ORIGINAL ARTICLE

Frequency Evaluation of C3435T Polymorphism of the MDR1 Gene in a Healthy Population in Mazandaran Province

Nematollah Ahangar,
Razieh Keshavarz

Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Toxicology/Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 7, 2013 ; Accepted Auguast 13, 2013)

Abstract

Background and purpose: The human multidrug resistance gene (MDR1) encodes for P-glycoprotein (P-gp) which is a transmembrane transporter protein acts as an efflux pump for a number of xenobiotics. It plays a protective role for cells against DNA damage caused by toxins and drugs. The wobble C3435T polymorphism at exon 26 has been associated with different expression levels and activities of this gene. Differences in allele frequency of the C3435T polymorphism have been demonstrated between distinct ethnic groups. In this study, we examined this polymorphism in a healthy population in Mazandaran province (North of Iran).

Material and methods: Genomic DNA was extracted from the peripheral leukocytes of 150 healthy volunteers under the supervision of two physicians in Sari Blood Transfusion Center. All subjects gave their written informed consent to participate in the research. Polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism method was used for the detection of C3435T single nucleotide polymorphism and the results were confirmed by direct sequencing method.

Results: The frequencies of the CC, CT and TT genotypes were 10.7 %, 64 % and 25.3%, respectively. The frequency of T allele (57.3%) was significantly higher than C allele (42.7 %) ($P<0.05$).

Conclusion: This study is the first to show the C3435T polymorphism of MDR1 gene in a population in Mazandaran province of Iran. These data may be relevant for dose recommendation of P-gp substrate drugs and can help for individualizing drug therapy of organ transplantation and important diseases such as cancer and AIDS, congestive heart failure and others.

Keywords: P–glycoprotein, MDR1 gene, Pharmacokinetics, C3435T polymorphism

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(107): 2-10 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و سوم شماره ۱۰۷ آذر سال ۱۳۹۲ (۱۰-۲)

بررسی فراوانی پلی مورفیسم ژنتیکی C3435T ژن MDR1 در یک جمعیت سالم استان مازندران

نعمت الله آهنگر

راضیه کشاورز

چکیده

سابقه و هدف: ژن MDR1 یک پمپ پروتئینی غشایی به نام P-گلیکوپروتئین را کد می‌کند که گزنوبیوتیک‌ها را به خارج از سلول انتقال می‌دهد. این پروتئین نقش مهمی در محافظت از DNA علیه سموم و داروها دارد. پلی مورفیسم C3435T واقع در اگزون ۲۶ با سطح بیان و عملکرد متفاوت این ژن همراه است. تفاوت در فراوانی این پلی‌مورفیسم در بین اقوام و کشورهای مختلف مشاهده شده است. در مطالعه حاضر، ما فراوانی پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 را در یک جمعیت سالم استان مازندران مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها: DNA ژنومیک از لنفوسیت‌های خون محیطی ۱۵۰ نفر داوطلب سالم استخراج شد. نمونه‌گیری تحت نظارت دو نفر پزشک و در سازمان انتقال خون شهر ساری صورت گرفت. تمام نمونه‌ها فرم رضایت نامه کتبی را امضا کردند. بررسی پلی‌مورفیسم نوکلئوتیدی C3435T ژن MDR1 به روش PCR-RFLP انجام گرفت و نتایج با روش تعیین توالی (Sequencing) تأیید شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های TT,CT,CCبه ترتیب ۱۰/۷، ۶۴، ۲۵/۳ درصد به دست آمد. بر اساس نتایج به دست آمده فراوانی آلل T (۵۷/۳ درصد) به میزان معنی‌داری بیش‌تر از آلل C (۴۲/۷ درصد) می‌باشد ($p<0/05$).

استنتاج: در این مطالعه برای اولین بار در استان مازندران به بررسی پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 پرداخته شده است. اطلاعات به دست آمده از این تحقیق ممکن است در تنظیم دوز داروهایی که سوبسترا P-گلیکوپروتئین هستند سودمند باشد و به درمان انتخابی و انفرادی پیوند عضو و بیماری‌های مهمی مانند سرطان‌ها، ایدز، نارسایی احتقانی قلب و ... کمک نماید.

