheng CY. Drug transporters, the blood-testis barrier, and spermatogenesis. J Endocrinol 2011; 208(3): 207-23.
15. Hu YF, Qiu W, Liu ZQ, Zhu LJ, Liu ZQ, Tu JH, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 on cyclosporine pharmacokinetics after renal transplantation. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33(11): 1093-8.
16. Couture L, Nash JA, Turgeon J. The ATP-binding cassette transporters and their implication in drug disposition: a special look at the heart. Pharmacol Rev 2006; 58(2): 244-58.
17. Calado RT, Falcao RP, Garcia AB, Gabellini SM, Zago MA, Franco RF. Influence of functional MDR1 gene polymorphisms on P-glycoprotein activity in CD34+ hematopoietic stem cells. Haematologica 2002; 87(6): 564-8.
18. Barnard JB, Richardson S, Sheldon S, Fildes J, Pravica V, Hutchinson IV, et al. The MDR1/ABCB1 gene, a high-impact risk factor for cardiac transplant rejection. Transplantation 2006; 82(12): 1677-82.
19. Mealey KL. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. J Vet Pharmacol Ther 2004; 27(5): 257-64.
20. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. Br J Pharmacol 2012; 165(2): 289-312.
21. Linardi RL, Natalini CC. Multi-drug resistance (MDR1(gene and P-glycoprotein influence on pharmacokinetic and pharmacodymanic of therapeutic drugs. Cienc Rural 2006; 36(1): 336-41.
22. Wind NS, Holen I. Multidrug resistance in breast cancer: from in vitro models to clinical studies. Int J Breast Cancer 2011; 2011: 967419.
23. Levin GM, Ellingrod VL. P-Glycoprotein: Why this drug transporter may be clinically important. Current Psychiatry 2012; 11(3): 38-40.
24. Farnood A, Naderi N, Moghaddam SJ, Noorinayer B, Firouzi F, Aghazadeh R, et al. The frequency of C3435T MDR1 gene polymorphism in Iranian patients with ulcerative colitis. Int J Colorectal Dis 2007; 22(9): 999-1003.
25. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54(10): 1295-310.
26. Drach D, Zhao S, Drach J, Mahadevia R, Gattringer C, Huber H, et al. Subpopulations of normal peripheral blood and bone marrow cells express a functional multidrug resistant phenotype. Blood 1992; 80(11): 2729-34.
27. Fenart L, Buee-Scherrer V, Descamps L, Duhem C, Poullain MG, Cecchelli R, et al. Inhibition of P-glycoprotein: rapid assessment of its implication in blood-brain barrier integrity and drug transport to the brain by an in vitro model of the blood-brain barrier. Pharm Res 1998; 15(7): 993-1000.
28. Kolwankar D, Glover DD, Ware JA, Tracy TS. Expression and function of ABCB1 and

