

## بررسی عوامل ایجاد مقاومت دارویی در سرطان

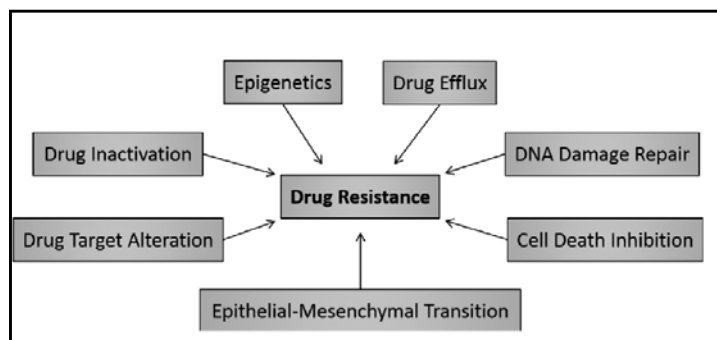
### غیر فعال سازی دارو

فعال سازی دارو در داخل بدن شامل مکانیسم های پیچیده ایی است که در آن دارو با پروتیین های گوناگون سروکار دارد. این برهم کنش ها با دیگر مولکول ها یا پروتیین ها می تواند آن ها را تغییر دهد، یا تا حدی تجزیه شود و یا کمپلکس دارو با پروتیین یا مولکول های دیگر تشکیل شود، که سرانجام منجر به فعال شدن آنها می شود. یک نمونه در درمان لوسمی میلوئیدی حاد با سیتارابین (AraC) دیده شده است که یک داروی نوکلئوزیدی است که پس از فسفوریلاسیون های متعدد که آن را تبدیل به AraC تری فسفات می کند، فعال می شود [۱ و ۲]. تنظیم پایین و یا جهش در این مسیر می تواند باعث کاهش در فعال سازی AraC تولیدی شود و این می تواند به مقاومت در برابر داروی AraC منجر شود. یک نمونه مهم دیگر از فعال سازی و غیرفعال سازی دارو شامل سیستم سیتوکروم (CYP) P450، بالا خانواده گلوکوتایون - اس - ترانسفراز (GST) و بالا خانواده یوریدین گلوکونوروزیل ترانسفراز (UGT) است [۳].

سیستم CYP، رویهمرفته به دو دسته تقسیم شده است. کلاس I در برگیرنده ی CYP1A1، CYP1A2، CYP2E1 و CYP3A4 است که به خوبی حفظ شده و پلی مورفیسم عملکردی مهمی نداشته و در سوخت و ساز دارو و مواد سرطان زا فعال هستند. کلاس II از CYP2B6، CYP2C9 و CYP2C19 ساخته شده است که بسیار پلی مورفیک بوده و در سوخت و ساز دارو فعالند اما در سوخت و ساز مواد سرطان زا فعال نیستند [۴]. توالی های ژن کلاس II متغیرتر از کلاس I هستند، بنابراین CYP برای متابولیسم دارو بسیار مناسبند و می تواند نقش مهمی در گسترش مقاومت دارویی در سرطان داشته باشند. بسیاری

سرطان ها توانایی توسعه ی مقاومت به درمان های سنتی را دارند و افزایش شیوع این سرطان های مقاوم در برابر دارو، مستلزم تحقیق و توسعه درمان است. مکانیزم هایی که منجر به ارتقا و یا فعال کردن مقاومت دارویی می شود شامل: غیر فعال کردن دارو، تغییر هدف دارویی، برداشت دارو، ترمیم DNA آسیب دیده، مهار مرگ سلولی، انتقال اپیتلیال - مزانشیمی، و عدم تجانس سلول های تومور می باشد. همچنین اپی ژنتیک نقش مهمی در مقاومت دارویی دارد. مقاومت دارویی یک پدیده شناخته شده است. این مفهوم برای اولین بار زمانی بکار رفت که با کتری ها به برخی آنتی بیوتیک ها مقاوم شدند، اما پس از آن مکانیزم های مشابهی در بیماری های دیگر همانند سرطان ها کشف شد. برخی از روش های مقاومت دارویی مختص بیماری های خاصی هستند، در حالی که دیگر روش های مقاومت دارویی مانند، پدیده ی جریان دارویی که در میکروب ها و سرطان های انسانی مقاوم در برابر دارو گزارش شده اند، به گونه ی تکاملی حفظ شدند. اگر چه بسیاری از انواع سرطان ها در آغاز به شیعی درمانی حساس هستند، در درازنای زمان می توانند مقاومت در برابر دارو را با روش های مختلف گسترش دهند، مانند جهش ژنتیکی و تغییرات متابولیکی که باعث مهار دارو و تخریب آن را می شوند.

