جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

خون
فصلنامه پژوهشی
دوره 3 شماره 3 پاییز 85 (211- 205)

مقاومت دارویی متقاطع نسبت به داروهای ضد سرطان در رده لوسمی حاد میلوبلاستیک انسانی(K562) بیان کننده گلیکوپروتئین P

دکتر فاطمه نادعلی[1]، دکتر علی‌اکبر پورفتح‌اله[2]، دکتر کامران علی مقدم[3]، دکتر عبدالخالق دیزجی[4]،
دکتر علیرضا زمردی‌پور[5]، دکتر ابراهیم عزیزی[6]، مهین نیکوگفتار[7] ، شهربانو رستمی[8]، اردشیر قوام‌زاده[9]

چکیده

سابقه و هدف

مقاومت دارویی یکی از مشکلات درمانی مهم در درمان بعضی از سرطان‌ها است. این مقاومت دارویی اصطلاحاً مقاومت دارویی چندگانه(Multidrug Resistance (MDR نامیده می‌شود که یک مقاومت دارویی متقاطع نسبت به بسیاری از داروهای شیمی درمانی از جمله وینکا آلکالوئید، آنتراسیکلین، تاکسان‌ها، اپی‌پودوفیلوتوکسین‌ها، می‌باشد. اغلب علت آن کاهش تجمع دارو در سلول با واسطه یک پمپ وابسته به انرژی به نام گلیکوپروتئین P(Pgp) با وزن مولکولی 170 کیلودالتون است.

مواد وروش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع تجربی بود. در این مطالعه از سلول حساس K562 در محیط کشت با استفاده از افزایش غلظت داروی دوکسوروبیسین، سلول مقاوم به دست آمد و بروز Pgp بر روی آن به روش فلوسایتومتری و RT-PCR مورد تایید قرار گرفت. واکنش دارویی متقاطع آن نسبت به داروهای وین‌کریستین، اتوپوزاید و تاکسول به روش MTT مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها

IC_{50}(غلظتی از دارو که باعث مهار رشد 50 درصدی می‌شود) سلول حساس K562 نسبت به اتوپوزاید، دوکسوروبیسین و تاکسول برابر با 100 ng/ml و نسبت به وین‌کریستین برابر با 50 ng/ml به دست آمد. هم‌چنین IC_{50} سلول مقاوم نسبت به این داروها به ترتیب برابر با 500، 500، 450،450 نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. درجه مقاومت نسبت به داروهای دوکسوروبیسین، اتوپوزاید، تاکسول، وین کریستین به ترتیب برابر با 5، 5، 4/5 و 9 به دست آمد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج به دست آمده، سلول مقاوم بیان کننده Pgp دارای فنوتیپ MDR است و نسبت به اغلب داروهای ضد سرطان از جمله وینکا آلکالوئیدها، آنتراسیکلین‌ها، تاکسان‌ها و اپی پودوفیلوتوکسین‌ها مقاومت متقاطع نشان می‌دهد و درمان را با مشکل جدی مواجه می‌سازد که امروزه با ژن درمانی به مقابله با آن برخاسته‌اند.

کلمات کلیدی: گلیکوپروتئین P، MDR(مقاومت دارویی چندگانه)، سلول K562، شیمی درمانی

تاریخ دریافت : 84/10/20
تاریخ پذیرش : 85/ 6/28

1- مؤلف مسؤول: PhD هماتولوژی و بانک خون ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ـ کد پستی 176-81744
2- PhD ایمونولوژی ـ استاد دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
3- فوق تخصص خون و انکولوژی ـ دانشیار مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی
4- PhD بیوشیمی ـ استادیار مرکز ملی تحقیقات مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی
5- PhD ژنتیک ـ استادیار مرکز ملی تحقیقات مهندسی ژنتیک و تکنولوژی زیستی
6- PhD سم شناسی ـ استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
7- کارشناس ارشد هماتولوژی ـ مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
8- کارشناس ارشد هماتولوژی ـ مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی بیمارستان شریعتی
9- فوق تخصص خون و انکولوژی ـ استاد مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

