Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2013; 16(79): 76- 83

Investigation of C1236T polymorphism in MDR1 gene in children with acute lymphoblastic leukemia

Mokhberian [1]*, Mahjoubi F[2], Pourahmad R[3], Alivand M [4]

1- Department of Genetic, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran
2- Dept of Medical Genetic, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
3- Department of Genetic, shahrekord University, Shahrekord, Iran
4- Department of Genetic, Guilan University, Rasht, Iran

Received:10 Sep 2013, Accepted: 20 Nov 2013

Abstract

Background: Multidrug resistance is the main reason of unsuccessful chemotherapy. The most important cause of drug resistance is ATP dependent pumps such as MDR1 that extrude drugs from the cell. MDR1 gene is highly polymorphic and it seems that these polymorphisms influence the gene expression and response to treatment. The aim of this study was to investigate MDR1 gene C1236T polymorphism and it's association with response to treatment in children with acute lymphoblastic leukemia.

Materials & Methods: In this descriptive analytical study, MDR1 gene C1236T polymorphism was investigated in 44 children with acute lymphoblastic leukemia and 40 healthy individuals by ARMS-PCR technique. Association of this polymorphism with response to treatment was also evaluated. Data were analyzed by SPSS software using Chi-square test and p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: There was no significant difference in frequencies of C1236T polymorphism between patients and healthy group (p=0.876). Also there was not significant difference about frequency of polymorphism between responders and non responders (p=0.304).

Conclusion: It seems that there is no correlation between C1236T polymorphism of MDR1 gene and response to treatment, and the role of this polymorphism in MDR1 gene expression in children with acute lymphoblastic leukemia and response to treatment is still controversial.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Genetic Polymorphism, Drug Resistance,

*Corresponding Author:
Adress: Dept of Genetic, Shahroud University of Medical Sciences,Shahroud,Iran.
Email:n_mokhberian@yahoo.com

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال 16، شماره 10 (شماره پیاپی 79)، دی 1392، 76- 83

بررسی پلی مورفیسم C1236T ژن MDR1 در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد

ندا مخبریان*[1]، فروزنده محجوبی[2]، راضیه پوراحمد[3]، مجتبی علیوند[4]

1. مربی، گروه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران
2. استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران
3. استادیار، گروه ژنتیک، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
4. فوق لیسانس ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

تاریخ دریافت: 92/6/19 تاریخ پذیرش: 92/8/29

چکیده

زمینه و هدف: دلیل اصلی عدم موفقیت شیمی درمانی، مقاومت دارویی چند گانه می‌باشد. مهم‌ترین علت مقاومت دارویی، پمپ‌های وابسته به ATP مانند MDR1 هستند که باعث خروج دارو از سلول‌ها می‌شوند. ژن MDR1 بسیار پلی مورفیک می‌باشد و به نظر می‌رسد این پلی مورفیسم‌ها بر روی بیان ژن و در نتیجه پاسخ به درمان موثر است. هدف از این مطالعه بررسی پلی مورفیسم C1236T ژن MDR1 و ارتباط آن با پاسخ به درمان درکودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی تحلیلی پلی مورفیسم C1236T ژن MDR1 در 44 کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و 40 فرد سالم توسط تکنیک ARMS-PCR مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین ارتباط این پلی مورفیسم با پاسخ به درمان نیز مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و تست مربع کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سطح معنی داری نیز زیر 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند (p=0/876). هم‌چنین بین کسانی که به درمان پاسخ داده بودند و آنهایی که به درمان پاسخ نداده بودند از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معنی‌داری دیده نشد (p=0/304).

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که بین پلی مورفیسمC1236T با پاسخ به درمان ارتباط معنی داری وجود ندارد و نقش این پلی مورفیسم در بیان ژن MDR1 در لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان و پاسخ به درمان مورد سوال می‌باشد.

