

# ABC Taşıyıcı Proteinleri: Sirkadiyan Ritimler ve Cinsiyete Bağlı Farklılıklar

Zeliha Pala Kara, Narin Öztürk, Dilek Öztürk, Alper Okyar

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Alper Okyar,  
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı 34116 Beyazıt, İstanbul - Türkiye  
Elektronik posta adresi / E-mail address: aokyar@istanbul.edu.tr  
Kabul tarihi / Date of acceptance: 6 Mart 2013 / March 6, 2013

## ÖZET

ABC taşıyıcı proteinleri: Sirkadiyan ritimler ve cinsiyete bağlı farklılıklar

ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı ailesi çeşitli ilaçların, ksenobiyotiklerin ve endojen bileşiklerin, membranlardan taşınmasını sağlayan proteinlerden oluşmaktadır. ABC proteinleri substratlarını membranlardan pompalayan, ATP'ye bağımlı olarak çalışan primer aktif taşıyıcılarıdır. Bunların bağırsak segmentleri, karaciğer, böbrek gibi ilaç emilimi, metabolizması ve atılımından sorumlu organların yanı sıra, beyin ve kalp gibi diğer önemli dokulardaki varlığı da bilinmektedir. ABC taşıyıcı ailesinin önemli üyeleri olan P-glikoprotein (P-gp), çoklu ilaç rezistans bağlantılı proteinler (MRP'ler) ve meme kanseri rezistans proteini (BCRP), ilaçların bağırsaklardan atılımında rol oynamakta; karaciğer ve böbreklerde ise ilaçların sırasıyla safra ve idrar ile atılmalarını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle, ABC taşıyıcılarının ilaç ve ilaç metabolitlerinin farmakokinetiğinde ve detoksifikasyonunda önemli görev üstlendiği bilinmektedir. ABC proteinleri, sağlıklı dokuların yanı sıra birçok tümör dokusunda ekspres olmaktadır. Bu taşıyıcılar, antineoplastik ilaçları tümör hücrelerinden dışarı atarak, ilacın tümör dokusunda toplanmasını engellemekte ve böylece uygulanan kemoterapinin başarısız olmasına yol açmaktadır. Çoklu ilaç direnci (MDR; multidrug resistance) olarak bilinen bu durum kanser tedavisinde önemli bir sorun olarak önemini korumaktadır. Sağlıklı dokularda ABC taşıyıcılarının ekspresyonları sirkadiyan ritim göstermekte ve günün zamanına göre etkinlikleri artmakta veya azalmaktadır. Bu durum ABC taşıyıcıları ile taşınan ilaçların etkinlikleri ve toksisitelelerinde uygulama zamanına bağlı olarak farklılıklara neden olmakta ve özellikle ABC taşıyıcıları için substrat olan antineoplastik ilaçlar için önem arz etmektedir. Ek olarak, ilaç etkinliğinin ve ilaca bağlı cevabın değişkenlik göstermesinde önemli bir faktör olarak görülen cinsiyete bağlı değişiklikler, sadece ilaç metabolizmasından sorumlu enzimler için değil, taşıyıcı proteinler için de gösterilmiştir. Taşıyıcıların fonksiyonel aktivitelerinde gün içi ve cinsiyete bağlı değişikliklerin oluşması ilacın farmakolojik etkilerini ve toksisitesini değiştirebilen önemli parametreler olarak görülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** ABC taşıyıcı proteinleri, P-gp, BCRP, MRP2, sirkadiyan ritim, cinsiyete bağlı farklılıklar, ilaç rezistansı, MDR

## ABSTRACT

ABC transporters: circadian rhythms and sex-related differences

ABC (ATP-binding cassette) transporter superfamily contains membrane proteins transporting substrates across the plasma membrane including drugs, xenobiotics and endogenous compounds. ABC proteins are ATP-dependent primary active transporters that pump substrates across the membranes. In addition to the expression of ABC transporters in intestinal segments, liver and kidney which are responsible for absorption, metabolism and elimination, these are also expressed in other important tissues such as brain and heart. P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance associated proteins (MRPs) and breast cancer resistance protein (BCRP), the important members of ABC superfamily, play significant role in pharmacokinetics and detoxification of drugs and drug metabolites facilitating intestinal secretion, and excretion of drugs into the bile and urine in liver and kidney respectively. In addition to expression of ABC proteins in healthy tissues, they are also expressed in tumor cells, and cause multidrug resistance (MDR) by extruding antineoplastic drugs out of tumor cells and reducing the accumulation of drugs in tumor tissues, thus result in failure of chemotherapy. Expression of ABC transporters in healthy tissues shows circadian rhythm, and activities of these transporters increase and decrease depending on the time of day. Thus, the efficacy and toxicity of drugs transported by ABC transporters change depending on application time of drugs. Additionally, sex-related differences in ABC transporters, not only for drug metabolizing enzymes, are seen as an important factor in the variation of drug effectiveness and drug-induced response. Intra-day and gender-related changes in the functional activity of transporters are important parameters that may change the pharmacological effects and toxicity of drugs.

**Key words:** ABC transporters, P-gp, BCRP, MRP2, circadian rhythm, sex-related differences, drug resistance, MDR

## GİRİŞ

Taşıyıcı proteinler çok sayıda taşıyıcıyı içerisinde barındıran çok geniş bir ailedir. İnsanda ATP bağımlı taşıyıcılar,

iyon kanalları, sekonder taşıyıcılar ve sınıflanmamış taşıyıcılar olmak üzere dört ana grup taşıyıcı protein bulunmaktadır (1). Bu ana gruplar açıldığında, birçok alt grup taşıyıcı proteinin varlığı göze çarpar. Sonuçta, organizmada görev

yapan binlerce taşıyıcı proteinin olduğunu söylemek mümkündür.

ATP-Binding Cassette (ABC) taşıyıcı proteinleri, üzerinde en fazla araştırma yapılan popüler taşıyıcı ailesidir. ABC taşıyıcıları, hücre membranında lokalize olan, organizmada özellikle ilaç ve ilaç metabolitlerinin taşınmasından sorumlu proteinlerdir. Bunların, bağırsak segmentleri, karaciğer, beyin ve böbrek gibi ilaç emilimi, metabolizması, dağılımı ve atılımından sorumlu organlardaki varlığı bilinmektedir. ABC taşıyıcı proteinleri, antineoplastik ilaçlara karşı gelişen ilaç direncinde görev almaları nedeniyle ve ilaç farmakokinetiğini değişik aşamalarda etkilediği için dikkat çekici olmuştur. Çoklu ilaç direnci (MDR; multipl drug resistance) olarak tanımlanan bu süreç sebebiyle antineoplastik ilaçlar tümör hücrelerinin dışına itilmekte ve ilaçların hedef yerde toplanmaları azaldığı için düşük aktivite göstermektedirler. ABC ailesinde bulunan P-glikoprotein (P-gp; insanda ABCB1; kemirgende abcb1a/1b ve abcb4), çoklu ilaç direnci bağlantılı proteinler (MRP-1; insanda ABCC1; kemirgende abcc1 ve MRP-2; insanda ABCC2; kemirgende abcc2) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP; insanda ABCG2; kemirgende bcrp1/abcg2) sağlıklı dokularda ilaçların genelde hücre içinden uzaklaştırılması fonksiyonuna sahiptirler. Bunlar, ilaçların atılımında (intestinal sekresyon), karaciğerde ilaçların safraya atılmasında ve böbrekte ilaçların tübül lümene atılmasında görevlidir. İlaçların farmakokinetiği temel olarak ilacın fizikokimyasal özellikleri ve dozaj formuna bağlı olmasının yanında ilaçların özellikle emildiği ve eliminasyona uğradığı sistem ve organların fizyolojik özellikleri ile de yakından ilişkilidirler. Bu sistem ve organların 24 saat boyunca gösterdiği fonksiyonel değişimler ilacın farmakokinetiğine direkt olarak etki eder. Mide-bağırsak, kalp-damar, karaciğer-böbrek fonksiyonları gibi organizmadaki birçok fizyolojik olay gün içinde zamana bağlı olarak değişiklik (sirkadiyan değişim) göstermektedir. Bu fizyolojik faktörlerin gün içindeki değişimi organizmaya alınan ilaçların farmakokinetiğinde değişikliklere neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle ilaçların detoksifikasyonunda rol oynayan enzimlerin yanı sıra, ABC ailesine ait taşıyıcı proteinlerinin emilim ve eliminasyon organlarındaki ekspresyonlarının, beyin hipotalamus bölgesinde bulunan biyolojik saat tarafından yönetildiği bildirilmektedir (2-5).