مقاومت دارویی به صورت اولیه و یا اکتسابی یکی از مشکلات جدی و مهم در درمان بعضی از سرطان‌هاست. این مقاومت دارویی اصطلاحاً مقاومت دارویی چندگانه یا Multidrug Resistance(MDR) نام دارد و باعث مقاومت دارویی متقاطع نسبت به داروهای شیمی درمانی از جمله تاکسان‌ها(Taxans)، وینکا آلکالوئیدها (Vinca alkaloid)،آنتراسیکلین‌ها (Anthracyclines) و اپی‌پودوفیلوتوکسین‌ها (Epipodo-phyllotoxines) می‌شود(1-2). MDR اغلب به علت کاهش تجمع دارو در سلول با واسطه یک پمپ وابسته به انرژی است. این پمپ دارویی داخل غشایی بوده و 170 کیلو دالتون وزن مولکولی آن می‌باشد و اصطلاحاً گلیکوپروتئین P نامیده می‌شود(3-5). ژن کدکننده آن در انسان شامل دو ژن نزدیک به هم یعنی MDR1 و MDR2 می‌باشد که روی بازوی بلند کروموزوم شماره 7 قرار داشته و 70٪ با هم شباهت دارند. محصول ژن MDR1 در مقاومت دارویی نقش مهمی دارد(3، 6، 7).

Pgp به طور طبیعی بر روی سلول‌های غدد فوق کلیه، کلیه، روده بزرگ و کوچک، کبد و پانکراس، سلول‌های $CD34^+$ مغز استخوان لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی بیان می‌شود(8-11). بیان بیش از حد Pgp اغلب در سرطان‌های فوق کلیه، کولون، کلیه، سینه، تخمدان، تیروئید و در لوسمی و لنفوم دیده می‌شود. در لوسمی حاد میلوبلاستیک بیان Pgp در هنگام تشخیص 20٪-40٪ گزارش شده است(12).

در گذشته از عواملی مثل وراپامیل(Verapamil)، کینیدین(Quinidine) و سیکلوسپورین A(Cyclosporin A) برای برعکس کردن مقاومت دارویی استفاده شده ولی به دلیل توکسیسیتی و دخالت آن‌ها در فارماکوکینتیک داروهای ضد سرطان، نتایج آن امیدوارکننده نبوده است. در سال‌های اخیر از اسیدنوکلئیک درمانی از جمله آنتی‌سنس(Antisense) برای این منظور استفاده شده و نتایج موفقیت‌آمیزی نیز در *in vitro* داشته است(13-21). روش MTT یک روش مناسب برای بررسی میزان حساسیت سلول‌های مقاوم نسبت به انواع داروهای شیمی درمانی است. در مطالعه حاضر نیز از روش MTT برای بررسی فنوتیپ MDR در سلول K562 مقاوم به دارو نسبت به داروهای مختلف شیمی درمانی استفاده شده است.

مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع تجربی بود.

رده سلولی: سلول حساس K562 در محیط کشت RPMI-1640 با ده درصد FBS کشت داده شد و پس از 120 پاساژ متوالی با فواصل سه روز و غلظت 20 ng/ml داروی دوکسوروبیسین(Doxorubicin) سلول‌های مقاوم به دست آمد که با روش فلوسیتومتری و RT-PCR مورد بررسی و بیان Pgp بر روی آن مورد تایید قرار گرفت.

تعیین زمان دو برابر شدن تعداد سلول‌ها (Doubling time):

تعداد 5×10^4 سلول در هر میلی‌لیتر به 24 چاهک پلیت 24 خانه‌ای در محیط کشت RPMI-1640 با ده درصد FBS کشت داده شد و در حرارت 37 درجه سانتی‌گراد و 5٪ CO_2 انکوبه گردید. هر 24 ساعت شمارش سلولی و زنده بودن سلول‌ها با استفاده از تریپان بلو انجام شد و هر 48 ساعت هم 0/5 میلی‌لیتر از محیط کشت قبلی با محیط کشت تازه تعویض گردید. پس از 6 روز منحنی رشد سلول K562 حساس و زیر گروه مقاوم آن به وسیله کشیدن تعداد سلول در مقابل زمان رسم و زمان دو برابر شدن به دست آمد.