واژه های کلیدی: گلیکوپروتئین، ژن MDR1، فارماکوکینتیک، پلی‌مورفیسم C3435T

مقدمه

ABCs (ATP-bindingCassettes) ژن‌هایی هستند که پروتئین‌های غشایی وابسته بهATP را کد می‌کنند که این پروتئین‌ها مولکول‌های مختلفی از جمله چربی‌ها، قندها، آمینواسیدها، داروها، سموم و ... را منتقل می‌کنند. این مولکول‌ها یا به بخش‌های خاصی از سلول منتقل می‌شوند و یابه خارج از سلول انتقال یافته و

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۵۷- ۹۰ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: راضیه کشاورز- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: ktoxicologist@yahoo.com
مرکز تحقیقات علوم دارویی و دپارتمان سم شناسی/داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت : ۱۳۹۲/۲/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۲/۳/۲۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۲/۵/۲۲

از بدن خارج می‌شوند که اغلب برخلاف شیب غلظت عمل می‌کنند(۱). در انسان بیش از۴۹ ژن ABC شناسایی شده است که به هفت زیرگروه بزرگ شامل: White، ABC1، MDR/TAP، MRP، ALD، OABP و GCN20 تقسیم‌بندی می‌شوند(۲). ژن‌هایی که در زیر گروه MDR/ATP قرار دارند در مقاومت دارویی دخیل هستند(۳).

یک نمونه از این ژن ها، ژن Multi Drug Resistant (MDR1 یا ABCB1) است که بر روی کروموزوم۷ (۷q۲۱) انسانی واقع شده است و دارای ۲۶ اینترون و ۲۸ اگزون می‌باشد و اولین بار در سال۱۹۸۶ از یک همستر چینی جداسازی شد(۴). این ژن یک پروتئین بزرگ غشایی (۱۷۰KD) با ۱۲۸۰اسیدآمینه به نام p-گلیکوپروتئین (p_gp) را کد می‌کند که ازنظر ساختمانی دارای دو بخش مشابه، که هر بخش شامل۶ محل هیدروفیلیک غشایی و یک جایگاه اتصال به ATP می‌باشد و هر دو نیمه توسط پلی‌پپتید انعطاف‌پذیری به هم متصل شده‌اند. لوپ ابتدایی در خارج سلول N- گلیکوزیده و قسمت‌هایی که در داخل سلول واقع شده‌اند، فسفاته هستند(۳،۹-۵). p-گلیکوپروتئین با انتقال سوبسترا از داخل سلول به دو لایه لیپیدی غشاء و سپس به خارج سلول به عنوان "flippase" یا "hydrophobic vacuum cleaner" عمل می‌کند(۱۰). P-گلیکوپروتئین یک پمپ غشاء داخل سلولی است که در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع داروها و سموم و فرآیندهای سم‌زدایی سیستمیک نقش عمده‌ای دارد و با دفع و ترشح سموم، متابولیت ها، گزنوبیوتیک‌ها و عوامل کارسینوژن محیطی به داخل صفرا، ادرار و روده به عنوان یک سد محافظتی بدن عمل می‌کند(۱۴-۱۱). هم‌چنین می‌تواند از تجمع این مواد در سد خونی- مغزی و سد خونی- بیضوی جلوگیری کند(۱۵). p-گلیکوپروتئین در کبد، کلیه، پانکراس، غده آدرنال، سدخونی- مغزی، سدخونی- بیضوی، مجرای صفراوی، روده کوچک، کولون، لنفوسیت ها، ماکروفاژها، جفت و هم‌چنین در سلول‌های توموری مقاوم به داروهای ضدسرطان یافت می‌شود(۱۹-۱۶) که در کارایی و سمیت عوامل محیطی همانند برخی از آفت‌کش‌ها، فلزات سنگین و عوامل تراتوژن به وسیله دفع این ترکیبات از سلول‌ها اثر دارد(۲۰). بسیاری از داروها از جمله داروهای ضدسرطان، داروهای anti-HIV، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای قلبی، استروئیدها و سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی به عنوان سوبستراهای این پروتئین شناخته شده‌اند(۱۸-۱۶).

پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) در ژن MDR1 یکی از عواملی است که سبب تغییر عملکرد p-گلیکوپروتئین می‌شود و اولین بار این ارتباط توسط Hoffmeyer کشف شد(۲۱). تاکنون بیش از ۵۰ پلی‌مورفیسم نوکلئوتیدی در نواحی اگزون و اینترون این ژن شناسایی شده است(۲۲). از میان تمامی پلی‌مورفیسم‌های این ژن پلی مورفیسم C3435T (rs1045642) در اگزون۲۶ از اهمیت بیش‌تری برخوردار است(۲۳) که بر بیان و عملکرد ژن MDR1 تأثیر می‌گذارد(۲۱، ۲۴). افراد دارای ژنوتیپ CT یا TT با کاهش بیان و عملکرد P- گلیکوپروتئین در روده همراه می‌باشند که سبب دفع کم‌تر سوبستراهای ژن MDR1 از روده و افزایش غلظت سوبسترا ها در داخل سلول‌های اپی تلیال روده و پلاسما می‌شوند(۲۱،۲۷-۲۵).