Bu derlemede, ABC taşıyıcıları hakkında genel bilgi verilmiş ve ABC proteinlerinin üç önemli üyesi olan P-gp,

MRP2 ve BCRP'den bahsedilmiştir. ABC taşıyıcı proteinlerinin sirkadiyan ritmi özellikle ilaç farmakokinetiğinin zamana göre değişkenlik göstermesini açıklamada yardımcı olabilir. İlaç etkinliğinin ve ilaca bağlı cevabın değişkenlik göstermesinde önemli bir faktör olarak görülen cinsiyete bağlı değişiklikler, taşıyıcı proteinler yönünden değerlendirilmiştir.

### **P-glikoprotein (P-gp, ABCB1, MDR1, Çoklu İlaç Direnci Proteini 1)**

ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı ailesinin ilk keşfedilen üyesi olan P-glikoprotein (P-gp), ATP hidrolizine bağımlı olarak çalışan ve efluks (dışa atım) pompası işlevi gören bir membran proteinidir. ABC ailesinin ABCB alt ailesine ait olan P-gp, insanlarda 7q21.1 kromozomunda yer alan MDR1/ABCB1 geni tarafından kodlanmaktadır ve klonlanan ilk ABC taşıyıcısıdır. P-gp 1280 amino asitin birleşmesinden oluşur ve molekül ağırlığı 170 kilodalton'dur. Molekül, altışar transmembran segment içeren iki transmembran alan ve iki nükleotid bağlayıcı alandan oluşmaktadır (Şekil 1) (6-9). İnsanlarda P-gp gen ailesinin iki üyesi (MDR1 ve MDR3); fare ve sıçanlarda ise bu ailenin üç üyesi (abcb1a/abcb1b ve abcc4) bulunmaktadır. Fare ve sıçanlardaki abcb1a/abcb1b birlikte insandaki MDR1'in görevini üstlenmektedir (10,11). İnsan MDR1 ile fare abcb1a arasında %82 ve insan MDR1 ile fare abcb1b arasında %79 homoloji bulunmaktadır (12).

P-gp, ilk defa 1976 yılında Juliano ve Ling tarafından, kolşisine dirençli Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde aşırı eksprese edilen bir yüzey glikoproteini olarak tanımlanmıştır (13). Daha sonra, tümör hücrelerinde varlığı gösterilmiş ve bu hücrelerde P-gp'nin antineoplastik ilaçları hücre dışına atarak çoklu ilaç direnci olarak tanımlanan hücresel sürecin gelişmesinde rol oynadığı saptanmıştır. Monoklonal antikor kullanılarak gerçekleştirilen immünohistokimyasal analizler P-gp'nin, tümör hücrelerindeki ekspresyonunun yanı sıra, sağlıklı insan dokularında da büyük ölçüde eksprese edildiğini göstermişlerdir. İnsanlarda bu taşıyıcı, karaciğerde hepatositlerin kanaliküler yüzeyinde, böbreklerde proksimal tübüllerin epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde, ince bağırsakların ve kolonun silindirik epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde eksprese edilmektedir. P-gp ayrıca, beyin, periferik sinirler ve testislerde kapiller endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde, koroid pleksus epitel hücrelerinin apikal

yüzeyinde, plasentanın epitel hücrelerinin (sinsitiyotrofoblast) apikal yüzeyinde eksprese edilerek kan-beyin ve kan-serebrospinal sıvı, kan-testis ve kan-plasenta gibi çeşitli kan-doku bariyerlerinin bir parçasını oluşturmaktadır (7,14,15,16). P-gp, ilaç ve diğer ksenobiyotikleri vücuttan uzaklaştırarak doğal bir savunma mekanizması işlevi görmektedir. P-gp'nin anatomik lokalizasyonu ve efluks fonksiyonu göz önüne alındığında ilaçların emilimi, dağılımı ve eliminasyonunda önemli rol oynadığı görülmektedir. Gastrointestinal kanalda enterositlerin apikal (luminal) membranında eksprese olan P-gp, oral yoldan uygulanan substratlarının enterositlere alınmasını sınırlandırmak ve bağırsak epitel hücrelerinden lümenine geri atılmasını sağlamak suretiyle emilimlerinin ve dolayısıyla oral biyoyararlanımlarının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca intestinal sekresyonla intravenöz uygulanan ilaçların kandan bağırsak lümenine sekresyonlarını kolaylaştırarak intestinal atılımlarını da artırdığı bilinmektedir. Böbreklerde proksimal tübül hücrelerinin apikal membranında ve karaciğerde hepatositlerin kanaliküler membranında eksprese edilen P-gp, ilaçların sırasıyla idrar ve safra ile atılımlarını hızlandırarak ilaç eliminasyonuna ve detoksifikasyona katkıda bulunmaktadır. Beyin, plasenta, testis, lenfosit gibi dokularda lokalize olan P-gp, çeşitli kan-doku bariyerini oluşturarak ilaçların duyarlı doku ve hücrelere girişlerini sınırlandırmakta ve bu dokularda toplanmalarını azaltmaktadır. P-gp, bu hassas dokuları zararlı maddelere karşı doğal koruma fonksiyonunu gerçekleştirirken, bir taraftan da ilaç dağılımını etkileyerek özellikle bazı ilaçların (antipsikotik ilaçlar, HIV proteaz inhibitörleri, antineoplastik ilaçlar) terapötik etkilerini göstermelerine engel olabilir (7,9,17,18). Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda P-gp inhibisyonu ve indüksiyonunun ilaç etkileşmelerine neden olduğu gösterilmiştir. P-gp substratlarının ağız yolundan P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanılması substrat ilaçların biyoyararlanımlarını artırarak terapötik etkilerini artırabileceği gibi toksisitesinin artmasına ve advers etkilerinin şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Bununla birlikte P-gp substratlarının P-gp indüktörleri ile birlikte kullanılması substrat ilaçların biyoyararlanımlarının azalmasına ve terapötik etkilerinin zayıflamasına neden olabilmektedir (7,9,19,20). Son derece geniş bir substrat spesifitesine sahip olan P-gp, antineoplastik ilaçlar, immünosupresanlar, steroid hormonlar, kalsiyum kanal blokerleri,  $\beta$ -blokerler ve kardiyak glikozidler, antibiyotikler, antidepresanlar, anti epileptikler, antihiperlipidemik ilaçlar, H1 ve H2 reseptör blokerle-

ri, HIV proteaz inhibitörleri gibi kimyasal yapı ve farmakolojik olarak farklı, çok sayıda hidrofobik ilacı taşıyabilmektedir (21,22,23).

Kanser hastalarına uygulanan kemoterapinin başarısız olmasının temel nedenlerinden biri P-gp aracılığı ile gelişen çoklu ilaç direncidir. Çoklu ilaç direnci, özellikle tümör hücrelerinde, antikanser ilaçlara karşı gelişen ve ilacın hücre içerisine alınmasını engelleyen hücresel yanıtı tanımlayan bir kavramdır (24). P-gp kanser hücrelerinde normalden fazla eksprese edilerek, yapısal olarak farklı pek çok ilacın hücre içerisine alınmasını engellemek ve bunları tümör hücrelerinden dışarı atmak suretiyle intraselüler ilaç konsantrasyonlarının azalmasına neden olmaktadır. Bu durum kemoterapinin başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. P-gp'nin substrat spesifitesinin yüksek olmasından dolayı tümör hücrelerinde P-gp substratı olan doksorubisin, daunorubisin, irinotekan, vinkristin, vinblastin, metotreksat, etoposid, paklitaksel, dosetaksel, tamoksifen, mitoksantron gibi yapısal olarak farklı bir çok sitotoksik ilaca karşı çapraz direnç görülmüştür, dolayısıyla bu fenomen çoklu ilaç direnci olarak adlandırılmıştır (21,24,25,26). Kanser etkili kimyasal tedavisinde bir engel olarak ortaya çıkan P-gp aracılı çoklu ilaç direncini yenmek ve antikanser ilaçların tümör hücrelerinde birikmelerini sağlamak amacıyla P-gp işlevini bloke eden moleküller elde etmeye yönelik birçok çalışma yapılmış ve çoklu ilaç direncini tersine çeviren valsopodar (PSC 833), zosukidar, elakridar, tarikidar, birikodar, lanikidar gibi çok sayıda molekül (multidrug resistance reversal agents) sentez edilmiştir. P-gp'yi inhibe eden bu moleküller, P-gp modülatörleri olarak da adlandırılmaktadır. P-gp ekspresyonunun ve/veya aktivitesinin modülasyonunun, kanser tedavilerinde P-gp substratı olan antikanser ilaçların farmakolojik profillerini geliştirmek adına yararlı bir strateji olabileceği ileri sürülmüştür (18,25,27).