بررسی حساسیت سلول‌ها نسبت به دارو(IC_{50}):

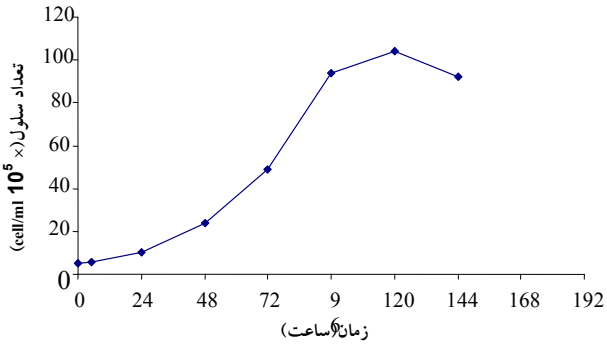
میزان حساسیت سلول حساس K562 و زیر گروه مقاوم آن نسبت به داروهای ضد سرطان توسط آزمایش MTT با استفاده از ماده 3(4 و 5 دی‌متیل 2 و 5 دی فنیل تترازولیوم) مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش 5×10^4 سلول زنده در 200 میکرولیتر محیط کشت RPMI-1640 با غلظت‌های مختلف داروهای ضد سرطان در پلیت 96 خانه مجاور و به مدت 72 ساعت در 37 درجه سانتی‌گراد و 5٪ CO_2 انکوبه شد. پس از انکوباسیون، 10 میکرولیتر از محلول زرد رنگ MTT(5

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

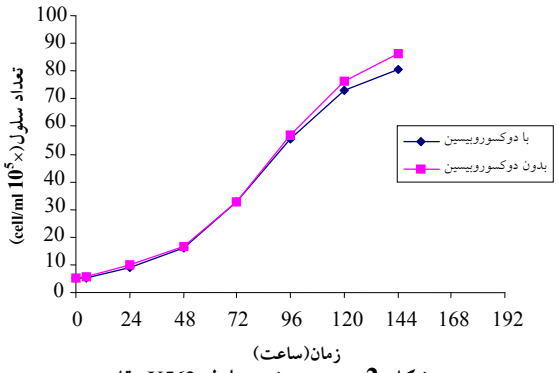
میلی‌گرم در 1 میلی‌لیتر PBS) بـه چاهـک‌هـا اضـافه و بـه مدت 4 سـاعت در همـان شـرایط انکوبـه شـد. بلورهـای فورمازان ایجاد شده به وسـیله افـزودن 100 میکرولیتـر از دی‌متیل سولفوکساید(DMSO) حل گردید و جذب نـوری در طول مـوج 540 نـانومتر در الیزاریـدر قرائـت گردیـد. سپس جذب نوری لوله‌های آزمایش نسبت به لولـه کنتـرل به دست آمد و از رسـم منحنـی درصـد سـلول‌هـای زنـده نسبت به غلظت دارو، غلظتی از دارو که باعث مهـار رشـد 50 درصدی شده بود برابر با IC_{50} در نظـر گرفتـه شـد. از حاصل تقسیم IC_{50} سلول مقاوم نسبت بـه دارو بـه سـلول حساس، مقاومت نسبی سلول مقاوم برای آن دارو محاسـبه شد.

یافته‌ها

زمان دو برابر شدن سلول‌های حساس K562 و سـلول مقاوم هر دو برابر با 24 ساعت به دست آمد(شکل 1 و 2).



شکل 1: منحنی رشد سلول K562 حساس



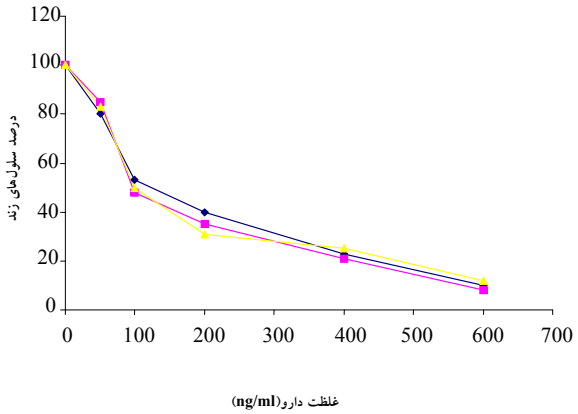
شکل 2: منحنی رشد سلول K562 مقاوم

IC_{50} داروهای تاکسول(Taxol)، اتوپوزایـد(Etoposide) و دوکسوروبیسـین بـر روی سلـول حسـاس K562 بـرابـر با 100ng/ml و بـرای وینـکریستین(Vincristin) برابر با 50ng/ml بـه دسـت آمـد(شکل‌های 6-3).