واژگان کلیدی: لوسمی لنفوبلاستیک حاد، پلی مورفیسم C1236T، مقاومت دارویی، MDR1

***مولف مسئول:** شاهرود، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، گروه ژنتیک

Email:n_mokhberian@yahoo.com

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد(Acute Lympholastic Leukemia- ALL)، شایع‌ترین نوع لوسمی در کودکان است(1). بروز سالانه این نوع لوسمی بیش از چهل مورد در هر یک میلیون کودک است. طبق تحقیقات انجام شده در ایران این نوع لوسمی بیش‌ترین درصد را در بین کل سرطان‌های کودکان زیر 15 سال را شامل می‌شود(2). یکی از مشکلات درمان بیماران مبتلا به سرطان مقاومت دارویی است به طوری که این بیماران نسبت به داروهای مختلف که مکانیسم اثر متفاوتی دارند مقاوم می‌شوند(3). مکانیسم‌های متعددی در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند که از آن جمله می‌توان به خروج دارو از سلول به کمک پمپ‌های وابسته به ATP، تغییر در ژن‌ها و پروتئین‌های کنترل کننده آپوپتوز(مانند P53)، فعال شدن مسیرهای دخیل در ترمیم DNA، خنثی شدن داروها در درون سلول و تغییر در توبولین و میکروتوبول‌ها اشاره کرد(4). پروتئین‌های ATP Binding Cassette ABC transporter(transporter) به ATP باند شده و با استفاده از انرژی آن بسیاری از مواد را از طریق غشاء پلاسمایی و هم‌چنین غشاهای درون سلولی مانند رتیکولوم اندوپلاسمیک پراکسیزوم و میتوکندری منتقل می‌کنند(5). در انسان 48 ژن ABC transporter وجود دارد که این ژن‌ها بر اساس تشابه اسیدهای آمینه و سازماندهی دومن‌هایشان به هفت زیر گروه تقسیم می‌شوند(6). p-گلیکوپروتئین(P-glycoprotein) با وزن مولکولی 170 کیلو دالتون عمومی‌ترین ABC transporterروی غشاء است که توسط ژنMDR1 کد دهی می‌شود. ژن MDR1 با 28 اگزون و طول 120 کیلوباز بر روی کروموزوم شماره 7 قرار دارد(7q21.12). عملکرد اصلی این پروتئین خروج مواد سمی از سلول و محافظت سلول در برابر مواد سمی است. این پروتئین دارای دو دومن اتصال به آدنوزین تری فسفات است و دو دومن درون غشایی دارد که هر کدام 6 بار در غشا فرو رفته‌اند. این ناحیه به داروهای هیدروفوب با بار مثبت یا خنثی متصل می‌شود و آنها را از سلول به سمت خارج انتشار می‌دهد. علاوه بر آن تعداد داروهای ضد سرطان مانند اتوپوزاید، داکسوروبیسین و وین بلاستین را نیز به خارج از سلول انتقال می‌دهد(7). ژن MDR 1 در سلول‌های طبیعی روده، کبد، کلیه، سدخونی-مغزی و سلول‌های خون‌ساز بیان می‌شود. تاکنون حدود 50 پلی مورفیسم در این ژن گزارش شده است(8). برخی پلی مورفیسم‌ها روی فارماکوسینتیک و فارماکودینامیک برخی سوبستراهای دارویی اثرگذار هستند که از آن میان به نظر می‌رسد پلی مورفیسم C1236T در اگزون 12 بر بیان ژن MDR1 و در نتیجه بر مقاومت دارویی و پاسخ به درمان موثر باشد(9- 11). با توجه به این‌که شیمی درمانی، یکی از درمان‌های مهم و جدی در کنترل لوسمی است، بنابر این بررسی علت‌یابی عدم موفقیت شیمی درمانی و تعیین مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با آن در بیماران مبتلا از اهمیت بالایی برخوردار است. در نهایت می‌توان از این نتایج برای پایه‌گذاری مارکر ژنتیکی جهت ارزیابی بیماران در زمان درمان و پس از درمان استفاده کرد و با استفاده از مولکول‌های دارویی ساده جهت منحرف کردن فعالیت این ژن‌ها در بیمارانی که در معرض مقاومت دارویی هستند، به درمان هر چه بهتر این بیماران در آینده کمک نمود. در این مطالعه فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم C1236T در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و ارتباط آن با پاسخ به درمان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی، بعد از اخذ رضایت نامه کتبی از 44 کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد(45 درصد دختر، 55 درصد پسر با میانگین سنی 6/72 سال) و 40 فرد سالم(65 درصد دختر و 35 درصد پسر با میانگین سنی 11/46 سال)به عنوان گروه کنترل نمونه خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد. DNA نمونه خون محیطی بیماران و گروه کنترل توسط کیت ژن فناوران استخراج گردید و لوله‌های

