

Dışa Atım Pompa Sistemleri ve Bu Sistemlerin Kanser Tedavisindeki Etkinlikleri

Efflux Pumps Systems and Effects of These Systems in Cancer Treatment

Dilek Özgen Gülyenli¹, Elvan Bakar²

¹Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

²Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri AD

ÖZ

Membranlar hücreleri çevresinde ayıran, lipit, proteinler ve karbonhidratlardan oluşan çift tabakalı yapılardır. Çeşitli moleküllerin hücre zarı boyunca taşınmasını sağlayan sistemler arasında hücre zarına yerleşmiş taşıyıcı proteinler bulunmaktadır.

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasıyla karakterize bir grup hastalığın genel adıdır. Ortalama ömrün uzaması gibi çeşitli etkenler ile kanser görülme sıklığı artmaktadır. Kanser tedavisi önündeki en önemli engellerden bir tanesi, kanser hücrelerinin kemoterapötiklere karşı geliştirdikleri çoklu ilaç direncidir. Bu dirence sebep olan en önemli etkenlerden birisi ABC taşıyıcı proteinlerdir. Günümüze kadar keşfedilmiş 49 üyesi bulunan bu protein süper ailesinin, in vivo şartlarda çoklu ilaç direnci ile ilişkili olduğu belirlenmiş dört üyesi bulunmaktadır. Bunlar P-glikoprotein (P-gp, MDR1), çoklu ilaç direnci ilişkili protein (MRP1), göğüs kanseri direnç proteini (BCRP) ve ABCC10'dur. Bu proteinler, kimyasal yapısı ve etki mekanizmaları bakımından birbirinden çok farklı pek çok antikanser ilacını hücre dışına atarak, kanser hücrelerinin kemoterapötiklere direnç geliştirmesine neden olmaktadır.

Kanser hücrelerinde oluşan çoklu ilaç direncini atlatmak ve bu hücreleri antikanser ilaçlarına tekrar duyarlı hale getirmek için denenen stratejilerden birisi, antikanser ilaçların P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte verilmesidir. Bu amaçla üç nesil P-glikoprotein inhibitörü geliştirilmiştir. Henüz klinik çalışmalarda başarı gösteremeyen bu inhibitörler, kanser tedavisi açısından üzerinde durulması gereken çok önemli bir alanı oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: : ABC taşıyıcılar, çoklu ilaç direnci, kanser

ABSTRACT

Membranes, which separate the cells from their environment, are two-layered structures composed of lipids, proteins and carbohydrates. One of the systems that allow the transport of various molecules accros cell membranes are carrier proteins that are located on the cell membrane.

Cancer is the general name of a group of diseases characterized by uncontrolled cell proliferation. The incidence of cancer is increasing with various factors such as the average life span. One of the most important obstacles to cancer treatment is multidrug resistance, which cancer cells develop against chemotherapeutics. ABC carrier proteins are one of the most important factors that cause this resistance. Until today 49 members of this protein superfamily has been discovered, there are four members who are found to be associated with multiple drug resistance in vivo conditions. These are P-glycoprotein (MDR1), multidrug resistance-associated protein (MRP1), breast cancer resistance protein (BCRP) and ABCC10. These proteins can efflux many different anticancer drugs which are different from each other in terms of chemical structure and mechanism of action and cause cancer cells to develop resistance to chemotherapeutics.

One strategy that has been tried to overcome the multiple drug resistance that occurs in cancer cells and make these cells susceptible to anticancer drugs is the co-administration of anticancer drugs with P-glycoprotein inhibitors. Three generations of P-glycoprotein inhibitors have been developed for this purpose. These inhibitors, which have not yet been successful in clinical trials, constitute a very important area to be addressed in terms of cancer treatment..

Key Words: ABC carriers, multi drug resistance, cancer

Sorumlu Yazar: Dilek ÖZGEN GÜLYENLİ

Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Balkan Yerleşkesi 22030 Edirne, Türkiye

dilekgunyenli@gmail.com

Geliş Tarihi: 05.07.2018 – Kabul Tarihi: 02.01.2019

1. GİRİŞ

Kanser, çoğunluğu edinsel olarak ya da çevresel faktörlerin etkisi ile gerçekleşen DNA hasar ve mutasyonlarının sebep olduğu genetik bir hastalıktır. Sağlıklı hücreler belirli hızla ve kontrollü olarak çoğalırlar. Kanserli hücreler ise hücre bölünmesini denetleyen mekanizmalardan kaynaklanan hatalardan dolayı kontrolsüz biçimde bölünmeye devam ederler (1). Bu hücrelerde yapısal ve işlevsel bozukluklar oluşur. Kanserde, DNA metilasyonunun bölgesel artışları ve histon modifikasyonundaki değişiklikler, bu modifikasyonları düzenleyen genlerde gerçekleşen mutasyonların neden olduğu epigenetik etkenler önemli rol oynamaktadır. Kanser tedavisinde temel mekanizma, kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlar ile yok edilmesi esasına dayanmaktadır. Kemoterapötik ajanların bir çoğu sistemik olarak etki gösterirler. Ancak durum sağlıklı vücut hücrelerinin de zarar görmesine yol açmaktadır. Kanser hücrelerinin kemoterapötik ajanlardan korunmak üzere geliştirdikleri pek çok mekanizma tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Bu anlamda üzerinde durulması gereken en önemli nokta çoklu ilaç direnç mekanizmalarıdır. Kanser hücrelerinin, birbirinden bağımsız sınıflardaki antikanser ilaçlarına karşı geliştirdikleri, yapısal veya mekanistik direnç, çoklu ilaç direnci olarak tanımlanmaktadır (2). Hem gerçek direnç hem de edinilen direnç kemoterapötiklerin tedavideki etkinlikleri azaltan önemli unsurlardır (3). İlaç direnci metodlarının bazıları hastalığa özgü olabileceği gibi bazıları da hastalıktan bağımsız (effluks) olarak gelişmektedir (4). Bu direnç mekanizmaları doğal olarak bulunabildikleri gibi sonradan da ortaya çıkabilir. Başlangıçta birçok sitotoksik ajana duyarlı tümör hücreleri zamanla farklı gruplara ait antikanser ilaçlarına karşı direnç geliştirebilir (5).

Kanser tedavisinde rol oynayan direnç mekanizmaları:

Çoklu ilaç direnci ile ilişkili ilaçlar yapısal olarak birbirlerine benzer değildir ve farklı moleküler hedefleri olan bileşiklerdir. Bu durum, kanserlerin nüks etmesine ve ölüme neden olmaktadır (6). Kanser hücrelerinde ilaç direnci oluşmasına neden olan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Çoklu ilaç direnci mekanizmaları arasında en belirgin olanı ATP-bağlayan kaset proteinlerin (ABC) aşırı ekspresyonudur (2). Bunun yanında ilaçların indüklediği apoptoza duyarsızlaşma ve detoksifikasyon gibi mekanizmalar da önemli rol oynamaktadır. Tümör hücreleri, ilaç effluksu, DNA hasarının tamiri, hücre ölümünün inhibisyonu, ilaç inaktivasyonu, ilaç hedefindeki değişiklikler, epigenetik ve epitelyal-mezenşimal geçiş gibi direnç mekanizmalarının bir veya birkaçını kullanarak sitotoksik ajanların etkilerinden kurtulmaya çalışmaktadırlar (4). Kanser tedavisinin önünde önemli bir engel olan ilaç direnci farklı faktörlere bağlıdır.