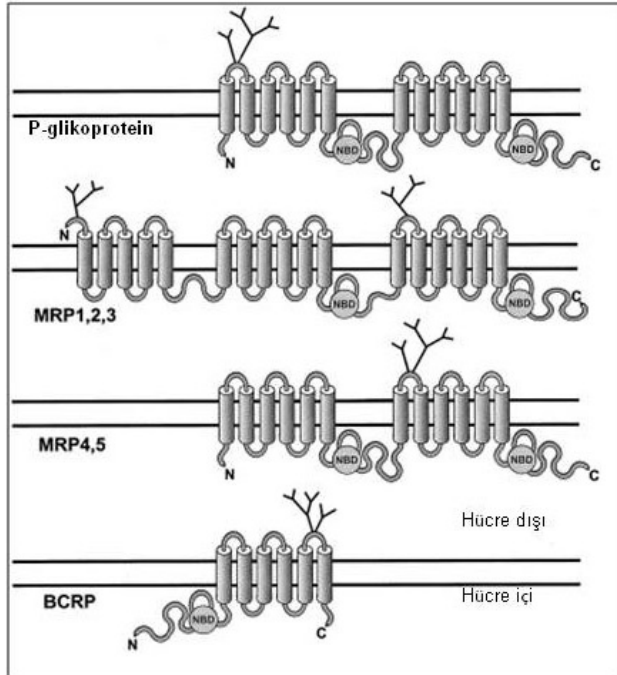
### **MRP Çoklu İlaç Direnci İlişkili Protein (Multidrug Resistance Associated Protein)**

Çoklu ilaç direnci ilişkili protein (Multidrug Resistance Associated Protein, MRP), ABC taşıyıcı ailesinin ABCC alt ailesine dahildir. ABCC alt ailesi 13 proteinden oluşmaktadır. Bunlardan dokuzu MRP ilişkilidir ve MRP1'den MRP9'a kadar isimlendirilmiştir (sırasıyla ABCC1-6 ve ABCC10-12). Diğer üçü ise kistik fibrozis transmembran kondüktans düzenleyici proteini (CFTR/ABCC7) ve sülfonilüre reseptörleridir

(SUR1/ABCC8 ve SUR2/ABCC9). MRP1-9'da şekilsel ve fonksiyonel benzerlikler bulunmaktadır. Herbirinde iki tane çoklu membrana bağlanan alan (membrane-spanning domain) (MSD) bulunmaktadır. Bunlara ek olarak MRP1-3, 6 ve 7'de ek bir MSD daha bulunmaktadır (MSD0) (28).

### MRP2 (Çoklu İlaç Direnci İlişkili Protein-2)

Çoklu ilaç direnci ilişkili protein 2 (Multidrug Resistance Associated Protein 2, MRP2), ABC taşıyıcı ailesinin ABCC alt ailesine dahildir. MRP2'nin biyokimyasal karakterizasyonu, 1990'da Ishikawa ve arkadaşlarının (29), hepatositlerin kanaliküler membranında bulunan ve glutatyon-S-konjugatlarını taşıyabilen bir ATP-bağımlı taşıyıcı proteini bulmaları ile başlamıştır. 1996 yılında insan ve sıçan MRP2 geninin klonlanması ile MRP2'nin yapısı aydınlatılmıştır (30). İnsan MRP2 geni (ABCC2) 32 ekson içermekte ve 10q24 kromozomunda bulunmaktadır. Herbiri 6 transmembran segmentten (TM) oluşan MSD1 ve MSD2 olmak üzere iki ve 5 TM'dan oluşan ek bir (MSD0) çoklu membrana bağlanan alan içermektedir (Şekil 1). Ayrıca diğer ABC taşıyıcı proteinler gibi iki adet ATP'nin bağlandığı sitozolik nükleotid bağlayan alan (NBD) içermektedir (31).



Şekil 1: ABC ailesindeki bazı taşıyıcı proteinlerin moleküler yapısı (6 numaralı kaynaktan alınmıştır).

MRP2/mrp2'nin ilk olarak sıçan ve insan karaciğerinde hepatositlerin apikal (kanaliküler) membranında lokalize olduğu gösterilmiştir ve bu bağlamda kanaliküler MRP (cMRP) veya cMOAT (kanaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcısı) olarak isimlendirilmiştir (32,33,34). Mrp2'nin sıçan böbrek proksimal tübülü epitel hücrelerinin apikal membranlarında ekspresyonunun gösterilmesi ile bu efluks proteininin karaciğer dışındaki lokalizasyonu ilk kez gösterilmiştir (35). MRP2, karaciğer ve böbrekteki lokalizasyonunun yanı sıra ince bağırsak, kolon, safra kesesi, bronşlar ve plasentanın epitel hücrelerinin apikal membranlarında da eksprese olmaktadır (36). MRP2'nin sağlıklı insanda kan-testis bariyeri (37,38) ve korteksteki kan-beyin bariyerinde (38,39) ekspresyonu görünme de temporal lob epilepsisi olan hastalarda hippokampustaki beyin kapillerlerinde (40) ve sıçanda pilokarpinin indüklediği epilepsi ataklarından sonra kan-beyin bariyerinde eksprese olduğu gösterilmiştir (41). MRP2, özellikle hepatositlerin apikal membranlarında ve böbrek tübül hücrelerinde lokalize olarak ilaçların ve endojen bileşiklerin atılımında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca ince bağırsaktaki lokalizasyonu ile bazı ilaçların ve ksenotoksinlerin oral yoldan vücuda alınmasını sınırlandırmaktadır (30). MRP2, insanda normal dokulardaki ekspresyonunun yanı sıra tümörlerde de eksprese olmaktadır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, berrak hücreli renal, hepatoselüler, over ve kolorektal kansinomlarda MRP2 ekspresyonunu göstermektedir. Doku mikroölçüm çalışmalarında, MRP2'nin akciğer, meme ve gastrik kansinomlardaki ekspresyonu da gösterilmiştir. MRP2'nin bir çok antikanser ilaca karşı direnç oluşturduğu göz önüne alındığında, insan tümör hücrelerindeki ekspresyonu klinik açıdan önem taşıyabilir (36).

MRP2, birçok organik anyonun, endojen bileşiklerin, ksenotoksinlerin ve bunların glukronat, sülfat ve glutatyon konjugatlarının hücre dışına taşınmasına aracılık etmektedir (42,43). Bilirubin glukuronid konjugatları (44,45), östadiol (46), safra tuzlarının glukronid ve sülfat konjugatları (47,48), metotreksat (49), irinotekan ve aktif metaboliti SN-38 (50), pravastatin (51), sisplatin, vinblastin, sulfipirazon (52), sakonavir, ritonavir, indinavir gibi HIV protez inhibitörleri (53) MRP2 tarafından taşınmaktadır. Ayrıca MRP2 beslenme ile alınan kanserojen PhIP (54) ve nefrotoksik bir toksin olan okratoksin A'nın (55) taşınmasına da aracılık eder. ABC gen ailesine dahil diğer taşıyıcı proteinler gibi MRP2 de fonksiyonel olarak birçok bileşik tarafından inhibe

edilmektedir. Siklosporin A, rifampisin, glibenklamid, probenesid, indometazin, MK571, azitromisin ve fusidat ve luteolin ve kuersetin gibi flavonoidlerin MRP2'nin aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (56,57).

### **BCRP (ABCG2, Meme Kanseri Direnç Proteini)**

Meme kanseri direnç proteini (Breast cancer resistance protein - BCRP/ABCG2), ABC ailesinin en son keşfedilen üyesidir. İlk olarak 1998 yılında Doyle ve ark. tarafından doksorubisine dirençli MCF7 meme kanseri hücre dizisinden (MCF-7/AdrVp) klonlanmıştır ve bu sebeple meme kanseri direnç proteini adını almıştır (58). ABC ailesinin ABCG alt ailesine ait olan BCRP geni, insanlarda 4q22 kromozomunda bulunmaktadır (59). 655 amino asit içeren BCRP proteini, 72 kDa ağırlığındadır ve tek NH<sub>2</sub>-terminal sitozolik nükleotid bağlayıcı alan ve altı transmembranal segmentten oluşan tek bir transmembranal alan içermektedir (Şekil 1). Farelerdeki Bcrp1 geni ile insandaki BCRP arasında %81 homoloji bulunmaktadır ve insandaki BCRP taşıyıcı proteini gibi ATP bağımlı efluks ile substratı olan ilaçlara karşı dirence neden olmaktadır (60). BCRP/Bcrp1, hidrofobik bileşikler, zayıf bazlar, organik anyonlar ve birçok endojen ve eksojen moleküllerin glukuronid, sülfat ve glutatyon konjugatları da dahil, geniş substrat seçiciliği yüksek olan bir taşıyıcı proteindir. BCRP ile P-gp ve MRP2 taşıyıcı proteinleri arasındaki substrat benzerliği oldukça fazladır (6,17,61,62,63).