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

حاوی DNA تا زمان انجام واکنش PCR در دمای منهای 20 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بررسی کمی و کیفی DNAاستخراج شده با روش اسپکتروفوتومتری و الکتروفورز روی ژل آگارز 1/5 درصد انجام گردید. جهت انجام Amplification Refractory) Mutation System) ARMS-PCR و تشخیص پلی مورفیسم C1236T در اگزون شماره 12 از پرایمرهای ذکر شده در جدول 1 استفاده شد. برای انجام واکنشARMS-PCR از ویال‌های آماده شرکت تکاپوزیست شامل آنزیم تک پلیمراز، کلریدمنیزیم، بافر PCR10X و dNTP به حجم 5 میکرولیتر استفاده شد. سپس به این ویال‌ها میزان 0/5 میکرولیتر از هر پرایمر به غلظت 0/5 میکرومول بر لیتر، 20 میکرولیتر ddH2O و 2 میکرولیتر DNA اضافه شد. شرایط دمایی PCR عبارت بود از:

1. مرحله واسرشت اولیه(Denaturation) 95c° به مدت 5 دقیقه (یک سیکل)
2. مرحله واسرشت 94c° به مدت 30 ثانیه
3. مرحله اتصال(Annealing) 60c° به مدت 30 ثانیه
4. مرحله طویل سازی(Extension) 72c° به مدت 40 ثانیه(مرحله 2 تا 4، 35 سیکل تکرار شد)
5. مرحله طویل سازی نهایی 72c ° به مدت 10 دقیقه(یک سیکل)

جدول 1. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای ARMS-PCR

نام	توالی پرایمر	طول	محصول
1236F	5'TTCGAAGAGTGGGCACAAACCAGATAA 3'	27 جفت باز	
1236R	5'GATGTGCAATGTGACTGC3'	18 جفت باز	444 جفت باز
C1236F	5'CTCACTCGTCCTGGTAGATCTTGAAGTG C3'	29 جفت باز	200 جفت باز
T1236R	5'CCACTCTGCACCTTCAGGTTCCGA3'	23 جفت باز	297 جفت باز

پس از تکثیر قطعات، الکتروفورز محصول PCR روی ژل آگارز 1/5 درصد انجام شد و سپس با استفاده از اتیدیو یروماید رنگ آمیزی شد.

محصولات حاصل از ARMS-PCR عبارتند از: قطعات 297 جفت باز(Base pair) و444 جفت باز برای ژنوتیپ TT و قطعات 200 جفت باز و 444 جفت باز و 297 جفت باز برای ژنوتیپ CT و قطعات 200 جفت باز و 444 جفت باز برای ژنوتیپ CC .

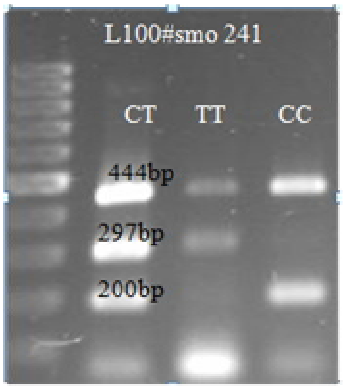
از نرم افزار SPSS نسخه 16 برای ثبت داده‌ها و آنالیز آماری استفاده شد. برای بررسی فراوانی ژنوتیپ و اختلاف آن در گروه کنترل و بیمار و هم‌چنین بررسی رابطه ژنوتیپ با پاسخ به درمان از تست کای اسکوئر استفاده گردید. حدود اطمینان در تمامی آزمایشات 95 درصد در نظر گرفته شد و سطح معنی داری نیز کمتر از 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