پلی مورفیسم C3435T یکی از مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی است که نقش آن در تغییر فراهمی زیستی و مقاومت‌های دارویی مورد شناسایی قرار گرفته(۲۸،۲۹) که در بسیاری از جمعیت‌های مختلف این ارتباط بررسی شده است(۵). به سبب کاربرد پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 در نتایج درمانی و مقاومت دارویی و کافی نبودن اطلاعات در این زمینه، مطالعه حاضر برای اولین بار با هدف بررسی این پلی‌مورفیسم در استان مازندران، شهر ساری طراحی و انجام گردید.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

در این مطالعه تجربی (آزمایشگاهی) که متغیر وابسته آن تعیین ژنوتیپ می‌باشد، ۵ سی‌سی نمونه خون محیطی از ۱۵۰ نفر داوطلب سالم که در سال ۱۳۹۱ (اردیبهشت ماه تا شهریور ماه) به سازمان انتقال خون مازندران شهر ساری مراجعه کرده بودند، گرفته شد. نمونه‌گیری از افراد و تکمیل فرم ثبت اطلاعات با در نظر گرفتن شرایط بومی بودن، نداشتن سوابق بیماری مزمن (سرطان، دیابت، فشار خون مزمن، نارسایی قلبی، پارکینسون و ...) و سالم بودن از هرگونه بیماری با نظارت ۲ نفر پزشک در محل سازمان انتقال خون شهر ساری به انجام رسید. ضمن این‌که اخذ نمونه از افراد با رضایت کتبی از ایشان صورت گرفت.

استخراج DNA، توالی پرایمرها و واکنش PCR

استخراج DNA از نمونه‌های خون محیطی با استفاده از کیت DNG^{TM} Plus (سیناکلون، ایران) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت. واکنش PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) برای شناسایی پلی‌مورفیسم نوکلئوتیدی C3435T به کار برده شد. پرایمرهای استفاده شده در واکنش PCR به شرح زیر است:

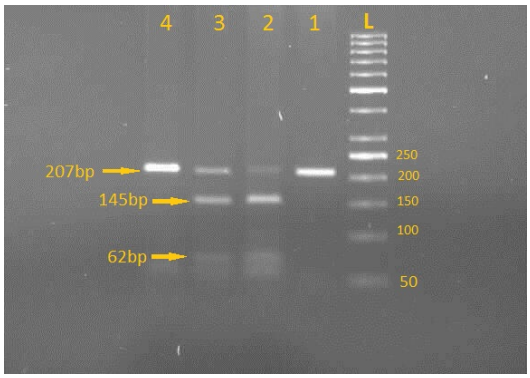
forward: 5'-TTGATGGCAAAGAAATAAAGC-3'

reverse: 5'-CTTACATTAGGCAGTGACTCG-3'

مخلوط واکنش PCR شامل: ۳µl از DNA استخراج شده، ۰/۲mM از dNTP ، ۱/۵mM از MgCl2، ۱ واحد Taq DNA polymerase، ۳µl از 10x PCR Buffer، ۷µl از هر یک از پرایمرها بود و در نهایت با اضافه کردن آب مقطر استریل حجم نهایی ۳۰µl به دست آمد. برنامه PCR در دستگاه ترموسایکلر عبارت بود از: ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد تک رشته‌ای شدن اولیه، سپس ۳۵ سیکل دمایی شامل: ۳۰ ثانیه در ۹۴ درجه سانتی‌گراد تک رشته‌ای شدن کلی، ۳۰ثانیه در ۵۶ درجه سانتی‌گراد اتصال آغازگر، ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد سنتز DNA و در نهایت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد تکمیل سنتز DNA. سپس قطعات تکثیر شده بر روی ژل آگارز ۱ درصد و با رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید زیر نور UV مورد مشاهده قرار گرفتند(۳۰).

تعیین ژنوتیپ

تعیین ژنوتیپ به روش RFLP صورت گرفت. به محصولات PCR، ۲ IU آنزیم محدود کننده MboI اضافه شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۶ ساعت انکوبه شد. سپس قطعات جدا شده با ژل آگارز ۲/۵ درصد و با رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید زیر نور UV مورد مشاهده قرار گرفتند. قطعات به دست آمده در ژنوتیپ هموزیگوت CC، ۱۴۵ و ۶۲ جفت باز، ژنوتیپ هموزیگوت ۲۰۷TT جفت باز (بدون هضم آنزیمی) و ژنوتیپ هتروزیگوت ۲۰۷ CT و ۱۴۵و ۶۲ جفت باز بودند. نمونه‌ای از هر کدام از ژنوتیپ‌های موردنظر همراه با محصول PCR بر روی ژل الکتروفورز در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.