BCRP, karaciğerde hepatositlerin safra kanaliküler membranı, ince bağırsak ve kolonun villus epitel hücrelerinin luminal membranları, plasental sinsitiotrofoblastların apikal membranı, kan-beyin bariyeri kapiller membranı, böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinin apikal membranı (özellikle farelerde), pankreasın endokrin hücreleri, meme bezlerinin alveoler epitel hücrelerinin apikal membranları (özellikle gebeliğin son dönemleri ve laktasyonda), hemen hemen tüm dokuların venöz ve kapiller endotelial hücrelerinin membranlarında ve hematopoetik kök hücreler ve tümör hücrelerinde eksprese edilmektedir (63,64,65). İnce bağırsak ve kolonun epitel hücrelerinin apikal membranında eksprese olan BCRP, substratlarının bağırsak epitelinde tekrar lümenine atılması suretiyle emilimlerini ve dolaşımıyla oral biyoyararlanımlarını azaltırken, intravenöz olarak uygulanan substatlarının da direkt olarak ince bağırsak lümenine atılmasına neden olarak eliminasyonlarını artırmaktadır (66,67,68). Hepatositlerin kanaliküler membranının

da eksprese olan BCRP, substratlarının safra kanaliküllerine aktif olarak taşınmasını sağlayarak ilaçların hepatobiliyer eliminasyonlarında önemli rol oynamaktadır (58,69). BCRP, beyinde kapillerlerin endotel hücrelerinin luminal membranında eksprese olmaktadır ve ksenotoksinlerin ve substrat ilaçların beyine penetrasyonlarını sınırlandırmaktadır. Placentadaki sinsitiotrofoblastlar, anne ve fetus kan dolaşımı arasındaki temel bariyerdir ve tüm besinler ve atıkların değişiminin olduğu hücre dizileridir. BCRP'nin, P-gp ve MRP2 gibi diğer taşıyıcı proteinler ile birlikte plasentadaki sinsitiotrofoblastların apikal membranlarında eksprese olduğu ve bu ekspresyonun da anne ve fetus arasındaki madde alışverişini sınırlandırarak fetusu ksenotoksinler ve ilaçlardan koruyan bir engel oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir (70).

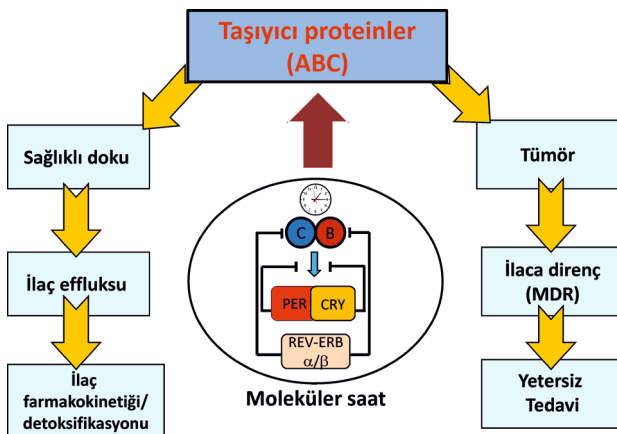
BCRP, çok çeşitli ilaçları taşıyabilme kapasitesine sahiptir. Kanser tedavisinde etkin olarak kullanılan birçok kemoterapötik, BCRP tarafından etkili bir şekilde hücre dışına atılmaktadır. BCRP, özellikle tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilerek substratı olan kemoterapötik ilaçlara karşı gelişen çoklu ilaç direncinden sorumludur. Etoposid, teniposid gibi epipodofilotoksinler, topotekan, irinotekan gibi kamptotesin türevleri ve irinotekanın aktif metaboliti SN-38, doksorubisin, daunorubisin, epirubisin gibi antrasiklinler, folat antagonisti metotreksat, imatinib, gefitinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri gibi kanser tedavisinde kullanılan pek çok antineoplastik ilaç, BCRP tarafından etkin olarak taşınmaktadır. Antineoplastik ilaçların yanı sıra abakavir, asiklovir, zidovudin gibi antiviral ilaçlar, statinler, siprofloksazin, nitrofurantoin gibi antibiyotikler, kalsiyum kanal blokerleri, diklofenak, dipiridamol, gliburid gibi çok sayıda ilaç BCRP substratıdır. Son zamanlarda BCRP'nin fonksiyonel çalışmalarının yanında BCRP'yi inhibe edebilecek olası maddeler de araştırılmaktadır (71). Bu araştırmalar başlıca, yüksek oranda BCRP ekspresyonunun olduğu kanser hücrelerinde, kemoterapötik ajanların hücre içi düzeylerini yükseltmek suretiyle kanser hücrelerindeki sitotoksitesiyi artırmak, klinik ilaç direncini azaltmak ve özellikle bağırsaklardan çok az absorbe olan antikanser ilaçların sistemik ilaç düzeylerini yükselterek etkinliklerini artırmak amacıyla gerçekleştirilmektedir (65,72). BCRP'nin ilk olarak rapor edilen spesifik inhibitörü fumitremorgin C (FTC) olmuştur. Rabindran ve arkadaşları (73) tarafından yapılan çalışmalarda, S1-M1-3.2 kolon kanseri hücre dizisinde, FTC'nin hücrelerin içine ilaç akümülesyonunu etkili bir şekilde artırdığı ve mitoksantron rezistan-



sını inhibe ettiği gösterilmiştir. FTC, temel farmakoloji çalışmalarında oldukça sık kullanılmasına rağmen nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. FTC'nin yanı sıra Ko 143, triprostatin A (TPS-A) ve silimarin, hesperetin, kuersetin ve daidzein gibi flavonoidler, siklosporin A, elakridar ve tarikidarın da BCRP'yi inhibe ettiği yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (74-78).

### ABC Taşıyıcı Proteinlerinin Sirkadiyan Ritimleri

Biyolojik ritim, biyolojik organizasyonun temelini oluşturan "biyolojik fonksiyonlarda öngörülebilir ve düzenli tekrarlayan değişiklikler" olarak tanımlanabilir. Biyolojik işlevler çeşitli zaman boyutlarında organize olmuşlardır. Bu zaman boyutlarının, periyodları farklılıklar göstermektedir. Bunlar bir saniye ya da daha kısa süreli olanlardan başlayarak, 24 saat, 1 hafta, 1 ay ve hatta 1 yıllık değişimler gösteren ritimler şeklindedir. Vücutta uyku-uyanıklık düzeni, beslenme davranışı, hormonların sekresyonu, ksenobiyotik metabolizması, glukoz homeostazı ve hücre siklusunun düzenlenmesi, vücut ısısı, kan basıncı, kan akımı, karaciğer fonksiyonları (metabolizma, hepatik kan akımı, ilk-geçiş etkisi) ve böbrek fonksiyonu (glomerüler fonksiyon, renal plazma aki-



**Şekil 2:** Moleküler ya da biyolojik saat, sirkadiyan ritmi düzenleyen genlerden oluşur. Memelilerin hücrelerinde bulunan bu genler, hipotalamusun tabanında yer alan ve suprachiasmatic çekirdek (SCN) adlı yapı ile koordine edilir. Moleküler saati oluşturan temel proteinler CLOCK/BMAL ve bunun uyardığı PER ve CRY proteinleridir. Moleküler saat, ABC proteinlerinin ekspresyonunu kontrol eder ve bu proteinlerin ekspresyonunda sirkadiyan ritim gözlenir. ABC proteinlerinin sağlıklı dokulardaki ekspresyonlarında meydana gelen sirkadiyan değişimler özellikle dokulardan ilaç atılımını düzenler ve ilaçların farmakokinetiğinde değişimler görülür. ABC proteinleri birçok tümörde eksprese olmakta ve antineoplastik ilaçlara karşı gelişen dirençten sorumlu tutulmaktadır. ABC proteinlerinin tümör dokusunda ritim gösterip göstermediği konusunda yapılan çalışmalar ise oldukça sınırlıdır (81 numaralı kaynaktan değiştirilerek).