İlaç efluksu yapısal ve biyokimyasal olarak farklı pek çok endotoksinin ve ekzotoksinin hücre içi konsantrasyonunu azaltarak çoklu ilaç direncine neden olmaktadır. Substratın transmembran alana bağlanması ATP hidrolizi ile sonuçlanır. taşıyıcının konformasyonunda meydana gelen değişiklik, substratın hücre dışına atılmasına yol açmaktadır (4). Effluks mekanizması hücreleri toksinlerin hücre içinde aşırı birikiminden korumaktadır. ABC taşıyıcıları hepatositlerde, bağırsak epitelinde, kan-beyin bariyerinde yoğun olarak eksprese edilmektedirler. (5). ABC süper ailesinin üyeleri kanser hücrelerinde fazla eksprese edilerek, kanser hücrelerinin kemoterapötikler ve sitotoksik ajanlara karşı savunma oluşturmaları

sağlarlar. Tanımlanan 49 ABC taşıyıcıdan dördünün kanser hücrelerinde gelişen ilaç direncinde rol aldığı tespit edilmiştir. İlk keşfedilen ve tanımlanan ABC taşıyıcısı P-gp. P-gp, kanser hücrelerinde çoklu ilaç direncinde sorumlu olduğunun anlaşılmasıyla, çoklu ilaç direnci proteini 1 (MDR1) olarak tanımlanmış, ABC protein ailesinin bir üyesi olduğunun anlaşılmasıyla da ABCB1 olarak tanımlanmıştır. Bu aileye ait bir diğer protein çoklu ilaç direnci ilişkili protein 1 (MRP1)'dir ve ABCC1 olarak adlandırılmaktadır. Göğüs kanseri direnç proteini (BCRP) ABC ailesinin sınıflandırılmasına göre ABCG2 adını almıştır (3). Çoklu ilaç direnciyle ilişkili olduğu düşünülen ABC ailesi üyesi proteinlerden bir diğeri MDR7 proteindir ve ABCC10 adını almaktadır. Bu taşıyıcıların kendilerine özgü substratları arasında pek çok kanser ilacı bulunmaktadır.

Bazı kemoterapi ilaçları, direkt veya indirekt olarak kanser hücrelerinin DNA'sına hasar vermeyi amaçlamaktadır. Direnç geliştiren kanser hücreleri bu hasara yanıt olarak DNA hasarı onarım mekanizmalarını devreye sokarak bu hasarı geri çevirmeye çalışmaktadır. DNA'ya hasar veren kemoterapötikler ile DNA tamir mekanizmalarını inhibe eden ilaçların birlikte kullanımı, dirençli kanser türleri üzerindeki tedavi etkinliğini artırmaktadır (4).

Hücre ölümü, nekroz, apoptoz ve otofaji ile gerçekleşmektedir. Apoptoz programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır. Bir çok dokuda fizyolojik olarak da gerçekleşen apoptoz, mitokondri aracılıklı içsel yolak ve ölüm reseptörlerinin devrede olduğu dışsal yolak olmak üzere iki mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bazı kanser türlerinde Bcl-2 protein ailesi gibi antiapoptotik proteinlerin yüksek oranda eksprese edilmeleri bunları ilaç geliştirme konusunda önemli hedefler haline getirmektedir (4).

Birçok antikanser ilacının etki gösterebilmesi için in vivo şartlarda aktive edilmesi gerekmektedir. Çeşitli karmaşık mekanizmalar ile gerçekleşen bu ilaç aktivasyonundaki değişiklikler veya down regülasyon ilaç etkisini azaltmakta veya ortadan kaldırmaktadır (4).

İlaç aktivasyonu veya inaktivasyonundan sorumlu mekanizmalardan bazıları şöyle sıralanabilir:

- Sitokrom p450 sistemi (CYP450),
- Glutasyon-S-transferaz (GST) süperailisi,
- Gridin difosfo-glukuronoziltransferaz (UGT) süperailisi.

Kanser hücreleri bu mekanizmalar ile antikanser ilaçların aktivasyonunun azaltarak direnç geliştirebilmektedir (4).

Birçok ilacın etkinliğin moleküler hedefine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu hedefteki modifikasyonlar veya mutasyonlar etki seviyesini belirlemektedir. Pek çok antikanser ilacı, DNA'yı yanlış katlanmalardan koruyan topoizomeraz II'yi hedeflemektedir. Bazı hücre hatlarında topoizomeraz II genlerindeki mutasyonlar ile bu tür ilaçlar karşı direnç geliştiği gözlenmiştir. Bir diğer grup antikanser ilacının hedefi ise insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) gibi kinazlardır. HER2'nin göğüs kanseri hastalarının %30'unda aşırı eksprese edildiği belirlenmiştir. Uzun süre bu hedefi inhibe eden ilaçların kullanılması sonucu direnç gelişebilmektedir (4).

Direnç mekanizmalarının epigenetik değişimler ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. Epigenetik, DNA dizisinde bir değişiklik olmadan kromatin yapısındaki kalıtsal değişiklikler ile gen ekspresyonunun düzenlenmesidir. DNA'nın metilasyonu ve asetilasyonu epigenetik değişimlere neden olan mekanizmalardır. Metilasyon yoluyla gerçekleşen histon modifikasyonu, kromatin konformasyonunu değiştirerek kanser hücrelerinde normal

regülasyonunu bozmakta ve bunun sonucu tümör supresör genler susturulmakta ve onkogen genler ise aşırı eksprese edilmektedir (4).

Direnç mekanizmaları ve epigenetik değişimler arasındaki ilişki, direnç oluşumunu önlemek veya oluşan direnci geri çevirmek adına bir avantaj olarak görülmektedir. Epigenetik mekanizmaların çoğunlukla geri dönüşümlü olması bu konuda umut vaad edici noktadır. Örneğin, MDR1 promotörünün metilasyonu MDR1 transkripsiyonunu kontrol etmekte ve ilaç direncini artırmaktadır. Bu durum da onu epigenetik tedavi için iyi bir hedef haline getirmektedir (4, 7).

Epitelyal-mezenşimal geçiş (EMT), solid tümörlerin metastatik özellik göstermesinde etkili olan bir yoldur. Metastaz, kanser hücreleri ve onu çevreleyen stromal hücrelerin değişimini de içeren karmaşık bir mekanizmadır. EMT sürecinde kanser hücreleri, hücrelerin birbirine tutunmasını sağlayan adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu azaltırken, hücrenin hareketini sağlayan reseptörlerin ekspresyonunu artırmaktadır. EMT oluşması sırasında gerçekleşen bazı faktörler direnç gelişimi konusunda önemli role sahiptirler. Bunlar tümörün metastatik seviyesiyle ilgili faktörlerdir (4).