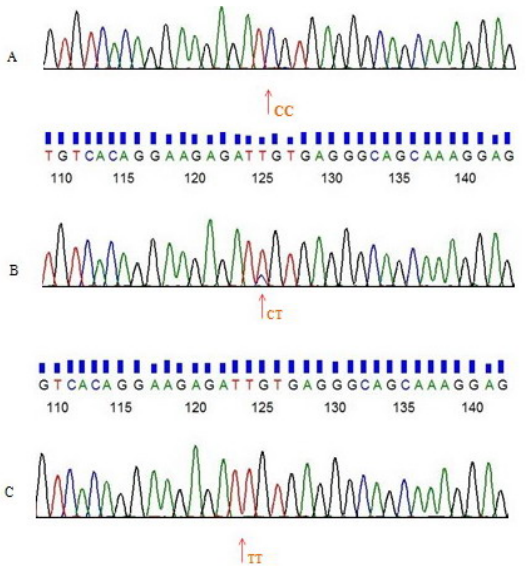


تصویر شماره ۱ نتایج پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1 بر روی ژل آگارز.L: 50 bp DNA ladder; چاهک ۱: محصول PCR (۲۰۷bp) چاهک ۲: ژنوتیپ;CCچاهک ۳: ژنوتیپ ;CT چاهک ۴: ژنوتیپ TT.

تعیین توالی

جهت تأیید و قطعیت در تعیین پلی مرفیسم، چند نمونه از محصولات PCR به‌صورت Forward& Reverse

تعیین توالی (sequencing) شده (سیناکلون، ایران) و با استفاده از نرم‌افزارBioedit مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفتند که نتایج آن در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است.



تصویر شماره ۲: تعیین توالی پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1. A : ژنوتیپ CC، B : ژنوتیپ CT، C : ژنوتیپ TT.

آنالیز آماری

اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار SPSS (version 18) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه توالی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در افراد مورد مطالعه ازآزمون Chi-aquare استفاده شد. $p< ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

پراکندگی جمعیت و جنسیتی افراد شرکت کننده در تحقیق در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

توزیع فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ های به دست آمده و قیاس آن‌ها با دیگر جمعیت ها فراوانی آلل ها و ژنوتیپ‌های هموزیگ و توهتروزیگوت در این مطالعه در قانون Hardy-Weinberg صدق می کند. فراوانی آلل C و T به ترتیب ۴۲/۷ درصد و ۵۷/۳ درصد به دست آمد. فراوانی ژنوتیپ های CC، CT، TT به ترتیب ۱۰/۷ درصد، ۶۴ درصد، ۲۵/۳ درصد بود که از نظر آماری معنی‌دار بودند ($p <۰/۰۵$). نتایج آماری به دست آمده در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

جدول شماره ۱ : ویژگی جنسیتی و سن افراد مورد مطالعه

	شهر ساری (n =۱۵۰)
جنسیت	مرد (۹۲/۷ درصد) ۱۳۹
	زن (۷/۳ درصد) ۱۱
میانگین سن	۱۰/۰۲ ± ۳۶/۲۹

جدول شماره ۲: توزیع ژنوتیپی و اللی پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1 در شهر ساری

	درصد	محدوده اطمینان ۹۵ درصد
ژنوتیپ پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1		
CC	۱۰/۷	۵/۷۵-۱۵/۶۴
CT	۶۴	۵۶/۳۱-۷۱/۶۸
TT	۲۵/۳	۱۸/۳۴-۳۲/۲۵
الل پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1		
C	۴۲/۷	۳۷/۱-۴۸/۳
T	۵۷/۳	۵۱/۷-۶۲/۹

*ژنوتیپ TT,CT,CC و الل T,C معنی دار هستند. ($p <۰/۰۵$)

نتایج تعیین توالی

نتایج به دست آمده از تعیین توالی با نتایج حاصل از PCR-RFLP قابل انطباق بودند. نمونه‌ای از این تعیین توالی برای ژنوتیپ‌های CC,CT,TT در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است.

