

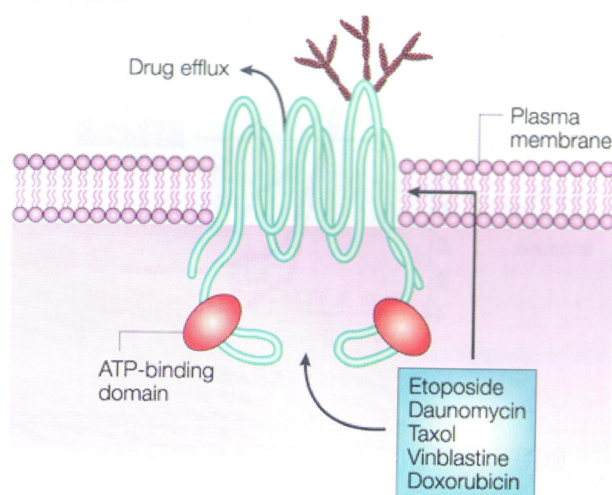
MDR1 (ABCB1) 基因——相关化疗药物：长春新碱、紫杉醇、多柔比星等

MDR (Multidrug Resistance, MDR)多重耐药性,指肿瘤细胞一旦对某种化疗药物产生耐药性,同时对其它结构上无关及作用机理各异的抗肿瘤药物也产生交叉耐药性。MDR 是一种独特的广谱耐药现象,是导致化疗失败的重要原因,许多天然来源的抗肿瘤药物如长春新碱、紫杉醇等及蒽环类抗癌抗生素如多柔比星、柔红霉素都极易发生 MDR。

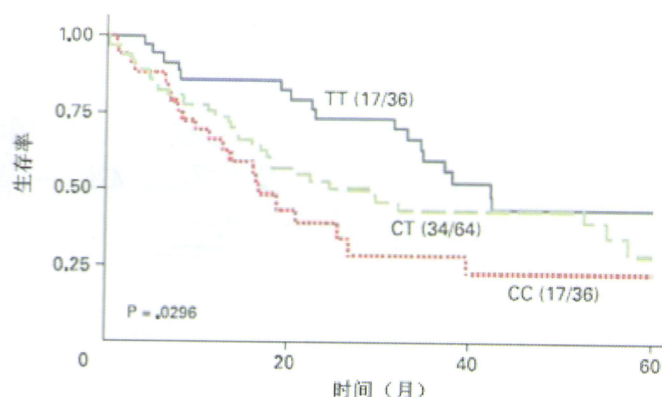
MDR 主要的耐药机理为多药耐药基因 MDR1 扩增及其蛋白产物 P-糖蛋白(permeability glycoprotein, P-gp)过表达。作为一个 ATP 依赖性的药物转运泵, P-gp 能主动将疏水性抗肿瘤药物泵出胞外,从而减少细胞内药物蓄积,增加药物外排。P-gp 属于 ATP 结合盒(ABC)膜转运蛋白超家族,由两个同源部分组成,两部分之间的同源性大约为 48%,每一部分约含 6 个疏水跨膜区和一个 ATP 结合位点,作为一种细胞膜上的药物排出泵,通过 ATP 供给能量,可以将一系列细胞毒药物转运至胞外,影响其抗肿瘤作用。

在生理状态下,MDR1 在细胞中也参与转运功能,其底物有类固醇、激素及胆红素等,并能防止毒素及外源性异物的入侵。几乎所有的肿瘤类型中,包括癌、肉瘤、白血病和淋巴瘤等,均有 MDR1 基因的表达。

在MDR1基因的50个SNP多态性位点中,至今为止,发现唯一与MDR1基因表达易变性相关的多态性是26号外显子3435位点上的沉默突变。C3435T是26外显子上3435位点的C被T所替代,基因型TT携带者,其MDR1基因编码的P-gp的活性比CC/CT型明显降低。因此,基因型为T/T的患者,能较好地吸收化疗药物,使药物在体内维持相对较高的血药浓度,对药物较敏感。



P-gp 介导的抗肿瘤药物代谢示意图



如图一项对食管癌患者进行的研究结果显示:不同基因型对药物敏感程度不同,其中基因型为 T/T 的患者对药物较敏感,生存率高。

参考文献

1. Starkey JR, Makarov NS, Drobizhev M, et al. Biomed Opt Express. 2012 Jul 1;3(7):1534-47
2. Huo H et al. Cancer Res. 2010, Sep 22.
3. Chang H. J Clin Oncol. 2008;26:S14654
4. Furuta T Aliment. Pharmacol. Ther. 2007 Sep 1; 26(5):693-703