Membran transporter sistemleri

Ökaryotik hücrelerdeki transporter sistemleri, çok farklı molekülleri plazma ve organel membranları boyunca taşınmasından sorumlu yapılardır. Molekül ve iyonların hücre içine taşınmasına influks, hücre dışına taşınmasına effluks olarak tanımlanmaktadır. Membran yapısında yer alan pasif transport sistemleri konsantrasyon gradienti doğrultusunda molekülleri taşıırken aktif transporterlar konsantrasyon gradientine karşı madde taşınmasından sorumludurlar. Membran transport proteinleri dört grupta incelenebilir. Bu gruplar;

- 1- İyon kanalları
- 2- Transporterlar
- 3- Aquaporinler
- 4- ATP bağımlı transport proteinleri

Membran yapısında yer alan, iyon kanalları, plazma membran yüzeyi boyunca voltaj farkı oluşturulması ve sürdürülmesine yardımcı olurlar. Hücrelerin elektrik potansiyelini kontrol ederler. İyon kanalları genelde kapalı konumda bulunurlar (8). Transporterlar, spesifik substratların membranlardan geçişini kolaylaştırırlar. Taşınma konsantrasyon gradienti ile aynı yönde veya zıt yönde olabilir. Pompanın konformasyonel değişimi taşımacak moleküllerin transferi için önemlidir. Bu transporterların çoğu solute-carrier (SLC) süper ailesine aittir. SLC gen ailesi, 55 alt ail eve bu alt ailelere ait 362 protein kodlayan genden oluşan bir süper ailedir (9,10). Bu genin ürünleri pasif taşıyıcılar, simporter ve antiporterlardır. Bu süper ailenin çok sayıda substratı bulunmaktadır (11). Aquaporinler, iki yönlü membran kanallarıdır. Membran boyunca oluşan osmotik gradient suyun taşınma hareketini oluşturan temel faktördür. ATP bağımlı pompalar ise ATP'nin hidrolizi ile açığa çıkan enerjiyi substratları taşımak için kullanırlar. ABC taşıyıcıları bu gruba örnektir. ABC taşıyıcılar yaptıkları taşımanın yönüne göre importer ve eksporter olarak iki grupta toplanabilirler. İmporter taşıyıcılar substratlarını hücre dışından hücre içerisine doğru taşıırken, eksporter taşıyıcılar substratlarını hücre içinden dış ortama doğru taşımaktadır (8).

ABC taşıyıcı protein ailesi ve çoklu ilaç direncine sebep olan ABC taşıyıcı proteinleri

ABC taşıyıcıları

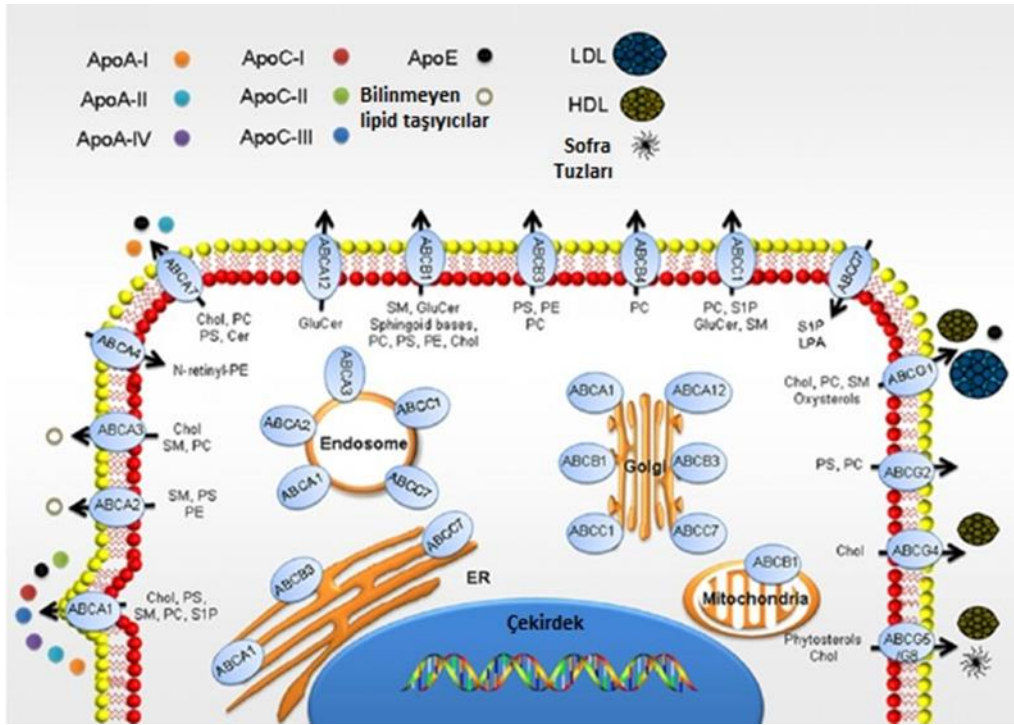
ABC taşıyıcıları, birçok hidrofobik bileşiği, derişim farkına karşı, hücre dışına pompalayan büyük bir ATP-bağımlı taşıyıcı aileden oluşmaktadır (8, 12). Bu taşıyıcılar, ATP bağlayan ve ATP'nin hidrolizinden açığa çıkan enerjiyi, substratların membran boyunca taşınmasında kullanan taşıyıcı sistemlerdir (12, 13). Hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda bulunan ABC taşıyıcıları birçok biyolojik süreçte rol almaktadır. Bitkiler, prokaryotlar ve arkelerde bulunan ABC importörler yaşamsal besin maddelerinin lipit membranlardan taşınmasından sorumludur (Şekil 1). Ayrıca birçok prokaryotik patojen, konak savunmasını atlatmak için ABC taşıyıcıları kullanmaktadır (14). İnsan ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcılar, 49 üyesi olan büyük bir membran protein kompleksidir. Sekans benzerliğine göre ABCA'dan ABCG'ye kadar isimlendirilmiş yedi alt aileye ayrılmıştır (3). İnsan genomu yedi alt aileye ayrılmış 49 ABC geni ihtiva ettiği bilinmektedir (8). İnsanda tanımlanmış 49 ABC taşıyıcıdan plazma membranında yerleşik olanlar çeşitli ilaçların, ilaç konjugatlarının ve metabolitlerinin hücre içi konsantrasyonunu önemli miktarda azaltmaktadır (3). ABC taşıyıcıları plazma membranının yanı sıra endoplazmik retikulum, peroksizom ve mitokondri membranı gibi intraselüler membranlarda da bulunmaktadır (15). Yapısal olarak tüm ABC taşıyıcıları ATP'nin bağlandığı bir çift nükleotit-bağlanma bölgesi (nucleotide-binding domain: NBD) ve 6 heliksli iki zar geçiş bölgesi (transmembrane domain: TMD) içerir (3, 16). Bu alanlar tek bir polipeptit zincir üzerinde yer alıyorsa tam taşıyıcı, iki ayrı parça halindeyse yarı taşıyıcı olarak tanımlanırlar (13).

NBD'lerin hepsi ortak bir yapısal katlanma gösterir ve muhtemelen üç boyutlu yapıları benzerdir. İyi derecede korunmuş olan NBD'ler ATP'yi bağlamaktan ve ATPaz ile hidroliz etmekten sorumludurlar. Bu şekilde açığa çıkan enerji ile translokasyon veya fizyolojik ve ksenobiyotik substratların hücrelerarası boşluğa atılması gerçekleşmektedir. NBD'ler sahip oldukları motiflere göre sınıflandırılmaktadırlar (14). Bu motifler Walker A, Walker B ve imza motifleridir. ATP'nin bağlanmasında bu motifler rol oynamaktadır (8).

ABC taşıyıcılar NBD'lerin temel yapısı ve sekansına göre sınıflandırılmaktadırlar (3).