ABCG2 in human placental tissue. Drug Metab Dispos 2005; 33(4): 524-9.
29. Kyle-Cezar F, Echevarria-Lima J, Rumjanek VM. Independent regulation of ABCB1 and ABCC activities in thymocytes and bone marrow mononuclear cells during aging. Scand J Immunol 2007; 66(2-3): 238-48.
30. Frank MH, Denton MD, Alexander SI, Khoury SJ, Sayegh MH, Briscoe DM. Specific MDR1 P-glycoprotein blockade inhibits human alloimmune T cell activation in vitro. J Immunol 2001; 166(4): 2451-9.
31. Klimecki WT, Futscher BW, Grogan TM, Dalton WS. P-glycoprotein expression and function in circulating blood cells from normal volunteers. Blood 1994; 83(9): 2451-58.
32. Izawa A, Schatton T, Frank NY, Ueno T, Yamaura K, Pendse SS, et al. A novel in vivo regulatory role of P-glycoprotein in alloimmunity. Biochem Biophys Res Commun 2010; 394(3): 646-52.
33. Machado CG, Calado RT, Garcia AB, Falcao RP. Age-related changes of the multidrug resistance P-glycoprotein function in normal human peripheral blood T lymphocytes. Braz J Med Biol Res 2003; 36(12): 1653-7.
34. Abedi M, Rahgozar S. Importance of P-glycoprotein in neuroinflammation. Proceedings of the 1st International and 5th Annual Congress of Neurogenetic Diseases from Bed to Bench; 2011 23-25 Nov; Tehran, Iran.
35. Takahashi S, Aiba K, Ito Y, Hatake K, Nakane M, Kobayashi T, et al. Pilot study of MDR1 gene transfer into hematopoietic stem cells and chemoprotection in metastatic breast cancer patients. Cancer Sci 2007; 98(10): 1609-16.
36. Ernest S, Bello-Reuss E. Secretion of platelet-activating factor is mediated by MDR1 P-glycoprotein in cultured human mesangial cells. J Am Soc Nephrol 1999; 10(11): 2306-13.
37. Grude P, Conti F, Mennecier D, Louvel A, Houssin D, Weill B, et al. MDR1 gene expression in hepatocellular carcinoma and the peritumoral liver of patients with and without cirrhosis. Cancer Lett 2002; 186(1): 107-13.
38. Annaert PP, Turncliff RZ, Booth CL, Thakker DR, Brouwer KL. P-glycoprotein-mediated in vitro biliary excretion in sandwich-cultured rat hepatocytes. Drug Metab Dispos 2001; 29(10): 1277-83.
39. Melaine N, Lienard MO, Dorval I, Le GC, Lejeune H, Jegou B. Multidrug resistance genes and p-glycoprotein in the testis of the rat, mouse, Guinea pig, and human. Biol Reprod 2002; 67(6): 1699-707.
40. Su L, Mruk DD, Lui WY, Lee WM, Cheng CY. P-glycoprotein regulates blood-testis barrier dynamics via its effects on the occludin/zonula occludens 1 (ZO-1) protein complex mediated by focal adhesion kinase (FAK). Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(49): 19623-8.
41. Marques DS, Sandrini JZ, Boyle RT, Marins LF, Trindade GS. Relationships between multidrug resistance (MDR) and stem cell markers in human chronic myeloid leukemia cell lines. Leuk Res 2010; 34(6): 757-62.
42. Leonard GD, Fojo T, Bates SE. The role of ABC transporters in clinical practice. Oncologist 2003; 8(5): 411-24.
43. Abedi M, Rahgozar S. Drug resistance mechanisms in acute lymphoblastic leukemia. Proceeding of the 6th National Congress of Iranian Pediatric Hematology & Oncology Society; 2012 Feb 8-10; Ahvaz, Iran.
44. Takakuwa O, Oguri T, Ozasa H, Uemura T, Kasai D, Miyazaki M, et al. Over-expression of MDR1 in amrubicinol-resistant lung cancer cells. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 68(3): 669-76.
45. Schondorf T, Scharl A, Kurbacher CM, Bien O, Becker M, Neumann R, et al. Amplification of the mdr1-gene is uncommon in recurrent ovarian carcinomas. Cancer Lett 1999; 146(2): 195-9.
46. Pakbaz S, Torabi-Nezhad S, Mojtahed Jaberi F, Saalabian MJ, Rezazadeh S. Clinical significance of P-Glycoprotein immunohistochemistry and histomorphologic factors in patients with osteosarcoma. IRCMJ 2009; 11(3): 277-85.
47. Campos L, Guyotat D, Archimbaud E, Calmard-Oriol P, Tsuruo T, Troncy J, et al. Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis. Blood 1992; 79(2): 473-6.
48. Balatzenko G, Vundinti BR, Margarita G. Correlation between the type of bcr-abl transcripts and blood cell counts in chronic myeloid leukemia - a possible influence of mdr1 gene expression. Hematol Rep 2011; 3(1): e3.
49. Svirnovski AI, Shman TV, Serhiyenka TF, Savitski VP, Smolnikova VV, Fedasenka UU. ABCB1 and ABCG2 proteins, their functional activity and gene expression in concert with drug sensitivity of leukemia cells. Hematology 2009; 14(4): 204-12.
50. Abedi M, Rahgozar S, Moshtaghian J, Ghaedi K, Moafi A, Entezare Ghaem M, et al. MDR1 gene expression in acute lymphoblastic leukemia; Implications in pharmacokinetics and relapse. Res Pharm Sci 2012; 7(5): S690.
51. Sakata S, Fujiwara M, Ohtsuka K, Kamma H, Nagane M, Sakamoto A, et al. ATP-binding

cassette transporters in primary central nervous system lymphoma: decreased expression of MDR1 P-glycoprotein and breast cancer resistance protein in tumor capillary endothelial cells. Oncol Rep 2011; 25(2): 333-9.