فراوانی آلل و ژنوتیپ در بیماران و گروه کنترل محاسبه و مقایسه گردید. فراوانی آلل C و T در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد به ترتیب عبارت بود از 44/3 درصد و 55/7 درصد و در گروه کنترل این فراوانی برابر با 41/25 درصد و 58/75 درصد بود. دو گروه از نظر فراوانی آلل C و T اختلاف معنی‌داری نشان ندادند(p=0/668). ژنوتیپ CC در 6 نفر(13/6 درصد)، ژنوتیپ CT در 27 نفر(61/4 درصد) و ژنوتیپ TT در 11 نفر(25 درصد) از بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مشاهده شد. محصول الکتروفورز واکنش ARMS-PCR برروی ژل آگارز در شکل 1 نشان داده شده است. فراوانی ژنوتیپ C1236T ژن MDR1 در گروه کنترل شامل 5 نفر(12/5 درصد)ژنوتیپ CC، 23 نفر(57/5 درصد) ژنوتیپ CT و 12 نفر(30 درصد)ژنوتیپ TT بود. بین بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و گروه کنترل از

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

نظر فراوانی ژنوتیپی اختلاف معنی داری دیده نشد(p=0/876)(جدول 2).



شکل 1. محصولات حاصل از ARMS-PCR عبارتند از: قطعات 297 جفت باز و 444 جفت باز برای ژنوتیپ TT و قطعات 200 جفت باز و 444 جفت باز و 297 جفت باز برای ژنوتیپ CT و قطعات 200 جفت باز و 444 جفت باز برای ژنوتیپ CC

جدول 2. فراوانی ژنوتیپ پلی مورفیسم C1236T ژن MDR1 در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و گروه کنترل

ژنوتیپ / گروه	TT تعداد (درصد)	CT تعداد (درصد)	CC تعداد (درصد)
مبتلا به سرطان	(25) 11	(61/4) 27	(13/6) 6
کنترل	(30) 12	(57/5) 23	(12/5) 5

از 44 بیمار 11نفر(29 درصد) به درمان پاسخ نداده بودند و 33 نفر (75 درصد) پاسخ داده بودند(جدول 3). بین گروه پاسخ دهنده به درمان و آنهایی که به درمان پاسخ نداده بودند از نظر فراوانی ژنوتیپ اختلاف آماری معنی داری دیده نشد(p=0/304).

جدول 3. فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم c1236T ژن MDR1 در بیماران پاسخ دهنده به درمان و گروه مقاوم به درمان

ژنوتیپ / گروه	TT تعداد (درصد)	CT تعداد (درصد)	CC تعداد (درصد)
پاسخ دهنده	(27/3) 9	(63/6) 21	(9/1) 3
غیر پاسخ دهنده	(18/2) 2	(54/5) 6	(27/3) 3

بحث

در این مطالعه بین گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. هم‌چنین بین بیماران پاسخ دهنده به درمان و بیماران مقاوم به درمان از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معنی داری دیده نشد. مقاومت دارویی چندگانه نسبت به داروهای مختلف ضد سرطان یکی از مشکلات اساسی در درمان سرطان‌ها از جمله لوسمی است(12، 13). علی رغم پیشرفت در درمان بیماران مبتلا به لوسمی، در بین 60 تا 80 درصد بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد که تقریبا درمان نسبی می‌یابند، با وجود موفقیت شیمی درمانی در مراحل آغازین فقط در 10 تا 20 درصد بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد، سرطان کاملا از