ABC süper ailesinin katıldığı pekçok fizyolojik fonksiyon bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar:

1. Detoksifikasyon: ABCB1, ABCC1
2. Ksenobiyotikler ve oksidatif strese karşı koruma: ABCC alt ailesi
3. Absorbsiyon ve sekresyon: MDR'ler, MRP'ler
4. Lipid metabolizması: ABCA1, MDR3, ABCG'ler
5. Antijen sunumu: ABCB2 (TAP1), ABCB3 (TAP2) (13)



Şekil 1. Transport sistemlerin hücre membranı üzerinde yerleşimleri (www.researchgate.net'ten alınarak değiştirilmiştir)

Hidrofobik TMD'ler yapısal olarak çeşitlidir. Böylece konformasyonel değişiklikler ile çok sayıda substratın tanınıp taşınması sağlanabilmektedir. ABC taşıyıcılarındaki TMD'ler 5-10 arası helikse sahiptirler ve her bir taşıyıcı toplamda 10-20 heliks içermektedir (14). Fonksiyonel bir ABC taşıyıcısı iki çekirdek ünite gerektirir (8, 16). Bu üniteler ABCB1'de olduğu gibi TMD1-NBD1-TMD2-NBD2 formunu oluştururlar. Ancak diğer MDR proteinleri bazı farklılıklar gösterir. Örneğin ABCC2 proteini 5'li helikal transmembran kısmından oluşan bir N-terminal uç içermekte ve bu terminal uç terminal transmembran bölgesi olarak adlandırılır. Bu uç molekülün çekirdeğine L0 loopu ile bağlanır. ABCG2 proteini ise yarı-taşıyıcıdır. Diğerleriyle ters sırada bir TMD ve bir NBD içermektedir (3).

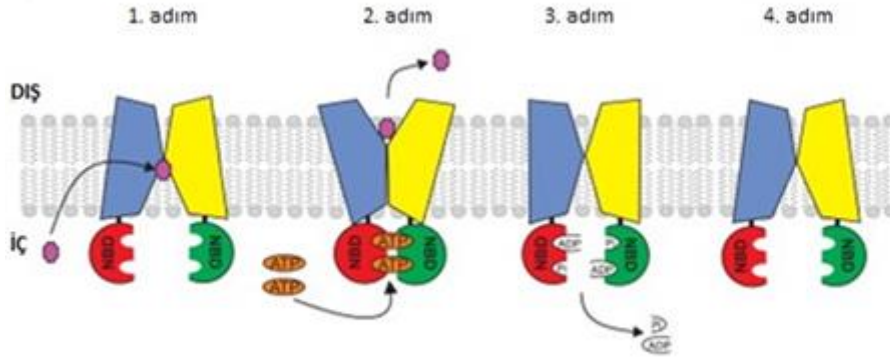
ABC taşıyıcı ile substratı arasındaki fizikokimyasal ilişkiler ve effluks mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte ATP'deki değişimin taşınmada önemli bir rolü olduğu kabul edilmektedir (3). Bir çok ABC taşıyıcısı için substrat, substrat-bağlayan protein (SBP) ile taşınmaktadır (Şekil 2), (14).

ABCA Alt ailesi

ABCA alt ailesi, çoğu lipit taşınmasında görevli on üç genden oluşmaktadır. ABCA proteinleri ABC taşıyıcıları arasında en büyükleridir. ABCA13 proteini 5058 aminoasit ile ABC süper ailesinin en büyük üyesidir (8).

ABCA1, hücreden kolesterol ve fosfolipitlerin atılmasından sorumludur. ABCA1 genlerindeki mutasyonlar Tangier hastalığına neden olmaktadır (16). Bu hastalarda fagosite edilen lipitler makrofajlardan atılamadığı için birikmekte, bunun sonucunda erken yaşta ateroskleroz gelişimi gözlenmektedir (13). ABCA4 retinaya özgüdür. Özellikle fotoreseptörlerde eksprese edilirler. Retinal veya konjugatlarını taşıdığı düşünülmektedir. ABCA4 kaybı sonucu retinitis pigmentosa görülmektedir (13). ABCA genlerinde oluşan

mutasyonlar sonucu; Tangier hastalığı, ailesel HDL yetersizliği, Stargardt hastalığı-1, yaşa bağlı maküler dejenerasyon ve retinitis pigmentosa gözlenmektedir (16).



Şekil 2 : ABC taşıyıcı proteinlerinin substratlarını taşıma aşamaları (www.researchgate.net'ten alınarak değiştirilmiştir)

ABCB Alt ailesi: 11 genden oluşan bu alt aile memelilere özgüdür. Dört tam-taşıyıcı ve yedi yarı-taşıyıcı olmak üzere (8), her iki türü de içeren tek alt ailedir (17). Bu alt aile kanser hücrelerindeki çoklu ilaç direncinden sorumlu olduğundan ABC taşıyıcıların MDR ailesi olarak da bilinmektedir (8). ABC taşıyıcıların ilk üyesi olan ABCB1, 1976 yılında, kolşisin dirençli hücre serilerinde tanımlanmıştır. Bu glikoprotein, ilaç geçirgenliğinin azalması ile ilgili olduğu düşünülmüştür (3). ABCB1 aynı zamanda P-gp veya MDR1 olarak da isimlendirilmektedir (12). P-gp bir apikal membran taşıyıcısıdır. Bağırsak mukozasında, böbreklerin proksimal tübül epitelinde, karaciğerde, plasentada, luminal kan-beyin bariyerinde çokça eksprese edilmektedir (3, 15). P-gp'in temel olarak karaciğer ve kan-beyin bariyerinde hücreleri toksik ajanlardan korumakla görevli oldukları düşünülmektedir. Ayrıca bu ailenin proteinleri antijen sunumuna da katılmaktadır (13). Pek çok ilaç, P-gp'in substratıdır (Tablo1). Bu substratların çoğu zayıf amfipatik ve görece olarak hidrofobiktir. Sıklıkla aromatik halka ve pozitif yüklü nitrojen atomu içerir (3). Geniş substrat spektrumu ve lokalizasyonu nedeniyle P-gp, farmakokinetiğin önemli bir belirleyicisidir ve taşıyıcı aracılı ilaç-ilaç etkileşimlerinin önemli bir etkenidir (3). ABCB4 ve ABCB11 proteinleri karaciğerde yer alır ve sırasıyla fosfotidilkolin ve safra tuzlarının salımında görev yaparlar. ABCB4 ve ABCB11 proteinlerindeki mutasyonlar ailesel intrahepatik kolestasis hastalığı gibi birkaç hastalığın oluşmasından sorumludur. Ailesel intrahepatik kolestasis çocuklarda karaciğer transplantasyonunun majör sebebidir (15). ABCB2 ve ABCB3 yarı-taşıyıcılardır ve heterodimer oluştururlar. Hüresel ve ekzojen proteinlerin sindirilmesi sonucu oluşan kısa peptitleri endoplazmik retikuluma taşırlar (15). ABCB alt ailesindeki mutasyonlar ankilozan spondilit, tip 2 diyabet, çölyak hastalığı, ölümcül neonatal sendrom, X'e-bağlı sideroblastik anemi ve kolestatik karaciğer hastalıklarına neden olmaktadır (8).

ABCC Alt ailesi: ABCC alt ailesi; iyon transportu, toksin sekresyonu ve sinyal transdüksiyonunda görevli 13 tane taşıyıcıdan oluşmaktadır (8, 15). Bu ailede ATP-bağımlı taşıyıcılar, iyon kanalları ve potasyum kanalları bulunur (13). Bu alt aile kistik fibrozis hastalığı ile ilişkilidir (15).

ABCC1, çoklu ilaç direnci geni olarak tanımlanmaktadır. ABCC1 proteini, diğer ABC proteinlerinden farklı olarak, plazma membranının bazolateral yüzünde konumlanmıştır (12).