در این بررسی، در مورد چگونگی مقاومت دارویی در سرطان از راه غیرفعال کردن دارو، تغییر هدف دارو، جریان دارویی، ترمیم DNA، مهار مرگ سلولی، و انتقال اپیتلیال - مزانشیمی (EMT)، در پاسخ به درمان های رایج صحبت شده است (شکل ۱). همچنین چگونگی درگیری ناهمگنی ذاتی سلولی در تومورهای سرطانی در توسعه مقاومت دارویی بررسی شده است.



شکل ۱. دسته بندی مکانیسم های که می توانند مقاومت دارویی مستقیم یا غیر مستقیم را در سلول های سرطانی انسان فعال یا ترویج کنند.

از داروهای ضد سرطان با این روش متابولیزه می شود. ممکن است که جهش یا تغییر در CYP قابلیت های متابولیک این پروتیین ها مانند افزایش تجزیه دارو و ترشح آنها توسط کلیه را افزایش دهد. در این باره دارو سطح مناسبی در بیمار نخواهد داشت. و در نتیجه سرطان، مقاوم به دارو در نظر گرفته می شود [۵].

## تغییر اهداف دارویی

اثربخشی دارو بر روی هدف مولکولی است و تغییرات این هدف، مانند جهش و یا تغییرات سطوح بیان، اثر بخشی دارو را تحت تاثیر قرار می دهد. در سرطان، تغییرات مولکول هدف سرانجام می تواند به مقاومت دارویی بیانجامد. برای نمونه، داروهای خاص ضد سرطان که توپوایزومراز II را هدف قرار می دهند، (آنزیمی است که مانع از تبدیل شدن DNA به super یا under coiled می شود) میان DNA و توپوایزومراز II معمولاً گذرا است، اما این داروها در آنها ایجاد ثبات می کنند، که منجر به آسیب DNA، مهار سنتز DNA و توقف فرآیندهای میتوزی می شوند. سلول های سرطانی می توانند در این شرایط از طرق مختلف مقاومت را فراهم آورند [۶ و ۷ و ۸].

## جریان دارو

یکی از مکانیسم بررسی شده ی مقاومت دارویی سرطان موضوع کاهش تجمع دارو با افزایش جریان (برداشت) آن است. اعضای گروه ATP-binding(ABC) که پروتیین های خانواده ترانسپورتر در این جریان بوده، مهم هستند. تنظیم کننده ها در غشاء پلاسمایی سلول های سالم به خوبی بررسی شده اند. ترانسپورترهای ABC پروتیین های غشاگذر هستند که نه تنها در سلول های انسانی بلکه در تمام شاخه ها وجود دارند. اما در تمام شاخه های موجود، عملکرد حمل و نقل گونه های گوناگونی از مواد از غشا سلولی را دارند، هر چند ساختار ترانسپورتر از پروتیین به پروتیین متفاوت است [۹].

با نگاهی به ساختاری که دارند مکانیزمشان نقش مهمی در جلوگیری از تجمع زیاد سموم در داخل سلول بازی می کنند همچنین نقش بزرگی در حفظ سد خونی مغزی دارند [۱۰ و ۱۱]. با توجه به اینکه جریان از راه ترانسپورتر ABC یک فرآیند فیزیولوژیک طبیعی است، یک مکانیزم مقاومت دارویی در سلول های سرطانی شناخته شده است. سه ترانسپورتر،

پروتیین ۱ مقاوم چند دارویی (MDR1)، پروتیین ۱ وابسته با مقاوم چند دارویی (MRP1) و پروتیین مقاوم در برابر سرطان پستان (BCRP) در بسیاری از سرطان مقاوم در برابر دارو دخالت دارند. رویهمرفته رونوشت این پروتیین ها می تواند به حساس کردن سلول های سرطانی به درمان های دارویی کمک کند [۱۲ و ۱۳ و ۱۴].