mı) gün içinde değişmektedir (79,80). Bu fizyolojik faktörlerin gün içinde değişimi organizmaya alınan ilaçların farmakokinetiğinde (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) değişikliklere neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle ilaçların detoksifikasyonunda rol oynayan ABC taşıyıcı proteinlerinin eliminasyon organlarındaki ekspresyonlarının, hipotalamusta bulunan biyolojik saat tarafından yönetildiği bildirilmektedir (2,3,5) (Şekil 2). Biyolojik saat, sirkadiyan ritmi (24 saatlik ritim) düzenleyen genlerden oluşur. Hemen hemen tüm memeli hücrelerinde bulunan bu genler, hipotalamusun tabanında yer alan ve tempocu (pacemaker) görevi yapan suprachiasmatic çekirdek (SCN; suprachiasmatic nucleus) adlı yapı ile koordine edilir. SCN, kendi elektriksel aktivitesi ile yaklaşık 24 saatlik bir döngü sağlayabilir. Bu hücrelerdeki her bir çekirdek, koordine sirkadiyan çıktılar üretmek için, eş zamanlı çalışan yaklaşık 10.000 nöron içermektedir. Periyodu, direkt olarak, ışığın birbirini izleyen değişimi ve pineal bezden melatonin salgılanmasına yol açan karanlık fazı ile ayarlanır. SCN, vücutta sirkadiyan ritimleri kontrol eder. Ana sirkadiyan ritim, dinlenme-aktivite döngüsüdür. Santral sinir sistemine ek olarak, periferdeki birçok dokuda da saat genlerinin varlığı tespit edilmiştir (çevresel saatler; peripheral clocks). Bu çevresel saatler, otonom sinir sistemi ve nöroendokrin sistem aracılığıyla SCN tarafından kontrol edilir. Ancak periferel dokularda sirkadiyan gen ekspresyonu fazları, SCN'dekilere göre birkaç saat gecikmelidir. Kemirgenlerde SCN'nin ameliyatla çıkarılmasıyla periferel dokularda sirkadiyan gen salınımının (osilasyon) ortadan kalkması, çevresel saatlerin SCN tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, belirli koşullarda, örneğin dinlenme fazında besin alımı kısıtlandığında, çevresel saatler tamamıyla merkezi saatten ayrılabilir ve faz işaretlerini SCN'den çok beslenme zamanından alabilir (82,83,84).

SCN'de geri bildirim mekanizmasıyla çalışan saat genleri bulunur. Bu genler koordineli olarak çalışır; birbirlerini aktive eder veya baskılar. Biyolojik saatin çekirdeğinde bulunan saat genleri, Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), Bmal1 (Brain and Muscle Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator), Per (Period; Periyot), Cry (Cryptochrome; Kriptokrom) ve Dec (Differentially expressed in chondrocytes) genidir. Sirkadiyan salınımlar, pozitif ve negatif birer kol içeren transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel geribildirim döngüleri tarafından oluşturulur. Pozitif kol üç transkripsiyon faktöründen oluşmaktadır:

BMAL1, CLOCK ve NPAS2 (CLOCK'un yakından ilişkili bir paraloğu). BMAL1-CLOCK veya BMAL1-NPAS2 heterodimerleri, Cry ve Per genleri gibi negatif kol üyelerini, bu genlerin artırıcı ve promotör dizileri içindeki E-box elemanlarına bağlanmak suretiyle aktive ederler. Sonuç olarak, CRY ve PER proteinleri; BMAL-CLOCK/NAPS2 heterodimerlerinin transaktivasyon potansiyelini azaltan ve dolayısıyla kendi genlerini baskılayan heterotipik kompleksler oluşturmaya yetecek düzeye ulaşana kadar birikmeye devam eder. Heterotipik komplekslerin oluşumu, CRY ve PER protein düzeylerinin azalmasına ve otomatik baskılamaya için gerekli konsantrasyonun altına düşmesine yol açar. Bu durum yeni bir Cry ve Per transkripsiyon döngüsünü doğurabilir. Bu pozitif (BMAL1, CLOCK, NPAS2) ve negatif (CRY ve PER proteinleri) transkripsiyonel düzenleyiciler, aynı zamanda yetim (orphan) reseptör REV-ERBa'nın (Bmal1 transkripsiyonunun güçlü ve Clock transkripsiyonunun orta dereceli bir baskılayıcısı) sirkadiyan ekspresyonunu kontrol etmektedir. REV-ERBa ve onun paraloğu olan REV-ERBβ, negatif ve pozitif kol üyelerinin antifazik transkripsiyon döngülerini birleştirir. Bu birleştirme, ritim üretimi için çok gerekli olmamakla birlikte, saat mekanizması devresinin sağlamlık ve faz kayması özelliklerine katkıda bulunmaktadır (5,85,86,87).

ABC ailesinin üyeleri olan P-gp, BCRP ve MRP2, kanser hücrelerinde normalden fazla eksprese edilerek, pek çok ilacın hücre içerisine alınmasını engellemek ve tümör hücrelerinden dışarı atmak suretiyle hücre içi ilaç düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır (24,25,77). Sağlıklı dokularda P-gp'nin ve diğer bazı ABC taşıyıcılarının sirkadiyan ritim gösterdiği bilinmektedir (Tablo 1) ve bu husus P-gp, BCRP ve MRP2 substratı olan ilaçların farmakokinetiğinde önemli rol oynamaktadır (88,90-93). Fare dokularında P-gp mRNA ve protein düzeylerindeki 24 saatlik değişiklikler incelendiğinde, karaciğer ve bağırsak dokusunda, abcb1a mRNA eks-

presyonunun sirkadiyan ritim gösterdiği net bir şekilde görülmüştür. Aynı çalışmada, P-gp substratı olan digoksinin intestinal segmentlerdeki akümüasyonu, P-gp ekspresyon düzeylerindeki gece-gündüz değişiklikleri ile uyumlu bulunmuştur (88). Farelerde abcb1a'nın intestinal ekspresyonunun sirkadiyan saat tarafından kontrol edildiği bildirilmiş ve sirkadiyan saatin moleküler bileşenlerinin abcb1a gen ekspresyonundaki 24 saatlik değişikliklerin kontrolünde bir düzenleyici olarak rol oynadıkları gösterilmiştir (92). Sıçanların jejunal mukozasında, 10 önemli ilaç taşıyıcısının ekspresyonunun sirkadiyan ritmi incelendiğinde bu taşıyıcılardan sadece P-gp, Mrp2 ve Bcrp1'nin, diurnal ritim gösterdiği görülmüştür (91). Okyar ve ark. (90) tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise, fare ileum mukozasında abcc2'nin 24 saatlik ritmi, mRNA ve protein ekspresyonu düzeyinde gösterilmiştir. Abcc2 ekspresyonundaki sirkadiyan ritim kalıbı ile fare ileumunda irinotekan kronotoksitesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.

Ballesta ve ark. (94) tarafından yapılan bir çalışmada, ilk kez insan Caco-2 (kolon kanseri) hücre kültürlerinde, anti-kanser bir ilaç olan irinotekanın taşınmasında rol oynayan ABC taşıyıcılarının ritmisitesine in vitro olarak bakılmış ve ABCB1, ABCC1, ABCC2 ve ABCG2 mRNA ekspresyonlarının sirkadiyan ritim gösterdiği bildirilmiştir.

### ABC taşıyıcı proteinlerinin ekspresyonunda cinsiyete bağlı farklılıklar

ABC taşıyıcı proteinlerinin cinsiyetler arası farklılık göstermediği hususunda klinik ve prelinik çalışmalar mevcuttur. Prelinik çalışmaların sadece kemirgenlerin dokularında yapıldığı görülmektedir. İnsanda ve kemirgenlerde P-gp ekspresyonunun cinsiyete bağlı farklılığı ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 2'de ayrıntılı gösterilmiştir.