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

بین می‌رود درمابقی موارد بیماران بعد از کسب یک بهبودی نسبی با شیمی درمانی سرطان دوباره عود می‌کند. با توجه به این‌که شیمی درمانی، یکی از درمان‌های مهم و جدی در کنترل لوسمی است، بنابر این بررسی علت یابی عدم موفقیت شیمی درمانی و تعیین مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با آن در بیماران مبتلا از اهمیت بالایی برخوردار است. یکی از مکانیسم‌های مقاومت دارویی خروج دارو از سلول توسط پمپ‌های وابسته به ATP است و MDR1 از شناخته شده‌ترین آن‌ها می‌باشد. ژن MDR1 بسیار پلی مورفیک بوده و فراوانی آلل‌های آن در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. مطالعات زیادی در ارتباط با نقش پلی مرفیسم‌های MDR1 در ایجاد بیماری‌هایی مانند سرطان، صرع یا نقش آنها در پیش آگهی و علائم بالینی بیماری‌ها مانند نقش آن در مقاومت دارویی صورت گرفته است. پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی خاموش در ژن MDR1 پلی مورفیسم C1236T است که در آن یک تغییر کدونی GGC به GGT رخ می‌دهد، که هر دو کد کننده اسید آمینه‌ی گلایسین در موقعیت 412 هستند. پیشنهاد شده است که این پلی مورفیسم ممکن است با ایجاد یک جایگاه توقف در ناحیه‌ی بین غشایی ششمین دومن ژن MDR1 باعث تغییر در تاخوردگی (folding) پروتئین می‌شود. این تا خوردگی منجر به اختصاصیت سوبسترا نیز می‌گردد. به نظر می‌رسد که این پلی مورفیسم خاموش موجب تاخیر در حرکت tRNA می‌شود. این پلی مورفیسم با انواع تفاوت‌هایی که در پاسخ به دارو رخ می‌دهد، مرتبط است و می‌تواند روی بیان ژن و توالی اسیدهای آمینه در پروتئین‌ها و کارکرد آنها اثر بگذارد بنابر این نتایج حاصل از مطالعات مختلف، اهمیت بررسی در زمینه‌ی نقش پلی مورفیسم‌های MDR1 در ایجاد مقاومت دارویی را بیش از پیش نشان می‌دهد. هم‌چنین دانستن فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی در بین جمعیت‌های مختلف برای پیش بینی پاسخ به درمان نیز از اهمیت بالایی برخوردار است(9). در تحقیق حاضر هدف بررسی فراوانی پلی مورفیسم C1236T ژن MDR1 در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد بود و هم‌چنین ارتباط این پلی مورفیسم و پاسخ به درمان مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق اختلاف آماری معنی داری از نظر پلی مورفیسم C1236T بین گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. بین پلی مورفیسم C1236T و پاسخ به درمان نیز ارتباط آماری معنی‌داری پیدا نشد. همانند مشاهدات مطالعه ما، کوین اورایاما و همکاران نیز هیچ اختلاف آماری معنی داری از نظر فراوانی پلی مورفیسم C1236T در دو گروه بیمار و سالم نیافتند(14). وندرهولت و همکاران نشان دادند که واریانت‌های آللی مختلف MDR1 با عملکرد این پروتئین همراه نبوده و هیچ‌گونه ارتباطی با مقاومت به درمان ندارد(15). مشابه این یافته‌ها در مطالعات سایر محققین بر روی بیماران مبتلا به سرطان‌های دیگر نیز گزارش شده است(16، 17). در حالی که گرین و همکاران نشان دادند که فراوانی ژنوتیپ C1236T با مقاومت به درمان ارتباط داشته به گونه‌ای که بیماران لوسمی با ژنوتیپ CC بقای کمتری نسبت به دیگر ژنوتیپ‌ها دارند(11). هم‌چنین لی وو و همکاران نیز در تحقیقی دیگر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان بین پلی مورفیسم C1236T و پاسخ به درمان ارتباط آماری معنی داری به دست آورد(18). باید توجه داشت که بیان و عملکرد MDR علاوه بر پلی مورفیسم به عوامل دیگری مانند تقویت ژنی و دمتیلاسیون پروموتر نیز بستگی دارد. با توجه به نتایج مطالعات انجام شده نقش این پلی مورفیسم در بیان ژن MDR1 و پاسخ به درمان هنوز مورد سوال است. لذا به نظر می‌رسد علاوه بر بررسی بیشتر و مطالعه حجم نمونه بیشتر باید جنبه‌های دیگر مانند تقویت ژنی نیز در این بیماران مورد بررسی قرار بگیرد. سؤال‌های زیادی در ارتباط با سازوکارهای مقاومت سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی باید پاسخ داده شود و بررسی‌های بیشتری در مورد شناخت سازوکارهای مقاومت چند دارویی در آزمایش‌های بالینی باید صورت پذیرد. بنابر این واضح است که هنوز درک بهتری از سازوکارهای دخیل در مقاومت دارویی به منظور تکوین استراتژی‌های درمانی جدید لازم می‌باشد.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