## ترمیم آسیب DNA

ترمیم DNA آسیب دیده نقش روشنی در مقاومت در برابر داروی ضد سرطان است. در پاسخ به داروهای شیمی درمانی که به طور مستقیم یا غیر مستقیم به DNA آسیب وارد کرده اند، مکانیسم های پاسخ به آسیب (DDR) DNA می تواند آسیب های ناشی از داروها را به عقب برگرداند (ترمیم کنند). برای نمونه داروهای شیمی درمانی حاوی پلاتین مانند سیس پلاتین باعث crosslinks مضر در DNA می شود که می تواند به آپوآپتوز بیانجامد. با این حال، مقاومت به داروهای مبتنی بر پلاتین به دلیل ترمیم برش نوکلئوتید و نوترکیبی همولوگ اغلب پیش می آید، مکانیسم های اولیه ترمیم DNA در برگرداندن آسیب با پلاتین دخیل هستند [۱۵ و ۱۶ و ۱۷].

مهار مسیرهای تعمیر که در ارتباط با آسیب شیمی درمانی بر روی DNA استفاده شده است، می توانند سلول های سرطانی را حساس کرده و در نتیجه کارآمدی درمان را افزایش دهد. هدف قرار دادن پتانسیل درمانی مکانیسم DDR با توجه به وابستگی شایع سرطان بر یک مکانیسم جبرانی تعمیر هیجان انگیز است. اختلال یا نقص در ژن های مخصوص DDR و مکانیزم هایی از راه جهش یا خاموشی اپی-ژنتیکی در بسیاری از سرطان شایع هستند با این حال، دیگر مکانیسم های DDR می توانند تنظیم شده و مسیرهای ناکارآمد را جبران کنند [۱۸ و ۱۹ و ۲۰]. اگرچه افزایش فعالیت ترمیم DNA می تواند به افزایش مقاومت منجر شود، این غرامت نیز دو فرصت برای شیمی درمانی فراهم می کند اول، با هدف قرار دادن مسیر DDR بیش از حد فعال با داروهای شیمی درمانی می تواند باعث شود که سرطان ها به ویژه نسبت به داروهای DNA آسیب دیده، آسیب پذیر شود. روش دیگر، آگاهی از DDR ناکارآمد می تواند اجازه دهد نسخه مناسب از یک DNA آسیب دیده باعث بروز مقاومت شود. در هر دو استراتژی شیمی درمانی، برای شناسایی مکانیسم های DDR بیش از حد فعال و کم فعال ضروری است.

## مهار مرگ سلولی

مرگ سلولی توسط آپوپتوز و اتوفاژی، دو رویداد مهم تنظیم کننده هستند. اگر چه این فرآیند متضاد یکدیگر هستند، اما هر دوی آنها به مرگ سلول کمک می کنند. آپوپتوز دو مسیر ایجاد می کند: یک مسیر ذاتی به واسطه میتوکندری که شامل پروتیین های خانواده B-cell lymphoma 2 سلول (BCL-2)، کاسپاز ۹ و AKT و مسیر خارجی که شامل گیرنده مرگ در سطح سلول می باشد، است. مسیر درونی و بیرونی از راه فعال سازی پایین دست کاسپاز ۳ است که در نهایت باعث آپوپتوز خواهند شد. با این حال، تبادل اطلاعات اضافی بین مسیر وجود دارد.

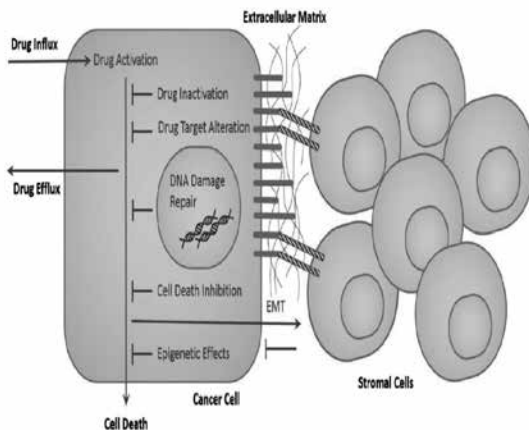
در انواع مختلفی از سرطان ها، پروتیین ها خانواده Bcl-2، AKT، و سایر پروتیین های antiapoptotic بسیار بیان شده و رونویسی پایین دست تعدیل کننده مانند NF- $\kappa$ B و STAT بسیار فعال هستند و این اهداف خوبی برای توسعه دارو است [۲۱ و ۲۲]. در واقع بسیاری از مهارکننده های جدید مانند مهارکننده های خانواده Bcl-2 در القای آپوپتوز در سلول های سرطانی موثرند، اما استفاده طولانی مدت می تواند مقاومت به دارو را ایجاد کند [۲۳].