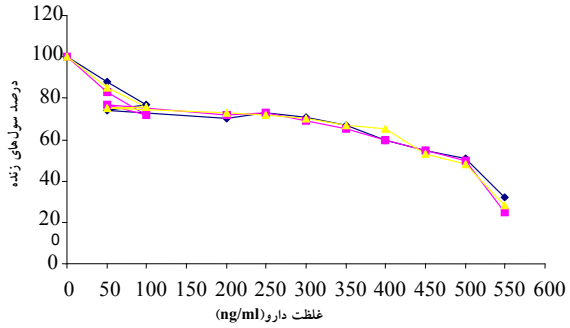
مقاومت نسبی سلول مقاوم از حاصل تقسیم IC_{50} سلول مقاوم به IC_{50} سلول حساس برای هر دارو به دست می‌آید که در جدول 1 نشان داده شده است و آزمایش بـرای هـر دارو سه بار تکرار شده است.

جدول 1: مقاومت دارویی متقاطع نسبت به داروهای ضد سرطان

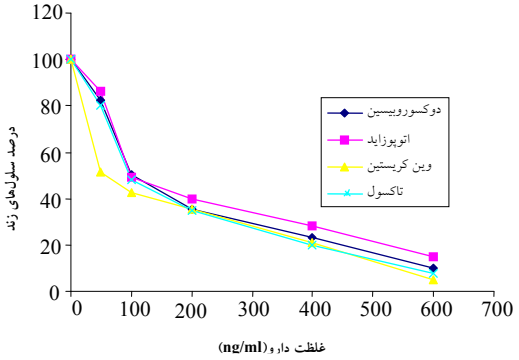
نام دارو	غلظت دارو بر سلول حساس K562 (ng/ml)	غلظت دارو بر سلول مقاوم K562 (ng/ml)	درجه مقاومت
دوکسوروبیسین	100	500	5
اتوپوزاید	100	500	5
وین کریستین	50	450	9
تاکسول	100	450	4/5

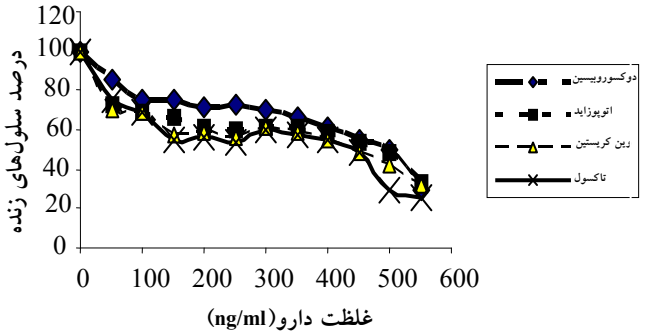


شکل 3: IC_{50} داروی دوکسوروبیسین روی سلول K562 حساس(آزمایش سه بار تکرار شده است و هر دفعه IC_{50} برابر با 100 ng/ml به دست آمد)



شکل 4: IC_{50} داروی دوکسوروبیسین روی سلول K562 مقاوم به دوکسوروبیسین(آزمایش سه بار تکرار شده است و هر بار IC_{50} برابر با 500 ng/ml به دست آمد)





شکل 6: IC_{50} داروهای اتوپوزاید، تاکسول، وین کریستین و دوکسوروبیسین روی سلول K562 مقاوم به دوکسوروبیسین

بحث

اگر چه سرانجام کوتاه مدت و بلند مدت بیماران لوسمیک به وسیله شیمی درمانی در چند دهه اخیر اصلاح شده است، ولی درصدی از بیماران پس از شیمی درمانی ترکیبی و ایجاد بهبودی کامل دچار عود لوسمی و بالاخره مرگ در اثر سیتوپنی و عوارض آن و یا بیماری مقاوم می‌شوند.