بحث

تفاوت‌های بین قومی یا بین نژادی در پاسخ‌دهی به داروها عمدتاً ناشی از مشخصه‌های فارماکوژنتیک هستند. امروزه صنایع داروسازی و سیستم‌های کنترل سلامت توجه رو به افزایشی به نقش تفاوت‌های نژادی و قومیتی در بروز پاسخ‌های دارویی و نیز سمی در جمعیت‌ها دارند. قطعاً کشف عوامل فارماکوژنتیک دخیل در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع داروها و نیز سموم، در تنظیم دوز مناسب داروها، افزایش رضایت‌مندی بیمار و تیم درمانی و همین‌طور پیشگیری از شکست‌های درمانی ناشی از عوارض دارویی راه‌گشا

خواهند بود. در مطالعه حاضر، فراوانی پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 در یک نمونه از جمعیت استان مازندران (شهر ساری) مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج آن با سایر جمعیت‌ها مقایسه شده است.

سم‌زدایی از گزنوبیوتیک‌ها شامل سموم، کارسینوژن ها و داروها توسط پمپ P- گلیکوپروتئین که توسط ژن MDR1 کد می‌شود، می‌تواند در ۲ سطح صورت بگیرد. سطح اول محافظت شامل تنظیم جذب و ورود گزنوبیوتیک‌ها به درون بدن از طریق بیان و فعالیت P- گلیکوپروتئین در سلول‌های اپی‌تلیال روده است. سطح دوم محافظت شامل تنظیم ورود و خروج گزنوبیوتیک‌ها به بافت‌های حساس مانند مغز، سلول‌های زایا، یا جنین از طریق بیان P- گلیکوپروتئین و فعالیت آن در به ترتیب سد خونی- مغزی، سد خون- سلول زایا و جفت می‌شود(۳۴-۳۱).

مطالعات صورت گرفته بیان می‌کنند که پلی‌مورفیسم C3435T در اگزون ۲۶ ژن MDR1 منجر به تغییر عملکرد P-گلیکوپروتئین می‌شود و افرادی‌که دارای آلل T می‌باشند تجمع P-گلیکوپروتئین کم‌تری دارند و در ابتلا به برخی از بیماری‌ها از جمله سرطان سینه(۲۳)، میلوئید لوکمیا، پارکینسون، و لوسمی لنفوبلاستیک حاد دخیل دانسته شده است(۳۷- ۳۵).

در یک بررسی آذرپیرا و همکاران به بررسی پلی‌مورفیسم C3435T ژن MDR1 در استان فارس، شهر شیراز، با تعداد ۲۰۰ نمونه پرداختند که در قیاس با جمعیت مورد مطالعه ما فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف تفاوت چندانی را نشان نداد و می‌توان نتیجه گرفت که حداقل در بین دو جمعیت استان مازندران و استان فارس ایران تفاوت معنی‌داری از نظر بروز ژنوتیپ‌های مختلف ناحیه 3435 از ژن MDR1 وجود ندارد(۳۸).

در مطالعه‌ای دیگر خدری و همکاران در بررسی پلی‌مورفیسم C3435T در بیماران سرطان کولورکتال و گروه شاهد استان خوزستان بیان کردند که پلی‌مورفیسم C3435T در ایجاد سرطان کولورکتال در قیاس با گروه شاهد مؤثر است و در بیماران ژنوتیپ TT با ۴۴ درصد، نسبت به دیگر ژنوتیپ‌ها بیش‌ترین فراوانی را دارا است(۳۹).

فرنود و همکاران در مطالعه پلی مورفیسم C3435T در بیماران کولیت اولسراتیو و گروه شاهد شهر تهران ادعا کردند که الل T یک فاکتور خطر برای توسعه بیماری کولیت اولسراتیو است(۴۰).

با توجه به نتایج این ۲ مطالعه در ایران و ارتباط قابل توجه آلل T و ژنوتیپ TT با بیماری‌های گوارشی کولیت اولسراتیو و سرطان کولورکتال و نیز این‌که بر اساس جدول شماره ۳ پراکندگی آلل T در جمعیت مورد مطالعه ما ازکشورهای آفریقایی، کشورهای اروپایی (به جز پرتغال)، چین، ژاپن، عربستان صعودی، فیلیپین، مالزی بیش‌تر و از کشورهای آسیای جنوب غربی و هند کم تر و مشابه کشور پرتغال است، شاید بتوان یکی از دلایل شیوع بالای سرطان‌های دستگاه گوارش در استان مازندران و کشور ایران را داشتن آلل T و در نتیجه افزایش مواجهه با عوامل کارسینوژن محیطی ناشی از کاهش فعالیت پمپ p- گلیکوپروتئین دانست. انجام مطالعات جدید با در نظر داشتن تعداد نمونه‌های بیش‌تر بر روی بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش با رویکرد پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1 در استان مازندران می‌تواند راه‌گشایی در جهت پیشگیری و درمان این سرطان‌ها باشد.