## انتقال اپیتلیال-مزانشیمی و متاستاز

انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) یک مکانیزمی است که تومورهای جامد به متاستاتیک تبدیل می شود. متاستاز خود یک پدیده پیچیده است که شامل تغییرات در سلول های سرطانی و سلول های استرومال است که محیط آن را تشکیل می دهند. همچنین شامل رگ زایی است که از تشکیل عروق خونی جدید در اطراف تومورهای متاستاتیک است. در طول EMT، سلول های درون یک تومور، بیان گیرنده چسبندگی سلول کاهش می یابد از جمله اینتگرین و کدهرین که در اتصال سلول ها کمک می کنند و بیان گیرنده چسبندگی سلول که موجب تحرک سلول می شوند افزایش می یابد. تحرک سلول ها به سیتوکین ها و کموکاین ها نیز بستگی دارد که ممکن است توسط سلول ها در ریز محیط تومورها و یا توسط تومورهای آنها منتشر شده است. علاوه بر این، بیان بالاتر متالوپروتیاز در سطح تومور برای روشن کردن جاده برای سلول ها به سمت خارج، ترویج متاستاز کمک می کند [۲۴ و ۲۵].

اشاره ی گزارش های تازه به سوی دخالت سلول های اجدادی سرطان است که گاهی به نام سلول های بنیادی سرطانی یاد شده و روشنگر شکل گیری سلول های سرطانی متاستاتیک بوده و چرایی بازگشت سرطان پس از درمان به ظاهر موفق و بهبودی در سایت های دور است [۲۶ و ۲۷ و ۲۸ و ۲۹ و ۳۰]. مرگ این سلول های اجدادی سرطان از راه درمان دارویی اپی ژنتیک ممکن است یک راه برای جلوگیری از متاستاز سایت دور باشد. در طول EMT عوامل متعددی در توسعه مقاومت در برابر دارو نقش قابل توجهی بازی می کنند؛ اما به درجه متاستاتیک تومور، که به عنوان سطح تمایز و درجه EMT تعریف شده اند وابسته است. به عنوان مثال، در ERBB2 (HER2) سرطان پستان، تومورهایی که بیان بالای اینتگرین  $\beta$ 1 دارند مقاومت به آنتی بادی های مهار کننده مانند trastuzumab را توسعه می دهند [۳۱]. در این یافته با استفاده از مطالعات قبلی دریافتند که اتصال اینتگرین های  $\beta$ 1، سلول های سرطان خون را از مرگ سلولی ناشی از داروها محافظت می کند [۳۲].

مقاومت دارویی در سلول های سرطانی ممکن است در طول فرآیندهای سیگنالینگ تمایز، که برای EMT ضروری است توسعه یابد. به عنوان مثال، افزایش بیان اینتگرین  $\alpha$ v $\beta$ 1 در سرطان مثبت روده بزرگ تغییر بیان فاکتور رشد (TGF $\beta$ )  $\beta$  را تنظیم می کند که برای EMT مورد نیاز است و بیشتر به عنوان یک سیگنال بقا برای سلول های سرطانی در برابر داروها عمل می کند [۳۳]. اینتگرین  $\alpha$ v $\beta$ 1 با مولکول های چسبندگی سلول استرومال برای انتقال چنین سیگنال هایی تعامل می کند [۳۳].



شکل ۲. تصویری از مکانیسم اولیه که سلول های سرطانی را در برابر دارو مقاوم می کنند.

## عدم تجانس سلول سرطان

مطالعات اخیر نشان می دهد که بخشی از سلول های درون این جمعیت ناهمگن دارای خواص سلول های بنیادی و معمولا مقاوم در برابر دارو است. علاوه بر این، بخش کوچکی از سلول های سرطان در بزرگسالان نیز دارای قابلیت مقاومت در برابر دارو است. درمان سرطان، با این تعریف، تنها سلول های سرطانی حساس به دارو را می کشد. در نتیجه سلول های سرطانی مقاوم به دارو زنده می مانند و در طول زمان به آسیب شناسی کمک می کنند. برخی از این سلول های سرطانی مقاوم ممکن است در جریان خون باشند و می توانند تومور در اندامهای دور تشکیل دهند. با این حال هتروژنیستی هم در سلول های گردش خون و هم در تومورهای جامد مشاهده می شود.