52. Abedi M, Rahgozar S. Role of p-glycoprotein in epilepsy drug resistance and its regulatory mechanisms. Proceedings of the 1st International and 5th Annual Congress of Neurogenetic Diseases from Bed to Bench; 2011 23-25 Nov; Tehran, Iran.

53. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. Brain 2002; 125(Pt 1): 22-31.

54. Marchi N, Hallene KL, Kight KM, Cucullo L, Moddel G, Bingaman W, et al. Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. BMC Med 2004; 2: 37.

55. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, Girardi E, Vazquez S, D'Giano C. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. Epilepsia 2007; 48(Suppl 5): 140-9.

56. Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadee W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability. Pharmacogenet Genomics 2005; 15(10): 693-704.

57. Hemauer SJ, Nanovskaya TN, Abdel-Rahman SZ, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Modulation of human placental P-glycoprotein expression and activity by MDR1 gene polymorphisms. Biochem Pharmacol 2010; 79(6): 921-5.

58. Crouthamel MH, Wu D, Yang Z, Ho RJ. A novel MDR1 GT1292-3TG (Cys431Leu) genetic variation and its effect on P-glycoprotein biologic functions. AAPS J 2010; 12(4): 548-55.

59. Mendes J, Martinho A, Simoes O, Mota A, Breitenfeld L, Pais L. Genetic polymorphisms in CYP3A5 and MDR1 genes and their correlations with plasma levels of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. Transplant Proc 2009; 41(3): 840-2.

60. Yu X, Xie H, Wei B, Zhang M, Wang W, Wu J, et al. Association of MDR1 gene SNPs and haplotypes with the tacrolimus dose requirements in Han Chinese liver transplant recipients. PLoS One 2011; 6(11): e25933.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 22.01.2013
Vol. 31, No. 228, 2nd Week, May 2013
Accepted: 04.04.2013

P-Glycoprotein 170; Its Clinical Importance and Pathophysiological Role in Cancer

Marjan Abedi MSc[1], Soheila Rahgozar PhD[2]

Review Article

Abstract

Background: P-glycoprotein 170 is encoded by MDR1 gene and belongs to the ATP-binding cassette transporters (ABC) superfamily. This protein has important roles in cell physiology and its function in cancerous cells may contribute to failure treatment. The molecular structure of P-glycoprotein and its corresponding gene is introduced in this research. Moreover, the pathophysiological role of this protein and its effects on pharmacokinetics are discussed.

Methods: EBSCO, Elsevier, PubMed and OVID databases were reviewed to introduce the most recent studies regarding p-glycoprotein, MDR1 and their clinical importance in health and disease. Authors' novel findings regarding MDR1 and leukemia were also discussed.

Findings: P-glycoprotein is naturally expressed in many tissues such as liver, intestine and brain. This protein is involved in many cellular processes such as inflammation, immune cell differentiation, detoxification and hormone secretion. Reduction of the treatment efficiency and the consecutive relapse due to drug resistance are the most important consequences of this protein function, and addressed as the most challenging obstacles in cancer treatment.

Conclusion: P-glycoprotein is an important transporter with a protecting function in normal cell life. On the other hand, it may provide drug resistance in some cancerous cells. Comprehensive studies about MDR1 and P-glycoprotein 170 may provide novel approaches to new diagnostics and therapeutics.

Keywords: P-glycoprotein, MDR1, Drug resistance, Clinical importance

Citation: Abedi M, Rahgozar S. **P-Glycoprotein 170; Its Clinical Importance and Pathophysiological Role in Cancer.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(228): 274-93

1- Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Soheila Rahgozar PhD, Email: rahgozar@sci.ui.ac.ir