نتیجه‌گیری

در این مطالعه بین گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ تفاوت معنی داری وجود نداشت. هم‌چنین بین بیماران پاسخ دهنده به درمان و بیماران مقاوم به درمان از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معنی داری دیده نشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از حمایت کننده مالی و تدارکاتی این پروژه تحقیقاتی به کد 283 و 220 با موضوع بررسی بیان ژن‌های دخیل در مقاومت به شیمی درمانی، مصوب در پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری و هم‌چنین پرسنل محترم مرکز هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان کودکان مفید و پرسنل محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک تشکر و قدردانی می گردد.

منابع

1. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2008. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2011.
2. Mousavi SM, Pourfeizi A, Dastgiri S. Childhood cancer in Iran. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2010;32(5):376-82.
3. Longley D, Johnston P. Molecular mechanisms of drug resistance. The Journal of pathology. 2005;205(2):275-92.
4. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP–dependent transporters. Nature Reviews Cancer. 2002;2(1):48-58.
5. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. Annual review of medicine. 2002;53(1):615-27.
6. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Journal of Lipid Research. 2001;42(7):1007-17.
7. van der Deen M, De Vries E, Timens W, Scheper RJ, Timmer-Bosscha H, Postma DS. ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung. Respir Res. 2005;6(1):59-60.
8. Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim I-W, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A" silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. Science. 2007;315(5811):525-8.
9. Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins & Proteomics. 2009;1794(5):860-71.
10. Xing Q, Gao R, Li H, Feng G, Xu M, Duan S, et al. Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. Pharmacogenomics. 2006;7(7):987-93.
11. Green H, Falk I, Lotfi K, Paul E, Hermansson M, Rosenquist R, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with survival and in vitro cytotoxicty in de novo acute myeloid leukemia with normal karyotype. The pharmacogenomics journal. 2010;12(2):111-8.
12. Stavrovskaya A. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry c/c of Biokhimia. 2000;65(1):95-106.
13. Löwenberg B, Sonneveld P. Resistance to chemotherapy in acute leukemia. Current opinion in oncology. 1998;10(1):31-6.
14. Urayama KY, Wiencke JK, Buffler PA, Chokkalingam AP, Metayer C, Wiemels JL. MDR1 gene variants, indoor insecticide exposure, and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2007;16(6):1172-7.
15. Van der Holt B, Van den Heuvel-Eibrink MM, Van Schaik RH, van der Heiden IP, Wiemer EA, Vossebeld PJ, et al. ABCB1 gene polymorphisms are not associated with treatment outcome in elderly acute myeloid leukemia patients&ast. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2006;80(5):427-39.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 19:36 +0330 on Saturday February 24th 2018

16. Kurzawski M, Droździk M, Suchy J, Kurzawski G, Białecka M, Górnik W, et al. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in colon cancer patients. European journal of clinical pharmacology. 2005;61(5-6):389-94.
17. Wang L-H, Song Y-B, Zheng W-L, Jiang L, Ma W-L. The association between polymorphisms in the MDR1 gene and risk of cancer: a systematic review and pooled analysis of 52 case–control studies. Cancer cell international. 2013;13(1):46-7.
18. Wu H, Kang H, Liu Y, Tong W, Liu D, Yang X, et al. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes. Journal of cancer research and clinical oncology. 2012;138(9):1449-62.