ABCC2 proteini ilk kez 1996 yılında sıçan karaciğerinden klonlanmıştır. cMOAT (kanalikular çoklu spesifik organik anyon transporter) olarak adlandırılmaktadır. Hepatosit membranında, böbrek proksimal tübüllerinde ve ince bağırsakta eksprese edilmektedir. ABCC2 ve ABCC3, glutasyon konjugatları ve diğer organik anyonları taşır (15). ABCC7 genindeki mutasyonlar kistik fibrozise neden olmaktadır (13, 16). ABCC2 proteininin farklı substratları bulunmaktadır (Tablo 1). ABCC genlerinde oluşan mutasyonlar sonucunda MDR, Dubin-Johnsen sendromu, tip 2 diyabet, paroksizmal kinesijenik koreoatetoz görülebilir (8, 16).

ABCD Alt ailesi: Bu alt aile, peroksizomlarda eksprese edilmektedir. Bu alt üniteler fonksiyonel üniteleri oluşturmak için homodimerler veya heterodimerler meydana getirirler (8). ABCD1 genindeki mutasyonlar X-bağlantılı adrenolökodistrofiye (ALD) neden olur (15, 18). X-bağlantılı ALD nörodejenerasyon ve böbrek yetmezliğiyle seyreden ve genelde geç çocuklukta başlayan bir hastalıktır (15). ABCD genlerindeki mutasyonlar ayrıca Zellweger sendromuna da neden olmaktadır (16). ABCD genleri transkripsiyonel seviyede regüle edilmektedir ve hücre lipit metabolizması ile yakından ilişkilidir (15).

ABCE Alt ailesi: ABCE1 bu alt ailenin tek üyesidir (8, 15). ABCE1'in NBD bölgesi vardır ancak, zar geçiş bölgesi (TMD) eksiktir (8, 13). Bu protein bazı viral enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen oligoadenilatı tanımakta ve interferon aktivitesini artırma görevi görmektedir (8).

ABCF Alt ailesi: ABCE alt ailesi gibi bu aile de TMD içermemektedir (15). ABCF genleri tümör nekroz faktör- α ile upregüle edildiğinden inflamatuvar proseslerde rol aldığı düşünülmektedir (8).

ABCE ve ABCF alt aileleriyle bağlantılı hastalık bilinmemektedir.

ABCG Alt ailesi: ABCG genleri revers yarı-taşıyıcı kodlar. ABCG genlerindeki mutasyonlar sterol birikimi bozuklukları ve ateroskleroza neden olmaktadır (8). ABCG1'in makrofajlarda kolesterol effluksuna katıldığı gösterilmiştir (13). ABCG2 çoklu ilaç direnci taşıyıcısı olarak görev yapmakta ayrıca organik anyonların taşınmasını sağlamaktadır (8) (Tablo 1). ABCG3 dalak ve timusta yüksek oranda eksprese edilmektedir. Lemfositlerden hidrofobik bileşiklerin ve spesifik peptitlerin taşınmasında görev aldığı düşünülmektedir (8). ABCG5 ve ABCG8, sterollerin intestinal absorpsiyonunu sınırlayıp safraya eksekresyonunu artırır. Temel olarak karaciğer, kolon ve ince bağırsaklarda eksprese edilirler. Bu iki gendeki mutasyonlar sitosterolemiye neden olmaktadır (8, 16).

Çoklu ilaç direncine sebep olan ABC taşıyıcı proteinleri

Kanser ilaçları dahil olmak üzere, ilaçların oral yolla kullanımı kolaylık, güvenlik, maliyet gibi sebeplerle tercih edilmektedir. Fakat oral yolla kullanılabilen kemoterpötiklerin oranı yeteri kadar fazla değildir. Oral biyoyararlanımı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlar gastrointestinal kanalın yapısı, ilacın fizikokimyasal özellikleri, formülasyon, ABC ve SLC taşıyıcılar olarak sayılabilir. Bunlardan ABCB1, ABCC2 ve ABCG2 en çok incelenenleri olmuştur (17).

Paklitaksel ve dosetaksel; göğüs, prostat, gastrik, boyun ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi kanser türlerinde iv. uygulanan ilaçlardır. Oral taksanların

biyoyararlanımını kısıtlayan en önemli ABC taşıyıcı proteini ABCB1'dir. ABCB1 inhibitörleri ile taksanların oral biyoyararlanımı artmaktadır. Paklitakselin siklosporin A ile birlikte kullanımını biyoyararlanımını farelerde %9,3'ten %25,7'ye çıkartmıştır (17).

ABC taşıyıcı proteinlerin en az 12 tanesinin laboratuvar ortamında çoklu ilaç direncinden sorumlu olduğu görülmüştür. Bunlardan yalnızca dört tanesi, p-gp, BCRP, MRP1 ve MRP7, in vivo şartlarda çoklu ilaç direnci mekanizmalarında rol oynamaktadır (18). Bunların dışında antikanser ilaçları taşıdığı düşünülen üç protein daha bulunmuştur. Bu proteinler MDR2, SPGP (sister of p-gp) ve ABCA2'dir. Fakat bunlar hakkındaki veriler henüz yeterli değildir (19). ABC taşıyıcı proteinlerin kanser biyolojisi üzerine etkileri effluks fonksiyonları ile sınırlı değildir. Fareler ile yapılan çalışmalar ABC taşıyıcı proteinlerin ekspresyonlarının durdurulması sonucu intestinal polip ve tümör oluşumunun azaldığı gözlemlenmiştir. Mekanizmaları tam anlaşılmamış olsa da tümör hücrelerinin ABC taşıyıcı proteinlerinden fayda sağladığı gözlemlenmiştir (18).

Tablo 1. ABC ailesi proteinleri ve sunstratları (3)

GRUP	ETKEN MADDE
P-glikoprotein substratları	
Analjezikler	Morfin, Fentanil
Antiaritmikler	Digoksin, Lidokain, Verapamil
Antibiyotikler	Tetrasiklin, Klaritromisin, Seftriakson
Antikanser ilaçlar	5-fluorourasil, AktinomisinD, Kolşisin, Paklitaksel, Metotreksat, Etiposid
Antihistaminikler	Ranitidin, Simetidin
Antilipidemikler	Lovastatin, Simvastatin
Ca kanal blokörleri	Diltiazem, Nifedipin, Verapamil
Floresan boyalar	Calcein AM
HIV-proteaz inhibitörleri	Amprenavir, İndinavir
İmmünoşpresif ajanlar	Siklosporin A, Sirolimus
Doğal ürünler	Kurkuminoidler, Flavonoidler
Nöroleptikler	Klorpromazin
ABCC2 substratları	
Antibiyotikler	Ampisilin, Azitromisin
Antikanser ilaçlar	Cisplatin, Doksorubisin, Metotreksat
Antihipertansifler	Olmesartan
HIV ilaçları	Adevovir, İndinovir
ABCG2 substratları	
Antibiyotikler	Ciprofloksasin, Norfloksasin
Antikanser ilaçları	Doksorubisin, Etoposid, İmatinib, Mitoksantron, Teniposid, SN-38
Antiviraller	Delavirdin, Zidovudin
Antihipertansifler	Reserpin
Ca kanal blokörleri	Nikardipin
Lipid düşürücü ilaçlar	Pravastatin, Rosuvastatin

Çoklu ilaç direnci proteini P-Glikoprotein (P-gp, MDR 1, ABCB1)