در حال حاضر بقای طولانی مدت در لوسمی حاد لنفوبلاستیک اطفال، 75٪ و در بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوبلاستیک برابر با 40٪ است(22-24). درمان بیماران دچار عود لوسمیک اغلب مشکل است چون کلون لوسمیک آن‌ها دارای مقاومت دارویی چندگانه است. به نظر می‌رسد که Pgp/MDR1 علت اصلی مقاومت دارویی سلولی و در نهایت مقاومت دارویی بالینی می‌باشد. در گذشته داروهای وراپامیل، سیکلوسپورین A و کینیدین برای برعکس کردن مقاومت دارویی ناشی از Pgp/MDR1 استفاده شده ولی به دلیل توکسیسیتی و عوارض آن و تداخل در فارماکوکینتیک داروهای ضد سرطان اخیراً از اسیدنوکلئیک درمانی و آنتی‌سنس در *in vitro* استفاده شده و نتایج موفقیت‌آمیزی به همراه داشته است. در مطالعه حاضر پس از ایجاد سلول K562 مقاوم به داروی دوکسوروبیسین نشان داده شد که زمان دو برابر شدن سلول مقاوم همانند سلول حساس K562 است و شرایط کشت آن‌ها نیز یکسان می‌باشد که شبیه به نتایج حاصل از مطالعه هو و همکارانش است(25). هم‌چنین در این مطالعه نشان داده شده که سلول K562 مقاوم به داروی دوکسوروبیسین دارای مقاومت دارویی متقاطع با دیگر داروهای ضد سرطان از جمله (Vp 16) اتوپوزاید، وین‌کریستین و تاکسول می‌باشد و درجه مقاومت آن نسبت به داروهای فوق به ترتیب 5، 9 و 4/5 به دست آمد که در جدول 1 نشان داده شده است. سلول K562 مقاوم نسبت به داروی وین‌کریستین مقاومت بیشتری در مقایسه با داروی دوکسوروبیسین نشان داد که مشابه با نتایج زالکبرگ و همکارانش می‌باشد. آن‌ها نیز در تجربه خود نشان داده‌اند که سلول CEM/A7 که نسبت به داروی دوکسوروبیسین مقاوم شده نسبت به داروی وین‌کریستین نیز مقاومت بیشتری از خود نشان می‌دهد(26).

با توجه به نتایج فوق و این که سلول بیان کننده Pgp باعث اعطای مقاومت دارویی چندگانه به سلول سرطانی می‌شود، پیشنهاد می‌گردد که بیماران در هنگام تشخیص و در طول درمان از این نظر تحت بررسی قرار گرفته، با آزمایش MTT حساسیت سلول‌های آن‌ها نسبت به داروهای ضد سرطان مورد سنجش قرار گیرد و داروهایی که سلول‌های بیمار حساسیت بیشتری نسبت به آن نشان می‌دهند را مصرف نمایند.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به دست آمده، سلول مقاوم بیان کننده Pgp دارای فنوتیپ MDR است و نسبت به اغلب داروهای ضد سرطان از جمله وینکا آلکالوئیدها، آنتراسیکلین‌ها، تاکسان‌ها و اپی پودوفیلوتوکسین‌ها مقاومت متقاطع نشان می‌دهد و درمان را با مشکل جدی مواجه می‌سازد که امروزه با ژن درمانی به مقابله با آن برخاسته‌اند.

تشکر و قدرانی

تحقیق فوق بخشی از طرح تحقیقاتی مشترک بین دانشگاه تربیت مدرس و مرکز تحقیقات هماتولوژی ـ انکولوژی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد که لازم است از همکاری مراکز فوق در تامین منابع مالی و پشتیبانی طرح تشکر و قدردانی شود.