### نقش اپی ژنتیک در مقاومت دارویی سرطان

یک گروه مهم از مکانیسم هایی که باعث مقاومت به درمان سرطان می شود، دو نوع اصلی از تغییرات اپی-ژنتیک متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی از راه متیلاسیون و استیلاسیون است. متیلاسیون DNA شامل گروه متیل پیوسته به دی نوکلئوتید GC در بخش های شناخته شده جزایر CPG است. در درجه اول در بالادست مناطق پروموتورژن یافت می شود. با این حال، متیلاسیون می تواند در جایگاه های دیگر در سراسر ژنوم رخ دهد. در مقابل، تغییرات هیستون، کانفورماسیون کروماتین را تغییر می دهد. برای نمونه، استیلاسیون هیستون، کروماتین را باز می کند، در حالی که داستیلاسیون آن را می بندد. در نهایت این مکانیسم ها بیان ژن را در سراسر کروموزوم تنظیم می کند و در سرطان، این مقررات عادی شکسته شده است. به عنوان مثال ژن های سرگوبگر تومور اغلب با هایپرمتیلاسیون خاموش شده و انکوژن ها از راه هایپرمتیله شدن بیان بیش از حد دارند. با این حال، مکانیزم های اپی-ژنتیک معمولا برگشت پذیر هستند، تغییرات اپی-ژنتیک، مانند متیلاسیون و استیلاسیون، ممکن است نقشی در توسعه مقاومت در برابر دارو را بازی کند. یک مطالعه پیشنهاد کرد که هایپرمتیلاسیون پروموتور MDR1 است با مهار رونویسی و تغییرات ساختاری کروماتین در ارتباط است [34].

به طور کلی، متیلاسیون در پروموتور کنترل رونویسی MDR1، مقاومت در برابر دارو را افزایش می دهد، و باعث کاهش تجمع دارو می شود، و آن یک هدف بسیار عالی برای درمان اپی-ژنتیک است.

## نتیجه گیری

مقاومت دارویی سرطان یک پدیده پیچیده است، که با غیر فعال کردن دارو، تغییر هدف دارویی، جریان دارو، ترمیم DNA، مهار مرگ سلولی، EMT، عدم تجانس سلول ذاتی، اثرات اپی-ژنتیک، و یا هر ترکیبی از این مکانیسم تاثیر پذیرفته است. الگوی فعلی بیان می کند که درمان ترکیبی باید بهترین گزینه درمان شود چرا که برای جلوگیری از توسعه مقاومت دارویی و موثرتر از یک دارو می شود [28 و 29 و 30 و 35 و 36]. بنابراین، چنین رژیم های درمانی باید در نظر گرفته شود و برای مقابله با شیوع روزافزون مقاومت دارویی در سرطان توسعه یابد. سلول های پیش ساز سرطان اغلب به دارو نیز مقاوم هستند. این سلول های پیش ساز می تواند در بیماران به ظاهر در حال بهبود باقی بماند و آنها قادرند ثابت باشند و یا در طول متاستاز به سایت های دیگر مهاجرت کنند بنابراین، سلول های پیش ساز سرطان می توانند می توانند در محل اصلی تومور و یا در اندام های دور دچار عود شود. گام بعدی در توسعه درمان ضد سرطان باید از بین بردن چنین سلول های پیش ساز سرطان هدف قرار گیرد. این سلول های سرطانی مقاوم در برابر دارو به عود سرطان پس از بهبود ظاهری نیز کمک می کند [37 و 38 و 39]. بنابراین، مهم است که برای درک مکانیسم های زیربنایی مقاومت دارویی سرطان و شناسایی روش های درمانی تلاش کنیم که می تواند سرطان را به درمان های رایج حساس کند. داروهای اپی-ژنتیک ممکن است که قادر به ایجاد حساسیت سلول های سرطانی مقاوم در برابر دارو به سایر داروها شود [28 و 29 و 30 و 35 و 36 و 40].

### منابع:

1. Zahreddine, H.; Borden, K.L. Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Front. Pharmacol.* 28, 4, 2013
2. Sampath, D.; Cortes, J.; Estrov, Z.; Du, M.; Shi, Z.; Andreeff, M.; Gandhi, V.; Plunkett, W. Pharmacodynamics of cytarabine alone and in combination with -7hydroxystaurosporine (UCN-01) in AML blasts in vitro and during a clinical trial. *Blood* 2574-2517, 107, 2006.
3. Michael, M.; Doherty, M.M. Tumoral drug metabolism: Overview and its implications for cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 229-205, 23, 2005.