P-gp ilk tanımlanan ABC taşıyıcı proteindir. İlk kez Ling ve arkadaşları tarafından, çoklu ilaç direncine sahip Çin hamster ovaryum tümör hücrelerinde keşfedilmiştir (20). Yüksek

oranda P-gp ekspresyonu, tüm tümör tiplerinde gözlenmiştir (21). Bir çok tümör hücresinde fazla eksprese edilerek çoklu ilaç direncine neden olmaktadır. P-gp'in aşırı ekspresyonunu böbrek, kolon, karaciğer, prostat, akciğer ve göğüs kanserlerinde ilaç direnci nedenidir. P-gp geni 7p21 kromozomunda lokalize olmuştur. 1280 amino asitten ve 12 transmembran segmentten oluşmaktadır. Apikal membran taşıyıcısıdır ve normal böbrek, plasenta, karaciğer, adrenal bezler, bağırsaklar ve kan-beyin bariyeri hücrelerinde fizyolojik olarak bulunmaktadır (20). ABC taşıyıcılar, sindirim kanalından gelen ksenobiyotiklerin emilimini kısıtlayıp, safra ve idrarla atılımını artırarak organizmayı toksik etkilerden korurlar. Ayrıca beyin ve fetüs gibi yapıların korunmasında önemli rolleri vardır (22). P-gp "hidrofobik süpürge" olarak adlandırılabilir çünkü lipitlerin ve hidrofobik ilaçların taşınmasına aracılık etmektedir. P-gp'in aşırı ekspresyonu nötr ve katyonik hidrofobik birçok kemoterapötığe direnç gelişmesine neden olur (6). P-gp'in çoklu ilaç direncine sebep olduğu kemoterapötikler Tablo 2'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2. P-gp'in çoklu ilaç direncine sebep olduğu kemoterapötikler

GRUP	ETKEN MADDE
Taksanlar	Paklitaksel, Dosetaksel
Epipodofilotoksinler	Etoposid, Teniposid
Vinca alkaloidleri	Vinkristin, Vinblastin
Antrasiklinler	Doksorubisin, Daunorubisin
Antibiyotikler	Aktinomisin D
Tirozin kinaz inhibitörleri	İmatinib, Nilotinib
Epidermal büyüme faktör reseptörleri	

Çoklu ilaç direnci ilişkili protein MRP-1 (ABCC1)

İnsanda ilaç effluks pompalarının en geniş ailesi ABCC protein ailesindedir. Bu ailede ilaç effluksunda en önemli rolü oynayan üye MRP-1'dir (18). MRP-1 ilk kez antrasiklin dirençli hücre hatları olan H69AR ve HL60/Adr'de keşfedilmiştir (2). Epitelial hücrelerin bazolateral yüzeyinde bulunurlar. MRP-1, glutatyon konjugatlarının eliminasyonundan sorumlu bir organik anyon taşıyıcısıdır. MRP-1, P-gp'in aksine, negatif yüklü doğal kaynaklı ilaçları ve ilaç metabolitlerini taşımaktadır (19).

MRP-1'in aşırı ekspresyonunun dirence sebep olduğu kemoterapötikler, Antrasiklinler, Vinca alkaloidleri, Epipodofilotoksinler, Kamptotesinler, Metotreksat, Sakuanavir, Mitoksantronur (2).

Göğüs Kanseri Direnç Proteini (BCRP, ABCG2)

Antikanser ilaçları taşıyan ABC taşıyıcı proteinlerinden üçüncüsü göğüs kanseri direnç proteini (BCRP)'dir (3). Mitoksantron veya antrasikline dirençli hücrelerde bulunmuştur (19). BCRP proteini bir TMD ve bir NBD içerdiği keşfedilen ilk yarı taşıyıcıdır (2). Taşıma fonksiyonunu yerine getirebilmek için dimerler oluşturmaktadırlar (19). Genelde plazma membranında konumlanmıştır. Fizyolojik olarak ince bağırsak ve kolon hücrelerinin apikal yüzeyinde, karaciğer kanaliküler membranında, luminal yüzeylerde, venler ve kapillerlerin endotelinde yüksek oranda eksprese edilirler (2, 3).

BCRP taşıyıcısının çoklu ilaç direncine neden olduğu kanser türlerini şöyle sıralayabiliriz: Göğüs kanseri, kolon kanseri, gastrik kanserler, küçük hücreli akciğer kanseri, over kanseri, bağırsak kanseri ve melanomalar (2). BCRP'in substratları olan kemoterapötikler, Tirozin kinaz inhibitörleri, Antrasiklinler, Topoizomerez II inhibitörleri, Metotreksat, Flavopiridollerdir.

ABCC10 (MRP 7) Proteini

ABCC10 geni 6p21.1 kromozomunda lokalizedir. Pankreas, karaciğer, plasenta, akciğerler, böbrekler, beyin ve overlerde bulunur. Hücrenin bazolateral yüzeyinde yer alır (2).

ABCC10'un dirence sebep olduğu kanser ilaçları Paklitaksel, Doseetaksel Vinkristin, Vinblastin Vinorelbin, Sitarabin, Gemsitabin olarak sıralanabilir.

ABC Taşıyıcıların modülasyonu

ABC taşıyıcıların dirençli kanser hücrelerinde aşırı eksprese edildiğinin keşfinden sonra bu taşıyıcıların ekspresyonlarının inhibe edilmesinin önemi anlaşılmıştır. Bu doğrultuda ABC taşıyıcıları inhibe edecek ajanların arayışına gidilmiştir. Bu amaçla, verapamil, siklosporin A gibi P-gp'i bloke eden ilaçlar kullanılmaktadır. Çoklu ilaç direncinin üstesinden gelebilmek için geliştirilen stratejileri aşağıdaki gibi sıralanabilir (23).

- 1- siRNA ve shRNA
- 2- Antikanser ilaçların nanopartiküler taşıyıcılarla taşınması
- 3- MDR proteinlerin substratı olmayan ilaçlar geliştirme
- 4- Enkapsüle antikanser ilaçlar geliştirme
- 5- Proteinlerin yarışmalı inhibitörü olan ilaçlar geliştirme

Yapılan ilk araştırmalarda insan MDR-1 geninin farelerdeki karşılığı olan MDR1B ve MDR1B genleri eksik olan mutajenik fareler incelenmiştir. Bu proteinlerin fizyolojik görevleri tanımlanmış olmasına rağmen mutajenik farelerde fizyolojik herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Fareler laboratuvar ortamında normal yaşamlarını sürdürmüş ve üremişlerdir (24). MDR-1 geninin baskılanması ile sadece ilaçların doku dağılımları, hücrede birikimleri ve eksekresyon oranlarında değişiklik gözlenmiştir. İnsanda yaşamsal fonksiyonları etkilemeden MDR-1 aktivitesinin tamamen bloke edilebileceği bilinmektedir (24). P-gp aktivitesini baskılayan bileşikler ile hastaların kemoterapötiklere verdikleri cevapları artırmak amaçlanmaktadır. Ayrıca P-gp inhibitörleri kullanılarak oral ilaçların biyoyararlanımları artırılabilir ve plazma yarı ömürleri uzatılabilir (24).

Kemosensitizasyon, bir P-gp inhibitörü ile bir antikanser ilacının kombine kullanılması ile ilacın hücre içindeki birikiminin artırılması demektir (21). P-gp'in kompleks ve büyük yapısı nedeniyle tüm inhibitörlerin substratlara karşı ilgileri eşit olmamakta, farklılık göstermektedir (19).

1. Nesil P-gp inhibitörleri

Verapamil bu grubun prototipidir. Verapamil, Siklosporin A ve kinin gibi ilk nesil ABCB1 inhibitörleri pre-klinik çalışmalarda etkili bulunsa da klinik çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Başarısızlığın nedenleri ya çok toksik olmaları ya da sitotoksik ilaçların hücre içi konsantrasyonlarını yeterince artıramamaları olarak düşünülmektedir. 1. nesil P-gp inhibitörleri Tablo 3'de gösterilmiştir (20).