**Tablo 1:** ABC ailesindeki taşıyıcı proteinlerin sirkadiyan ritimleri

Taşıyıcı	Parametre	Organ	Tür	Soy	Cinsiyet	Pik zamanı	Çukur zamanı	Kaynak
abcb1a	mRNA	Karaciğer	Fare	C57BL/6J	Erkek	ZT_16	ZT_0	88
abcb1a	mRNA	İleal mukoza	Fare	B6D2F <sub>1</sub>	Erkek	ZT_16	ZT_20	89
abcc2	mRNA	İleal mukoza	Fare	B6D2F <sub>1</sub>	Erkek	ZT_12	ZT_0	90
P-gp	Protein	Karaciğer	Fare	C57BL/6J	Erkek	ZT_8	ZT_0	88
bcrp1	mRNA	Jejunal mukoza	Sıçan	SD	Erkek	ZT_3	ZT_15	91
abcb1a	mRNA	Karaciğer	Fare	B6D2F <sub>1</sub>	Dişi	ZT_9	ZT_21	Okyar ve ark. (yayınlanmamış veri)

ZT: Zeitgeber Time; Aydınlık periyodunu takip eden zaman- saat olarak-. ZT için HALO (Hours After Light Onset) ifadesi de kullanılabilir. SD: Sprague Dawley soyu

**Tablo 2:** ABC ailesindeki taşıyıcı proteinlerin cinsiyete bağlı farklılıkları

Taşıyıcı	Tür	Doku	Cinsiyete bağlı fark	Parametre	Test substratı	Kaynak
abcb1	Kobay	Plasenta	erkek=dişi	mRNA ekspresyonu	Betametazon	95
abcb1a	Fare	Böbrek	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu	-	96
abcb1b	Fare	Böbrek	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu		
	Fare	Akciğer	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu		
	Fare	Beyin	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu		
P-gp (MDR-1)	İnsan	Karaciğer	erkek>dişi	Protein ekspresyonu	-	97
	İnsan	Plazma	erkek=dişi	Plazma ilaç düzeyi	Feksofenadin	98
	İnsan	Proksimal bağırsak	erkek=dişi	mRNA ekspresyonu	-	99
	Sıçan	Distal jejunum/ ileum	erkek<dişi	Bağırsaktan atılıma uçrayan ilaç düzeyi (ex-vivo)	İvermektin, PSC833	100
mdr2 (abcb4)	Fare	Akciğer	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu		96
mrp2 (abcc2)	Fare	Karaciğer	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu & Protein ekspresyonu	α-naftilizot hiyosiyanat	101
	Sıçan	Karaciğer	erkek<dişi	Protein ekspresyonu	-	102
	Sıçan	Plazma	erkek=dişi	Plazma ilaç düzeyi	Garenoksinin	103
	Fare	İleum mukoza	erkek=dişi	Protein ekspresyonu	-	90
mrp3 (abcc3)	Sıçan (SD)	Karaciğer	erkek<dişi	Protein ekspresyonu		102
	Sıçan (Wistar Kyoto)	Karaciğer	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu		104
	Fare	Karaciğer	erkek=dişi	mRNA ekspresyonu		105
	Fare	Böbrek	erkek<dişi			
mrp4 (abcc4)	Sıçan	Böbrek	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu		106
	Fare	Böbrek	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu		105
	Fare	Karaciğer	erkek<dişi			
bcrp1 (abcg2)	Sıçan	Böbrek	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu		107
	Sıçan	Karaciğer	erkek=dişi			
	Fare	Karaciğer	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu & Protein ekspresyonu		108
	İnsan	Karaciğer	erkek>dişi	Protein ekspresyonu		
abcg5	Fare	Jejunum mukoza	erkek=dişi	mRNA ekspresyonu		109
	Sıçan	Jejunum mukoza	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu		109
abcg8	Fare	Jejunum ve ileum mukoza	erkek=dişi	mRNA ekspresyonu		109
	Sıçan	Jejunum ve ileum mukoza	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu		
abca1	Fare	Böbrek	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu		110
	Fare	Karaciğer	erkek>dişi	mRNA ekspresyonu		110
	Fare	Duodenum	erkek<dişi	mRNA ekspresyonu		110

SD (Sprague Dawley soyu)

P-gp, adrenal bez, testis ve overler de dahil olmak üzere steroid hormon üreten organlarda da lokalize olmaktadır. Taşıyıcı proteinlerin, testis ve overlerin endotelial ablüminal ve lüminal membranlarındaki ekspresyonları germ hü-

relerini ksenobiyotiklerin olası zararlı etkilerden korur (111). Ayrıca, P-gp endokrine duyarlı hücre cevabının düzenlenmesi sağlayan steroidlerin sistemik dışı atımında rol oynar (112). Gonadal steroidler, P-gp ekspresyonu ve fonksiyonu-



nu düzenlerler (113,114,115). ABCB1 geni, hormonal tetiklemeye karşı oldukça duyarlıdır (116). Dolaşımdaki cinsiyet hormonları sistemik organlardaki P-gp ekspresyonu ve fonksiyonunu etkileyerek cinsiyete bağlı ilaç cevabında farklılıklara neden olabilmektedir (117,118).

Karaciğerde P-gp ekspresyonunun cinsiyetler arası farklılığın gösterilmesi ile özellikle bağırsak lümeni gibi P-gp'nin olduğu diğer dokularda da bu farklılığın olup olmadığı incelenmiştir (97,119). Yapılan bir çalışmada ince barsak hücrelerindeki P-gp ekspresyonunun kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğu gösterilmiş iken, Paine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fark bulunmamıştır (99,120). Erkek ve dişi sıçanlarda bağırsak P-gp mRNA ekspresyonunu göstermek için yapılan çalışmada cinsiyetler arasında fark gösterilmemiştir (121).

P-gp ekspresyonu ve fonksiyonunun karaciğerdeki cinsiyet farkı da tartışmalıdır. 46 insan karaciğer biyopsisinde yapılan çalışmada, P-gp ekspresyonunun cinsiyete bağlı olduğu, erkeklerin kadınlara göre 2-4 kat fazla P-gp ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir (97). Bunun aksine, Wolbold ve ark. (122) P-gp'nin ekspresyonunda cinsiyetler arası fark olmadığını bildirmişlerdir. İnsan karaciğerindeki bulguların aksine, dişi sıçanlarda erkek sıçanlara göre bazal P-gp düzeyi daha yüksek bulunmuştur (118,122). Bcrp1 mRNA ve protein ekspresyonu dişi fare karaciğerinde erkek farelere göre 2 kat daha azdır (107,108). Diğer fare dokularında cinsiyete bağlı bcrp1 ekspresyonunda fark gözlenmemiştir (107). Farmakokinetik araştırmalar, nitrofurantoin, simetidin, topotekan ve PhPI gibi Bcrp1 substratlarına maruziyetin dişi farelerde daha fazla olduğunu göstermiştir. Nitrofurantoin ve PhIP'nin i.v uygulanması ile bu ilaçların hepatobiliyer atılımı erkek sıçanlarda dişilere göre daha fazladır. Bcrp1 knockout farelerde bu substratların safradan atılımında cinsiyet farkı gözlenmemiştir (108). Cinsiyete bağlı farklar, hayvan türleri arasında farklılık arz edebilmektedir. Chen ve ark. (106) tarafından yapılan çalışmada, mrp4 ekspresyonu erkek sıçanların böbrek dokusunda dişiyeye göre fazla iken; Maher ve ark. (105) dişi farede mrp4 ekspresyonunu erkek farelere göre daha yüksek bulmuştur.

## SONUÇ

ABC taşıyıcı proteinleri, emilim, metabolizma, dağılım ve atılım organlarındaki ekspresyonları nedeniyle organiz-

madaki dokuların ksenobiyotiklerden korunmasında ve ksenobiyotik detoksifikasyonunda kritik rolleri bulunmaktadır. Bu durum doğal olarak, bu taşıyıcıların ilaçların etkinliğinde ve güvenliğinde değişiklik yapabileceğini beraberinde getirmektedir. ABC proteinleri aynı zamanda emilim, metabolizma, dağılım ve atılım düzeylerinde ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşmelerine sebep olabilmektedir. Bu etkileşmeler klinik olarak anlam taşıyabilir ve göz ardı edilmemesi gerekir.

Tümör hücrelerinde ekspresyonları her ne kadar çoklu ilaç direncine neden olsa da sentetik, potent ve selektif ABC modülatörlerinin antineoplastik ilaçlarla bir arada kullanılması ilaç direncinin aşılmasında yeterli olmamıştır. Yapılan randomize klinik çalışmaların büyük bir kısmında, ABC modülatörlerinin kanser tedavisine ek bir yarar sağlamadığı görülmektedir. Bu durum kanser tedavisinde bir hayal kırıklığı olarak değerlendirilebilir. Bu başarısızlığın nedeni olarak ABC ailesindeki birçok taşıyıcı proteinin sözkonusu çoklu ilaç direncinde rol alması gösterilmektedir. Ayrıca, uygulanan antineoplastik ilacın ve/veya modülatörün uygulama zamanının yanlış olması başarısızlıkta bir etken olabilir. Modulatörlerin kullanımında en kısıtlayıcı etken normal dokularda eksprese olan taşıyıcıların da etkilenmesi sonucu ortaya çıkan ilaca bağlı toksik etkilerdir. Bunun da aşılması için tümöre özgü moleküllerin veya hedeflendirilmiş farmasötik şekillerin geliştirilmesi uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Sağlıklı dokularda P-gp'nin ve diğer bazı ABC taşıyıcılarının sirkadiyan ritim gösterdiği ve bu ritimlerin biyolojik saat tarafından yönetildiği bilinmektedir. ABC taşıyıcı proteinlerinin substratlarının (özellikle antineoplastik ajanların) uygulama zamanına göre efikasitelerinin artırılması ve yan/toksik etkilerinin de en aza indirilmesi sağlanabilir. Burada bu taşıyıcıların aktivitelerinin sağlıklı dokularda olduğu kadar, tümör hücrelerinde de önemli olabileceği vurgulanmalı ve bu potansiyel değişkenlik ortaya konmalıdır.