References :

1- Myers C, Cowan K, Sinha B and Chanber B. In important Advances in Oncology (De Vita, V.T., Hellman, S. & rosenberg, S.A. des). J.B. Lippincott, Co., philadelphia, PA, 1987.p. 27-38.
2- Skovsgaard T. Mechanism of cross-resistance between vincristine and daunorubicine in erlich ascites tumor cells. Cancer Res 1978; 38: 4722.
3- Chen C, Chin JE, Ueda k, Clark DP, Pastan I, Gottesman MM, *et al.* Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the mdr-1 (p-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. Cell 1986; 47: 381-387.
4- Gerlac JH, Endicott JA, Juranka PF, Hendersen G, Sarangi F, Deuchars KL, *et al*. Homology between p-glycorprotein and a bacterial haemolysin transport protein suggests a model for multidrug resistance. Nature 1986; 324: 485-489.
5- Gros P, Croop J, Housman D. Mamalian multidrug resistance gene; complete cDNA sequence indicates strong homology to bacterial transport proteins. Cell 1986; 47; 371-380.
6- Van Der Bliek AM, Kooiman PM, Schneider C, Borst P. Sequence of mdr3 cDNA encoding a human p-glycoprotein. Gene 1988; 71; 401-411.
7- Callen DF, Baker E, Simmers RN, Seshadri R., Roninson IB. Localization of the multiple drug resistance gene MDR-1 to 7q21.1. Hum Genet 1987; 77: 142-148.
8- Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistant gene product P-glycoprotein in normal human tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 7735-7738.
9- Drach D, Zhao S, Drach J, Manadevia 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: 2729-2734.
10- Takeshita A, Shinjo K, Ohno R. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein in myeloid progenitor cells of different phenotype: Comparison between normal bone marrow cells and leukemia cells. B J Haematol; 93: 18-21.
11- Klimecki WT, Futsucher BW, Grogan TM, Dalton WS. P-glycoprotein expression and function in circulating blood cells from normal volunteers. Blood 1994; 83: 2451-2458.
12- Williman CL. The prognostic significance of the expression and function of multidrug resistance transporter proteins in acute myeloid leukemia: Studies of the Southwest Oncology Group Leukemia Research Program. Semin Hematol 1997; 34; 25.
13- Tsuruo T, Ida H, Tsukagoshi S, Sakuri Y. Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer Res 1981;41: 1967-1972.
14- Tsuruo T, Ida H, Kitatani Y, Yokota K, Tsukagoshi S, Sakuri Y. Effects of quinidine and related compounds on cytotoxicity and cellular accumulation of vcr and adriamycin in drug resistant tumor cells. Cancer Res 1984; 44: 4403-4412.
15- Slater LM, sweet P, Stupcky M, Gupta S. Cyclosporin A reverses vincristine and daunorubicin resistance in acute lymphatic leukemia in vitro. J Clin Inves 1986; 77: 1405-1408.
16- Fukuda T, Kamishima T, Kakihara T, Ohnishi Y, Suzuki T. Characterization of newly established human myeloid leukemia cell line (KF-19) and its drug resistant sublines. Leukemia Res 1996; 20: 931-939.
17- Kostenko Elena V. Laktionov Pavel P, Vlassov Valentin V, Zenkova Marina A. Downregulation of PGY/MDR1 mRNA level in human KB cells by antisense oligonucleotide conjugates. RNA accessiblility in vitro and intracellular antisense activity. Biochimica et Biophysica Acta 2002; 1576: 143-147.
18- Hu-Lai WEI, Yong-Jie WU, Tao Jing, De-Cheng BAI, Lan-Fang MA. Sensitization and apoptosis augmentation of K562/ADM cells by anti-multidrug resistance gene peptide nucleic acid and antisense oligodeoxynucleotide. Acta Pharmacol Sin 2003; 24(8): 805-811.
19- Li X, Smyth AP, Barrett DJ, Ivy SP, Hofe E Von. Sensitization of mutidrug-resistant human leukemia cells with MDR1 induction. Leukemia 1997; 11:950-957.
20- Motomura S, Motoji T, Takanashi M, Wang Yan-Hua, Shiozaki H, Sugawara I, *et al*. Inhibition of P-glycoprotein and recovery of drug sensitivity of human acute leukemic blast cells by multidrug resistance gene (mdr1) antisense oligonucleotides. Blood 1998; 91(9): 3163-3171.