2. Nesil P-gp İnhibitörleri

Birinci nesil inhibitörlerin başarısızlığı üzerine daha az toksik ikinci nesil inhibitörler geliştirilmiştir. Geliştirilen bu ilaçlar, birinci nesil inhibitörlerin analoglarıdır. Valspodar, Biricodar gibi ikinci nesil modülatörler ilk nesile oranla daha az toksik ve daha etkili olmalarına rağmen klinik çalışmalarda başarı gösterememişlerdir. Bu ilaçlar CYP450 enzimlerini inhibe ettiklerinden ilaçların metabolizma ve eliminasyonunu azaltmak suretiyle sistemik toksisteye neden olmaktadır. 2. nesil P-gp inhibitörleri Tablo 3’de verilmiştir (20).

3. Nesil P-gp İnhibitörleri

Üçüncü nesil ajanlar, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) kullanılarak tasarlanmış olan ajanlardır. Bu ilaçlardan Elacridar, Laniquidar, Zosuquidar çok daha düşük konsantrasyonlarda inhibisyon etkisi göstermektedir (2). Bu nedenle ilk iki nesile göre çok daha az toksiktir (Tablo 3). Ayrıca bu inhibitörler ABCC1 ve ABCG2 üzerinde de etkilidirler (20). Son yıllarda yapılan çalışmalar ABC taşıyıcıların tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), doğal bileşikler, fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri ve deniz canlılarından elde edilen bazı bileşikler ile modüle edilebileceğini göstermektedir. Deniz canlılarına ait araştırmalar 1950’lerde başlamış ve Werner Bergmann’ın *Spongia sp.*’den elde ettiği farklı arabino bileşiklerini keşfiyle hız kazanmıştır. Bu bileşiklerin türevlendirilmesiyle Sitarabin (ara-C) ve Vidarabin (ara-A) adlı iki antikanser ilacı elde edilmiştir. 3. nesil P-gp inhibitörleri Tablo 3’de gösterilmektedir.

Tablo 3. P-GP inhibitörleri

GRUP	ETKEN MADDE
1. nesil P-gp inhibitörleri	
Kalsiyum kanal blokörleri	Diltiazem, bepridil, nikardipin, nifedipin, felodipin
Kalmodulin antagonistleri	Triflorperazin, triflopromazin, klopentiksol, flupentiksol
Klorpromazin, proklorpromazin	-
İndol alkaloidleri	-
Anti-malaryal	Kinin
Antiaritmik	Kinidin
2. nesil P-gp inhibitörleri	
Verapamil analogları	Deksverapamil, emopamil, gallopamil
Siklosporin A analogu	PSC 833
3. nesil P-gp inhibitörleri	
Elacridar	-
Laniquidar	-
Zosuquidar	-

Lamellerinler, *Didemnum chartaceum* cinsine ait *Lamellaria sp.* türlerinden elde edilmiştir. Ekteinaskidin 743 *Ecteinascidia turbinata*’den (deniz üzümü) izole edilmiştir. Kızıl denizde yaşayan bir tür sünger olan *Siphonochalina siphonella*’dan izole edilen 30 kadar triterpenoid bulunmaktadır. Triterpenoidlerden sipholenon A’nın P-gp’i inhibe ettiği gözlenmiştir. Wewitindolinlerin kaynağı ise *Hapalosiphon welwitschii* türü mavi-yeşil algdir (23).

Günümüzde, ABC taşıyıcı modülatörleri olarak kullanılan bileşikler mevcut olmakla birlikte ilaç direncini geri çevirmek ve ilgili ABC proteinlerini inhibe etmek için yapılan çalışmalar yeterli değildir (Tablo 4).

Tablo 4. ABC Taşıyıcı Modülatörleri

ABC Taşıyıcı Modülatörleri	
GRUP	ETKEN MADDE
Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL) Tirozin Kinaz İnhibitörü(TKİ)	İmatinib, Nilotinib, Ponatinib
Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü TKİ	İkotinib, Lapatinib, Erlotinib, AST1306, Gefitinib, Canertinib
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü TKİ	Telatinib, Motesanib, Vandetanib, Sunitinib, Sorafenib
Çeşitli TKİ	Masitinib, Linsitinib, Crizotinib, Vemurafenib
Deniz Canlılarından Elde Edilen Bileşikler	Agosterol A, Ekteinaskidin 743, Sifolan triterpenoidleri, Briyostatin 1, Welwitindolinler
Doğal Kaynaklı Bileşikler	Epigallokateşin Gallat, Kurkumin, Kapsakin, Gingerol, Biberiye fitokimyasalları, Sitrus fitokimyasalları
Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri	Sildenafil, Vardenafil

2. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser tedavisi için bulunan çok sayıda sitotoksik ajana rağmen tümör hücrelerinin bu ajanlardan kaçmak için farklı direnç mekanizmaları geliştirdikleri bilinmektedir. Çok çeşitli olan bu direnç mekanizmaları arasında, MRP ailesini önemli kılan bu ailenin etkilediği antikanser ilaçlarının çeşitliliğidir. ABC taşıyıcıların kanser ile ilişkili olan ilaç eflusu, hücre arası sinyalizasyon ve hücre biyolojisindeki görevleri düşünüldüğünde bunların uygun ilaçlar veya endojen substratlar kullanılarak inhibe edilmesinin faydalı bir terapötik yaklaşım olacağını düşünmek kaçınılmazdır. Özellikle progresyonunun bu transporterlar ile ilişkili olduğu belirlenen kanser türleri için bu durumun geçerli bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

Pek çok kanser türünde çoklu ilaç direnci proteinlerinin ifadelerinde artışların gözleendiği yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. Agresif seyreden meme kanseri türlerinde MRP1 ve MRP8'in, akciğer kanser alt tipleri farklı olan hastalarda MRP1, MRP2 ve MRP3 proteinlerinin yüksek olarak ifade edildiği ortaya konmuştur. Ayrıca MRP1 ve MRP3'ün uygulanan ilaçların azalmasından sorumlu oldukları belirtilmiştir. MRP1 ve MRP2 seviyelerinin kolorektal tümürlü hastalarda daha yüksek bulunduğu ifade edilmiştir (25).

ABC proteinlerin ekspresyonundan kaynaklanan çoklu ilaç direncini atlatmak için bir çok terapötik yaklaşım önerilmiştir. Bunlar arasında, ABC-MDR inhibitörleri kullanılarak, ABC substratı olan moleküllerin hücre içindeki akümüasyonlarını ve sitotoksik etkilerini artırmak, ABC taşıyıcılar tarafından tanınmayan ilaçlar kullanarak ilaç eflusu aracılı direnci engellemek veya ABC taşıyıcıları eksprese eden tümör hücrelerinin aşırı hassas olduğu antikanser ilaçları kullanmak bulunmaktadır (20).

Başarılı ABCB1 ve benzer çoklu ilaç direnci ile ilişkili ABC transporter ailesine ait proteinler için inhibitör geliştirirken üzerinde düşünülmesi gereken bazı hususlar mevcuttur. ABC taşıyıcıları inhibe edilmiş farelerde herhangi bir anormallik gözlenmemesi sonucunda, yüksek seçicilikli ABC taşıyıcı inhibitörlerinin güvenli ve tolere edilebilir olması

beklenmektedir. Deney hayvanı olarak farelerin kullanıldığı çalışmalarda buna benzer sonuçların alındığı ifade edilmiştir (18, 24).