Taşıyıcıların cinsiyetler arası farklılığı, sıçan ve farelerde ağırlıklı olarak incelenmiş olup diğer hayvan türleri ile ilgili veriye literatürde rastlanmamıştır. Ne var ki bu çalışmaların büyük bir kısmı moleküler çalışmalardır. Bu bulguları destekleyecek fonksiyonel çalışmalara ve saf ABC-substratları kullanılarak yapılacak in vivo prelinik/klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. TransportDB [Internet]. Australia: Macquarie University [updated 12/24/2010; cited 07/02/2013] Available from 07/02/2013: <http://www.membranetransport.org>
2. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Su AI, Schook AB, Straume M, Schultz PG, Kay SA, Takahashi JS, Hogenesch JB. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-320.
3. Gachon F, Olela FF, Schaad O, Descombes P, Schibler U. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metab.* 2006; 4: 25-36.
4. Claudel T, Cretenet G, Saumet A, Gachon F. Crosstalk between xenobiotics metabolism and circadian clock. *FEBS Lett.* 2007; 581: 3626-3633.
5. Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF, Clairambault J. Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2010; 50: 377-421.
6. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55: 3-29.
7. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42: 59-98.
8. Ravna AW, Sager G. Molecular modeling studies of ABC transporters involved in multidrug resistance. *Mini Rev Med Chem.* 2009; 9: 186-193.
9. Padowski JM, Pollack GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. *Methods Mol Biol.* 2010; 596: 359-384.
10. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40: 159-168.
11. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev.* 2010; 62: 1-96.
12. Del Amo EM, Heikkinen AT, Mönkkönen J. In vitro-in vivo correlation in P-glycoprotein mediated transport in intestinal absorption. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 36: 200-211.
13. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta.* 1976; 455: 152-162.
14. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002; 54: 1295-1310.
15. Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett.* 2005; 156: 319-329.
16. Huls M, Russel FG, Masereeuw R. The role of ATP binding cassette transporters in tissue defense and organ regeneration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 328: 3-9.
17. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25: 423-429.
18. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, Schellens JH. Concise review: Clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist.* 2007; 12: 927-941.
19. Kunta JR, Sinko PJ. Intestinal drug transporters: in vivo function and clinical importance. *Curr Drug Metab.* 2004; 5: 109-124.
20. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) II. Clinical aspects. *Drug Discov Today* 2007; 12: 838-843.
21. Stavrovskaya AA, Stromskaya TP. Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc)* 2008; 73: 592-604.
22. Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. *Pharmacol Ther.* 2006; 109: 137-161.
23. Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica* 2008; 38: 802-832.
24. Lee CH. Reversing agents for ATP-binding cassette drug transporters. *Methods Mol Biol.* 2010; 596: 325-340.
25. Vaalburg W, Hendrikse NH, Elsinga PH, Bart J, van Waarde A. P-glycoprotein activity and biological response. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005; 207: 257-260.
26. Yuan H, Li X, Wu J, Li J, Qu X, Xu W, Tang W. Strategies to overcome or circumvent P-glycoprotein mediated multidrug resistance. *Curr Med Chem.* 2008; 15: 470-476.
27. Morjani H, Madoulet C. Immunosuppressors as multidrug resistance reversal agents. *Methods Mol Biol.* 2010; 596: 433-446.
28. Toyoda Y, Hagiya Y, Adachi T, Hoshijima K, Kuo MT, Ishikawa T. MRP class of human ATP binding cassette (ABC) transporters: historical background and new research directions. *Xenobiotica* 2008; 38: 833-862.
29. Ishikawa T, Müller M, Klünemann C, Schaub T, Keppler D. ATP-dependent primary active transport of cysteinyl leukotrienes across liver canalicular membrane. Role of the ATP-dependent transport system for glutathione S-conjugates. *J Biol Chem.* 1990; 265: 19279-19286.
30. Borst P, Zelcer N, van de Wetering K. MRP2 and 3 in health and disease. *Cancer Lett.* 2006; 234: 51-61.
31. Fardel O, Jigorel E, Le Vee M, Payen L. Physiological, pharmacological and clinical features of the multidrug resistance protein 2. *Biomed Pharmacother.* 2005; 59: 104-114.
32. Büchler M, König J, Brom M, Kartenbeck J, Spring H, Horie T, Keppler D. cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMrp, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutant rats. *J Biol Chem.* 1996; 271: 15091-15098.
33. Keppler D, Leier I, Jedlitschky G, Mayer R, Büchler M. The function of the multidrug resistance proteins (MRP and cMRP) in drug conjugate transport and hepatobiliary excretion. *Adv Enzyme Regul.* 1996; 36: 17-29.

34. Paulusma CC, Oude Elferink RP. The canalicular multispecific organic anion transporter and conjugated hyperbilirubinemia in rat and man. *J Mol Med.* 1997; 75: 420-428.
35. Schaub TP, Kartenbeck J, König J, Vogel O, Witzgall R, Kriz W, Keppler D. Expression of the conjugate export pump encoded by the *mrp2* gene in the apical membrane of kidney proximal tubules. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 1213-1221.
36. Nies AT, Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCC2 (MRP2). *Pflugers Arch.* 2007; 453: 643-659.
37. Bart J, Hollema H, Groen HJ, de Vries EG, Hendrikse NH, Sleijfer DT, Wegman TD, Vaalburg W, van der Graaf WT. The distribution of drug-efflux pumps, P-gp, BCRP, MRP1 and MRP2, in the normal blood-testis barrier and in primary testicular tumors. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2064-2070.
38. Sandusky GE, Mintze KS, Pratt SE, Dantzig AH. Expression of multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) in normal human tissues and carcinomas using tissue microarrays. *Histopathology* 2002; 41: 65-74.
39. Nies AT, Jedlitschky G, König J, Herold-Mende C, Steiner HH, Schmitt HP, Keppler D. Expression and immunolocalization of the multidrug resistance proteins, MRP1-MRP6 (ABCC1-ABCC6), in human brain. *Neuroscience* 2004; 129: 349-360.
40. Aronica E, Gorter JA, Ramkem M, Redeker S, Ozbas-Gerçeker F, van Vliet EA, Scheffer GL, Scheper RJ, van der Valk P, Baayen JC, Troost D. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 441-451.
41. Hoffmann K, Gastens AM, Volk HA, Löscher W. Expression of the multidrug transporter MRP2 in the blood-brain barrier after pilocarpine-induced seizures in rats. *Epilepsy Res.* 2006; 69: 1-14.
42. Kushihara H, Sugiyama Y. Role of transporters in the tissue-selective distribution and elimination of drugs: transporters in the liver, small intestine, brain and kidney. *J Control Release* 2002; 78: 43-54.
43. Keppler D, König J. Hepatic secretion of conjugated drugs and endogenous substances. *Semin Liver Dis.* 2000; 20: 265-272.
44. Kamisako T, Leier I, Cui Y, König J, Buchholz U, Hummel-Eisenbeiss J, Keppler D. Transport of monoglucuronosyl and bisglucuronosyl bilirubin by recombinant human and rat multidrug resistance protein 2. *Hepatology* 1999; 30: 485-490.
45. Jedlitschky G, Leier I, Buchholz U, Hummel-Eisenbeiss J, Burchell B, Keppler D. ATP-dependent transport of bilirubin glucuronides by the multidrug resistance protein MRP1 and its hepatocyte canalicular isoform MRP2. *Biochem J.* 1997; 327: 305-310.
46. Chu XY, Huskey SE, Braun MP, Sarkadi B, Evans DC, Evers R. Transport of ethinylestradiol glucuronide and ethinylestradiol sulfate by the multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, and MRP3. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 309: 156-164.
47. Akita H, Suzuki H, Ito K, Kinoshita S, Sato N, Takikawa H, Sugiyama Y. Characterization of bile acid transport mediated by multidrug resistance associated protein 2 and bile salt export pump. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1511: 7-16.
48. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2003; 83: 633-671.
49. Hooijberg JH, Broxterman HJ, Kool M, Assaraf YG, Peters GJ, Noordhuis P, Scheper RJ, Borst P, Pinedo HM, Jansen G. Antifolate resistance mediated by the multidrug resistance proteins MRP1 and MRP2. *Cancer Res.* 1999; 59: 2532-2535.
50. Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Boiocchi M. Pharmacogenetics of irinotecan. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2003; 3: 225-237.
51. Sasaki M, Suzuki H, Ito K, Abe T, Sugiyama Y. Transcellular transport of organic anions across a double-transfected Madin-Darby canine kidney II cell monolayer expressing both human organic anion-transporting polypeptide (OATP2/SLC21A6) and Multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2). *J Biol Chem.* 2002; 277: 6497-6503.
52. Evers R, de Haas M, Sparidans R, Beijnen J, Wielinga PR, Lankelma J, Borst P. Vinblastine and sulfapyrazone export by the multidrug resistance protein MRP2 is associated with glutathione export. *Br J Cancer* 2000; 83: 375-383.
53. Huisman MT, Smit JW, Crommentuyn KM, Zelcer N, Wiltshire HR, Beijnen JH, Schinkel AH. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) transports HIV protease inhibitors, and transport can be enhanced by other drugs. *AIDS* 2002; 16: 2295-2301.
54. Dietrich CG, de Waart DR, Ottenhoff R, Bootsma AH, van Gennip AH, Elferink RP. MRP2-deficiency in the rat impairs biliary and intestinal excretion and influences metabolism and disposition of the food-derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo. *Carcinogenesis* 2001; 22: 805-811.
55. Berger V, Gabriel AF, Sergent T, Trouet A, Larondelle Y, Schneider YJ. Interaction of ochratoxin A with human intestinal Caco-2 cells: possible implication of a multidrug resistance-associated protein (MRP2). *Toxicol Lett.* 2003; 140-141: 465-476.
56. Payen L, Courtois A, Campion JP, Guillouzo A, Fardel O. Characterization and inhibition by a wide range of xenobiotics of organic anion excretion by primary human hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 2000; 60: 1967-1975.
57. Asakura E, Nakayama H, Sugie M, Zhao YL, Nadai M, Kitaichi K, Shimizu A, Miyoshi M, Takagi K, Takagi K, Hasegawa T. Azithromycin reverses anticancer drug resistance and modifies hepatobiliary excretion of doxorubicin in rats. *Eur J Pharmacol.* 2004; 484: 333-339.
58. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, Ross DD. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 15665-15670.
59. Allikmets R, Schriml LM, Hutchinson A, Romano-Spica V, Dean M. A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Res.* 1998; 58: 5337-5339.
60. Zhang S, Wang X, Sagawa K, Morris ME. Flavonoids chrysin and benzoflavone, potent breast cancer resistance protein inhibitors, have no significant effect on topotecan pharmacokinetics in rats or *mdr1a/1b* (-/-) mice. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33: 341-348.
61. Breedveld P, Beijnen JH, Schellens JH. Use of P-glycoprotein and BCRP inhibitors to improve oral bioavailability and CNS penetration of anticancer drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27: 17-24.
62. Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem.* 2002; 71: 537-592.
63. Doyle LA, Ross DD. Multidrug resistance mediated by the breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2). *Oncogene* 2003; 22: 7340-7358.