21- Iratake S, Azuma E, Nishiguchi Y, Nagai M, Komada Y, Sakurai M. Treatment of multidrug-resistant murine leukemia with antisense mdr1 oligodeoxynucleotides. Biomed & Pharmacother 1997; 51: 276-238.
22- Scheffer GL, Wijngaard PLJ, Flens MJ, Izquierdo MA, Slocak ML, Pinedo HM, *et al*. The drug resistance-related protein LRP is the human major vault protein. Nat Med 1995; 578-582.
23- Izquierdo MA, Van Der Zee AGJ, Vermorken, JB, Van Der Valk, Belien JAM, Giaccone G, *et al*. Drug resistance-associated marker LRP for prediction of response to chemotherapy and progression in advanced ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1230-1237.
24- Beck WT, Danks MK, Wolverton JS, Chen M, Granzen B, Kim R, *et al*. Resistance of mammalian tumor cells to inhibitors of DNA topoisomerase II. Adv Pharmacol 1994; 298: 145-169.
25- Xun H , Hua Y , Qiang – Rong P , Shu Z . Does P-glycoprotein play a pivotal role in the drug resistance of an MDR variant, K562/Dox? Chemotherapy 1995; 41: 296-305.
26- Zalcberg JR, Hu Xiu F, Wall Dominic M, Shelagh M, Susan C, Gabrielle N, *et al*. Cellular and karyotypic characterization of two doxorubicin resistant cell lines isolated from the same parental human leukemia cell ine. Int J Cancer 1994; 57: 522-528.

خون

Cross-resistance to anticancer drugs in acute myeloblastic leukemia Pgp expressing K562 cell line

Nadali F.[1](PhD), Pourfathollah A.A.[2](PhD), Alimoghaddam K.[3](MD), Dizaji A.[4](PhD), Zomorodipour A.R.[4](PhD), Azizi E.[5](PhD), Nikogoftar M.[6](MS), Rostami Sh.[3](MS), Ghavamzadeh A.[3](MD)

[1]*School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences*
[2]*School of Medical Sciences, Tarbiat Modarres University*
[3]*Hematology, Oncology & BMT Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences*
[4]*National Research Center for Genetic Engineering and Biotechnology*
[5]*Pharmacology School of Tehran University of Medical Sciences*
[6]*Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center*

Abstract

Background and Objectives

Drug resistance remains one of the most important clinical obstacles in the treatment of some cancers. This drug resistance referred to as Multidrug Resistance (MDR) induces cross-resistance to many chemotherapy agents such as anthracyclines, vinca alkaloides, epipodophyllotoxins and Taxol. MDR is most likely due to the reduction of drug accumulation with an energy-dependent drug efflux pump. This drug pump is a 170 kDa transmembrane glycoprotein(Pgp).

Materials and Methods

We developed a resistance subline of K562 by stepwise increase in concentration of Doxorubicin, and Pgp expression was verified by flowcytometry and RT-PCR methods. Cross resistance of the resistant cell line to Etoposide, Vincristine and Taxol was analyzed by MTT assay.

Results

IC_{50} (the level of drug concentration inhibiting 50% of cell growth) of Doxorubicin, Etoposide and Taxol of parental K562 came out to be 100ng/ml and it was 50 ng/ml for vincristine. IC_{50} levels of these drugs on resistant K562 were 500, 500, 450 and 450ng/ml. These drugs also displayed 5-, 5-, 4.5-, and 9- fold resistance respectively.

Conclusions

According to the results, expression of Pgp confers MDR phenotype to the K562 cell line and makes it resistant to most of anticancer drugs including anthracyclines, vinca alkaloides, epipodophyllotoxins and taxans. This MDR phenotype is a major obstacle of cancer treatment and in recent years investigators are trying to reverse it by gene therapy.

Key words: P-glycoprotein, Multidrug resistance, K562 cell, Chemotherapy
SJIBTO 2006;3(3): 205-211

Received: 10 Jan 2006
Accepted: 19 Sep 2006

Correspondence: Nadali F. PhD of Hematology and Blood Banking. Isfahan University of Medical Sciences
P.O.Box: 81744-176, Isfahan, Iran. Tel:(098311)7922475; Fax:(098311)6688597
E-mail: *nadalifa@yahoo.com*