فراوانی ژنوتیپ CC در جمعیت ما ۱۰/۷ درصد و کم‌تر از تمامی کشورهای آسیایی، اروپایی و آفریقایی ذکر شده در مقالات و فراوانی ژنوتیپ CT با ۶۴ درصد بیش‌تر از تمامی کشورهای آسیایی، اروپایی و آفریقایی است(۶، ۲۸، ۳۴- ۳۱). مطالعات در موش‌های دستکاری شده ژنتیکی [MDR1(-/-)] حاکی از ارتباط p- گلیکوپروتئین روده در محدود کردن فراهمی زیستی خوراکی پاکلیتاکسل، دیگوکسین و سایکلوسپورین می‌باشد(۴۱، ۴۲).

جدول شماره ۳: توزیع ژنوتیپ و آلل پلی مورفیسم C3435T ژن MDR1 استان مازندران شهر ساری با دیگر جمعیت ها

کشور		تعداد نمونه	درصد ژنوتیپ			درصد آلل		منبع
		(n)	CC	CT	TT	C	T	
آسیا	ایران (شهر ساری)	۱۵۰	۱۰۷	۶۴	۲۵۳	۴۲۷	۵۷۳	مطالعه حاضر
	ایران (شهر شیراز)	۲۰۰	۱۹	۵۱	۲۶	۴۶	۵۴	(۳۸)
	چین	۱۳۲	۳۲	۴۲	۲۶	۵۳	۴۷	(۳۱)
	ژاپن	۱۱۴	۳۵	۵۳	۱۲	۶۱	۳۹	(۳۴)
	عربستان صعودی	۹۶	۳۷	۳۸	۲۶	۵۵	۴۵	(۳۱)
	آسیای جنوب غربی	۸۹	۱۵	۳۸	۴۷	۳۴	۶۶	(۳۱)
	مالزی	۹۹	۲۵	۴۶	۲۸	۴۸	۵۲	(۳۲)
	هند	۲۶۴	۲۵	۴۶	۲۸	۳۸	۶۲	(۳۲)
	فیلیپین	۶۰	۳۸	۴۲	۲۰	۵۹	۴۱	(۳۱)
اروپا	انگلیس	۱۹۰	۲۴	۴۸	۲۸	۴۸	۵۲	(۳۱)
	آلمان	۴۶۱	۲۱	۵۰	۲۹	۴۶	۵۴	(۶)
	اسپانیا	۴۰۸	۲۶	۵۲	۲۲	۵۲	۴۸	(۳۲)
	لهستان	۱۲۲	۴۲	۴۱	۱۷	۶۲	۳۸	(۳۳)
	پرتغال	۱۰۰	۲۲	۴۲	۳۶	۴۳	۵۷	(۳۱)
	ترکیه	۱۵۰	۲۰	۵۳	۲۷	۴۷	۵۳	(۲۸)
آفریقا	آفریقایی- آمریکایی	۸۸	۶۸	۳۱	۰۱	۸۴	۱۶	(۳۱)
	کنیا	۸۰	۷۰	۲۶	۰۴	۸۳	۱۷	(۳۱)
	غنا	۲۰۶	۶۷	۳۴	۰	۸۳	۱۷	(۳۱)
	سودان	۵۱	۵۲	۴۳	۰۶	۷۳	۲۷	(۳۱)

علاوه بر این p-گلیکوپروتئین به میزان قابل توجهی در تفاوت ویژگی‌های فارماکوکینتیکی سایکلوسپورینو تاکرولیموس در بیماران پیوند عضو دخیل است(۳۳). هم چنین، نشان داده شده که بیماران آلوده به ویروس HIV تحت درمان با داروهای مهارکننده پروتئاز که ژنوتیپ CC و بالطبع بیان بالاتری از p-گلیکوپروتئین دارند، به دوزهای بالاتری از این داروها جهت نیل به غلظت سرمی مناسب و اثرات درمانی نیاز خواهند داشت(۴۳).