Tümör hücrelerinde oluşan direncin tersine çevrilmesi, tolere edilebilen maksimum doza ulaşmış veya yaklaşmış antikanser ilaçları için daha geniş bir terapötik pencereye izin vermektedir.

MRP aracılı çoklu ilaç direncini tersine çevirmek için hedef dışı küçük moleküler inhibitörler, özellikle tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), endojen veya doğal ürünlerin türevleri ve miRNA bazlı tedavi yöntemleri bu konuda odak noktasını teşkil etmektedir (25). Klinik olarak kullanımı uygun TKI moleküllerinin, ABC taşıyıcıları, belli bir konsantrasyon aralığında etkili biçimde inhibe edebildiğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Güvenlik ve toksisite profilleri iyi bilinen TKI'lerinde uygun bir terapötik pencere seçilerek hem kendi kinaz hedeflerini, hemde ABC taşıyıcıları inhibe etmeleri amaçlanabilir.

Şimdiye kadar üzerinde çalışılan ABC transporter inhibitörlerinden beklenen etkinin ortaya çıkmamasının nedenleri arasında, yetersiz dozlama, inhibitörlerin beklenmeyen farmokokinetik etkileşimlerinin ortaya çıkması ve hedeflenen transporterların fizyolojik koruyucu görevleri sayılabilir.

Bununla birlikte, son zamanlarda, ABCB1'i aşırı eksprese eden dirençli kanser hücrelerinin beklenmedik şekilde aşırı duyarlı olduğu birkaç bileşik tanımlanmıştır. Ancak henüz bu çalışmalar ilaç geliştirebilme aşamasında değildirler. Yine de ABC transporterları seçici olarak hedefleyen yeni ve umut vadeden terapötik stratejiler ortaya çıkmaktadır. ABC proteinlerini inhibe eden yeni bileşiklerin arayaışı hem de yeni stratejiler geliştirme çabaları devam etmektedir.

MDR1 inhibitörleri, kemoterapiye dirençli katı tümörlerin kombinasyon tedavisinde kullanılması yardımcı olabilir ve bu moleküller tümör hücrelerinin kemo duyarlılığını geri gelmesinde etkili olabilirler. Son yıllarda, farklı seviyelerde immün hücre alt gruplarında MDR1 ekspresyonu ve ifadesinin önemi ve farklı hücreli ilişkisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, spesifik immün hücrelerde MDR1 ekspresyonu, otoimmün hastalıkların ve HIV hastalarının da tedavisini etkileyen bir problem olarak halen devam etmektedir (26).

Gelecek tedavi protokollerinin belirlenmesinde MDR inhibitörlerinin, tümörle mücadelede etkinliği oldukça önemli olan bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki etkilerinin de dikkate alınması ayrı bir öneme sahiptir.

Tüm bu nedenlerle, tedavi stratejileri belirlenirken en etkili anti-tümör yanıtın elde edilmesi için tedavi protokollerinin çok yönlü olarak değerlendirilmesinin gerekli olduğu kanatındeyiz (26).

KAYNAKLAR

1. Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. (Çeviri: Tuzlalı, S., Güllüoğlu, M., Çevikbaş, U.) (2014). Neoplazi. Robbins Temel Patoloji. 9uncu basım. (ss.161-215). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
2. Kathawala, R.J., Gupta, P., Ashby Jr., C.R., Chen, Z.S. (2015). The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: A review of the past decade. Drug Resistance Updates, (18), 1-17.

3. Chen, Z., Shi, T., Zhang, L., Zhu, P., Deng, M., Huang, C., et al. (2016). Mammalian drug efflux transporters of the ATP-binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. *Cancer Letters*, (370), 153-164.
4. Housman, C., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., et al. (2014). Drug resistance in cancer: An overview. *Cancer*, (6), 1769-1792.
5. Löscher, W., Potschka, H. (2005). Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *Thejournal of the American society for experimental neurotherapeutics*, 2(1), 86-98.
6. Chang, G. (2003). Multidrug resistance ABC transporters, *FEBS Letters*, (555), 102-105.
7. Baker, E., El-Osta, A. (2004, September). MDR1, chemotherapy and chromatin remodeling. *Cancer Biology & Therapy*, 3(9), 819-824.
8. Vasiliou, V., Vasiliou, K., Nebert, D.W. (2009, April). Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Human Genomics*, 3(3), 281-290.
9. Hediger, M., Romero, M., Peng, J., Rolfs, A., Takanaga, H., Bruford, E. (2004). The ABC's of the solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Eur. J. Physiol.*, (447), 465-468.
10. He, L., Vasiliou, K., Nebert, D. (2009). Analysis and update of the human solute carrier (SLC) gene superfamily. *Human Genomics*, 3(2), 195-206.
11. Hediger, M., Clemençon, B., Burrier, R., Bruford, E. (2013, April). The ABC's of membrane transporters in health and disease. (SLC series):introduction. *Mol. aspects. med.* 34(2-3), 95-107.
12. Piatkov, I., Caetano, D., Assur, Y., Lau, S.L., Jones, T., Boyages, S. C., et al. (2017). ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, (10), 235-242.
13. Glavinas, H., Krajcsi, P., Cserepes, J., Sarkadi, B. (2004). The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Current Drug Delivery*, (1)1 27-42.
14. Rice, A.J., Park, A., Pinkett, H.W. (2014). Diversity in ABC transporters: Type I, II and III importers. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol*, 49(5), 426-437.
15. Dean, M., Hamon, Y., Chimini, G. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Journal of Lipid Research*, (42), 1007-1017.
16. Ejendal, K.F.K., Hrycyna, C.A. (2002). Multidrug resistance and cancer: The role of the human ABC transporter ABCG2. *Current Protein and Peptide Science*, 3(5), 503-511.
17. Durmus, S., Hendrikx, J.J., Schinkel, A.H. (2015). Apical ABC transporters and cancer chemotherapeutic drug disposition. *Advances in Cancer Research*, (125), 1-41.
18. Fletcher, J.I., Williams, R.T., Henderson, M.J., Moris, M.D., Haber, M. (2016). ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. *Drug Resistance Updates*, (26), 1-9.
19. Gottesman, M.M. (2002). Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu. Rev. Med.*, (53), 615-627.
20. Abdallah, H.M., Al-Abd, A.M., El-Dine, R.S., El-Halawani, A.M. (2015). P-glycoprotein inhibitors of nature origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review. *Journal of Advanced Research*, (6), 45-62.
21. Nooter, K., Herweijer, H. (1991). Multidrug resistance (mdr) genes in human cancer, *Br. J. Cancer*, (63), 663-669.
22. Hodin, S., Basset, T., Jacquerooux, E., Delezay, O., Clotagatide, A., Perek, N., et al. (2018). In-vitro comparison of the role of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on direct oral anticoagulants disposition. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 43(2), 183-191.
23. Patel, A., Wang, D., Sim, H., Ambudekar, S.V., Chen, Z. (2014). ABC transporter modulatory drugs from marine sources: A new approach to overcome drug resistance in

- cancer. Resistance to targeted ABC transporters in cancer, 183-208.
24. Schinkel, A., Mayer, U., Wagenaar, E., Mol, C., van Deemter, L., Smit, J. (1997). Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94, 4028-4033.
 25. Zhang, Y. K., Wang, Y. J., Gupta, P., & Chen, Z. S. (2015). Multidrug resistance proteins (MRPs) and cancer therapy. *The AAPS journal*, 17(4), 802-812.
 26. Bossennec, M., Di Roio, A., Caux, C., & Ménétrier-Caux, C. (2018). MDR1 in immunity: friend or foe? *Oncoimmunology*, 7(12), e1499388.