در خاتمه باید اشاره داشت که نقش ژن MDR1 در تغییر اثرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها به وضوح مشخص شده است. با عنایت به درصد پایین ژنوتیپ CC و درصد بالای ژنوتیپ CT در مطالعه ما و کلاً کشور ایران، می‌توان اظهار داشت افراد ایرانی احتمالاً به هنگام درمان سرطان، نارسایی احتقانی قلب، پیوند اعضا و ایدز به دوز پایین‌تری از داروهای مورد استفاده که سوبسترای p-گلیکوپروتئین باشند، نیاز خواهند داشت. طراحی مطالعات و کارآزمایی‌های بالینی در استان مازندران مشتمل بر داروهایی که سوبسترای p-گلیکوپروتئین هستند، با رویکرد تعیین ژنوتیپ در ناحیه 3435 ژن MDR1 و اندازه‌گیری غلظت سرمی داروی مورد نظر و ارزیابی اثر بخشی بالینی و عوارض آن می‌تواند در افزایش موفقیت‌های درمانی، کاهش عوارض و در نهایت کاهش هزینه‌های درمانی دستاوردهای قابل توجهی را به همراه داشته باشد. ضمن این‌که پلی مرفیسم‌های دیگر ژن MDR1 و نیز ژن‌های دیگر از قبیل CYP3A4، CYP3A5، CYP2D6، CYP2C9، NAT2، GST و... درمتابولیسم داروها دخیل بوده، به عنوان ابزارهای مولکولی قدرتمند در جهت درمان اختصاصی برای هر فرد با توجه به زمینه ژنتیکی می بایستی در مطالعات آتی مد نظر قرار گیرند.

سپاسگزاری

تحقیق حاضر حاصل بخشی از نتایج پایان نامه دوره کارشناسی ارشد سم شناسی خانم راضیه کشاورز و

طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از دکتر علیرضا رستمیان و دکتر حسینعلی اسماعیلی، پزشکان محترم سازمان انتقال خون شهر ساری، به جهت همکاری در معاینه داوطلبان و اخذ نمونه خونی اعلام می‌دارند.

References

1. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55(1): 3-29.
2. Macdonald NE, Gledhill AL. Potential impact of ABCB1 (p-glycoprotein) polymorphisms on avermectin toxicity in humans. Arch Toxicol 2007; 81(8): 553-563.
3. Ebinger M, Uhr M. ABC drug transporter at the blood-brain barrier: effects on drug metabolism and drug response. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 25(5): 294-298.
4. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein From genomics to mechanism. Oncogene 2003; 22(47): 7468-7485.
5. Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction. Drug Metab Pharmacokinet 2005; 20(6): 391-414.
6. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the p-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. Clin Pharmacol Ther 2001; 69(3): 169-174.
7. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramchandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, Cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39: 361-398.
8. From MF. Importance of p-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci 2004; 25(8): 423-429.
9. Lee G, Bendayan R. Functional expression and localization of p-glycoprotein in the centeralnervous system: relevance to the pathogenesis and treatment of neurological disorders. Pharm Res 2004; 21(8): 1313-1330.
10. Higgins CF, Gottesman MM. Is the multidrug transporter a flippase? Trends Biochem Sci 1992; 17(1): 18-21.
11. Lesliea El, Deeleyb Ro, Coleb Su. Membrane Transporters in Toxicology Multidrugresistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. Toxicol Appl Pharmacol 2005; 204(3): 216-237.
12. Larriba S, Bassas L, Egozcue S, Gimenez J, Ramos MD, Briceno O, et al. Adenosine triphosphate-binding cassette superfamily transporter gene expression in severe male infertility. Biol Reprod 2001; 65(2): 394-400.
13. Choo EF, Leake B, Wandel C, Imamura H, Wood AJ, Wilkinson GR, et al. Pharmacological inhibition of P-glycoprotein transport enhances the distribution of HIV-1 protease inhibitors into brain and testes. Drug Metab Disp 2000; 28: 655-660.
14. Wang BL, Zhai HY, Chen BY, Zhai SP, Yang HY, Chen XP, et al. Clinical relationship between MDR1 gene and gallbladder cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004; 3(2): 296-299.
15. Arai MA, Yamauchi NO, Fukuda H, Soh T, Hattori MA. Development of multidrugresistance typeI P-glycoproteinfunction during in vitro maturation of porcine oocyte. Reprod

Toxicol 2006; 21(1): 34-41.

16. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular Localization of the multidrug-resistance gene product p-glycoprotein in normal human tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84(21): 7735-7738.
17. Ieiri I, Takane H, Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) gene polymorphism and its clinical implications. Clin Pharmacokinet 2004; 43(9): 553-576.
18. Hitzl M, Schaeffeler E, Hocher B, Slowinski T, Halle H, Eichelbaum M, et al. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). Pharmacogenetics 2004; 14(5): 309-318.
19. Klimecki WT, Futscher BW, Grogan TM, Dalton WS. P-glycoprotein expression and function in circulating blood cells fromnormal volunteers. Blood 1994; 83(9): 2451-2458.
20. Abu-Qare A, Elmasry E, Abou-Donia MA. Role for P-Glycoprotein in Environmental Toxicology. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2003; 6(3): 279-288 (10).
21. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo, Proc. Natl Acad Sci USA 2000; 97(7): 3473-3478.
22. Saito S, Iida A, Sekine A, Miura Y, Ogawa C, Kawauchi S, et al. Three hundred twenty six genetic variations in genes encoding nine members of ATP-binding cassette subfamily B (ABCB/MDR/TAP), in the Japanese population. J Hum Genet 2002; 47(1): 38-50.
23. Taheri M, Mahjoubi F, Omranipour R. Effect of MDR1 polymorphism on multidrug resistance expression in breast cancer patients. Genet Mol Res. 2010; 9(1): 34-40.
24. Dong QI, Xu BI, Tan YI, Liu Z, Tian L, Zhang B, et al. The genetic variability of MDR1 C3435T polymorphisms in four Southern Chinese populations. Biomed Pharmacother 2009; 63(9): 658-662.
25. Saitoh A, Singh KK, Powell CA, Fenton T, Fletcher CV, Brundage R, et al. An MDR1-3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. AIDS 2005; 19(4): 371-80.
26. Komoto C, Nakamura T, Sakaeda T, Kroetz DL, Yamada T, Omatsu H, et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal and esophageal cancer. Drug Metab Pharmacokinet 2006; 21(2): 126-132.
27. Woodahl EL, Ho RJ. The role of MDR1 genetic polymorphisms in inter-individual variability in P-glycoprotein expression and function. Curr Drug Metab 2004; 5(1): 11-19.
28. Turgut SE, Turgut GU, Omer Atalay ER. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey. Mol Biol Rep 2006; 33: 295-300.
29. Morita N, Yasumori T, Nakayama K. Human MDR1 polymorphism: G2677T/A and C3435T have no effect on MDR1 transport activities. Biochem Pharmacol 2003; 65(11): 1843-1852.
30. Tanabe MI, Ieiri IC, Nagata NA, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al. Expression of P-glycoprotein in Human Placenta: Relation to Genetic Polymorphism of the Multidrug

Resistance (MDR)-1Gene. J Pharmacol Exp Ther 2001; 297(3): 1137-1143.

31. Ameyaw MM, Regateiro F, Li T, Liu X, Tariq M, Mobarek A, et al. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. Pharmacogenetics 2001; 11(3): 217-221.
32. Bernal ML, Sinues B, Fanlo A, Mayayo E. Frequency distribution of C3435T mutation in exon 26 of the MDR1 gene in a Spanish population. Ther Drug Monit 2003; 25(1): 107-111.
33. Jamroziak K, Balcerczak E, Mlynarski W, Mirowski M, Robak T, et al. Distribution of allelic variants of functional C3435T polymorphism of drug transporter MDR1 gene in a sample of Polish population. Pol J Pharmacol 2002; 54(5): 495-500.
34. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. Pharm Res 2001; 18(10): 1400-1404.
35. Penna G, Allegra A, Alonci A, Aguennouz M, Garufi A, Cannavò A, et al. MDR-1 polymorphisms (G2677T and C3435T) in B-chronic lymphocytic leukemia: an impact on susceptibility and prognosis. Med Oncol 2010; 28(4): 1549-1554.
36. Drozdzik M, Bialecka M, Mysliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. Pharmacogenetics 2003; 13(5): 259-263.
37. Miladpoor B, Behravan J, Nejatshokouhi A, Banihashem A, Smaili H, Meshkibaf MH, et al. Association between MDR1 C3435T Gene Polymorphism and Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Iranian Population. Iran Red Crescent Med J 2010; 12(3): 277-281.
38. Azarpira N, Aghdaie MH. Frequency of C3435T MDR1 and A6896G CYP3A5 single nucleotide polymorphism in an Iranian population and comparison with other ethnic groups. Med J I.R. Iran 2006; 20(3): 131-136.
39. Khedri A, Nejat-Shokouhi A, Salek R. Esmaeili H, Mokhtarifar A, Entezari Heravi R, et al. Association of the colorectal cancer and MDR1 gene polymorphism in an Iranian population. Mol Biol Rep 2011; 38(5): 2939-2943.
40. Farnood A, Naderi N, Mirhasani 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.
41. Sparreboom A, van Asperen J, Mayer U, Schinkel AH, Smit JW, Meijer DK, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. Proc Natl Acad Sci U SA 1997; 94(5): 2031-2035.
42. Schinkel AH, Mol CA, Wagenaar E, van Deemter L, Smit JJ, Borst P, et al. Multidrug resistance and the role of P glycoprotein knockout mice. Eur J Cancer 1995; 31A(7-8): 1295-1298.
43. Scheaffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, Zanger UM, et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. Lancet 2001; 358(9279): 383-384.