64. van Herwaarden AE, Schinkel AH. The function of breast cancer resistance protein in epithelial barriers, stem cells and milk secretion of drugs and xenotoxins. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27: 10-16.
65. Staud F, Pavak P. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37: 720-725.
66. Scheffer GL, Maliepaard M, Pijnenborg AC, van Gastelen MA, de Jong MC, Schroeijers AB, van der Kolk DM, Allen JD, Ross DD, van der Valk P, Dalton WS, Schellens JH, Scheper RJ. Breast cancer resistance protein is localized at the plasma membrane in mitoxantrone- and topotecan-resistant cell lines. *Cancer Res.* 2000; 60: 2589-2593.
67. Maliepaard M, Scheffer GL, Faneyte IF, van Gastelen MA, Pijnenborg AC, Schinkel AH, van De Vijver MJ, Scheper RJ, Schellens JH. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res.* 2001; 61: 3458-3464.
68. Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, Maliepaard M, Beijnen JH, Schellens JH, Schinkel AH. Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 1651-1656.
69. Vlaming ML, Lagas JS, Schinkel AH. Physiological and pharmacological roles of ABCG2 (BCRP): recent findings in *abcg2* knockout mice. *Adv Drug Deliv Rev.* 2009; 61: 14-25.
70. Mao Q. BCRP/ABCG2 in the placenta: expression, function and regulation. *Pharm Res.* 2008; 25: 1244-1255. Erratum in: *Pharm Res.* 2008; 25(6): 1484.
71. Meyer HE, Kroemer HK. In vitro and in vivo evidence for the importance of breast cancer resistance protein transporters (BCRP/MXR/ABCP/ABCG2). *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 201: 325-371.
72. Krishnamurthy P, Schuetz JD. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006; 46: 381-410.
73. Rabindran SK, He H, Singh M, Brown E, Collins KI, Annable T, Greenberger LM. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C. *Cancer Res.* 1998; 58: 5850-5858.
74. Allen JD, van Loevezijn A, Lakhai JM, van der Valk M, van Tellingen O, Reid G, Schellens JH, Koomen GJ, Schinkel AH. Potent and specific inhibition of the breast cancer resistance protein multidrug transporter in vitro and in mouse intestine by a novel analogue of fumitremorgin C. *Mol Cancer Ther.* 2002; 1: 417-425.
75. Woehlecke H, Osada H, Herrmann A, Lage H. Reversal of breast cancer resistance protein-mediated drug resistance by tryprostatin A. *Int J Cancer.* 2003; 107: 721-728.
76. Cooray HC, Janvilisri T, van Veen HW, Hladky SB, Barrand MA. Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 317: 269-275.
77. Robey RW, Polgar O, Deeken J, To KW, Bates SE. ABCG2: determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26: 39-57.
78. Gupta A, Dai Y, Vethanayagam RR, Hebert MF, Thummel KE, Unadkat JD, Ross DD, Mao Q. Cyclosporin A, tacrolimus and sirolimus are potent inhibitors of the human breast cancer resistance protein (ABCG2) and reverse resistance to mitoxantrone and topotecan. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58: 374-383.
79. Mormont MC, Lévi F. Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer* 2003; 97: 155-169.
80. Lévi F, Schibler U. Circadian rhythms: mechanisms and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007; 47: 593-628.
81. Lévi F, Okyar A. Circadian clocks and drug delivery systems: impact and opportunities in chronotherapeutics. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011; 8: 1535-1541.
82. Filipski E, Innominato PF, Wu M, Li XM, Iacobelli S, Xian LJ, Lévi F. Effects of light and food schedules on liver and tumor molecular clocks in mice. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 507-517.
83. Filipski E, Lévi F. Circadian disruption in experimental cancer processes. *Integr Cancer Ther.* 2009; 8: 298-302.
84. Li XM, Delaunay F, Dulong S, Claustrat B, Zampera S, Fujii Y, Teboul M, Beau J, Lévi F. Cancer inhibition through circadian reprogramming of tumor transcriptome with meal timing. *Cancer Res.* 2010; 70: 3351-3360.
85. Okyar A, Lévi F. Circadian clock control of cell cycle pathways: relevance for cancer chronotherapeutics. In: Yoshida K, ed. *Trends in Cell Cycle Research, Kerala-Hindistan. Research Signpost*; 2008. p. 293-314.
86. Paschos G, Baggs J, Hogenesch J and FitzGerald GA. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2010; 50: 377-421.
87. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941.
88. Ando H, Yanagihara H, Sugimoto K, Hayashi Y, Tsuruoka S, Takamura T, Kaneko S, Fujimura A. Daily rhythms of P-glycoprotein expression in mice. *Chronobiol Int.* 2005; 22: 655-665.
89. Okyar A, Filipski E, Dulong S, Ahowesso C, Li XM, Lévi F. Rhythmic intestinal drug elimination via ABC transporters: a potential determinant of anticancer drugs chronopharmacology. In 11th Congress of European Biological Rhythm Society, Strasbourg, Fransa. Ağustos 22-29, 2009. Program and Abstract Book, 153.
90. Okyar A, Piccolo E, Ahowesso C, Filipski E, Hossard V, Guettier C, La Sorda R, Tinari N, Iacobelli S, Lévi F. Strain- and sex-dependent circadian changes in *abcc2* transporter expression: implications for irinotecan chronotolerance in mouse ileum. *PLoS One* 2011; 6: (DOI: 10.1371/journal.pone.0020393).
91. Stearns AT, Balakrishnan A, Rhoads DB, Ashley SW, Tavakkolizadeh A. Diurnal rhythmicity in the transcription of jejunal drug transporters. *J Pharmacol Sci.* 2008; 108: 144-148.
92. Murakami Y, Higashi Y, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S. Circadian clock-controlled intestinal expression of the multidrug-resistance gene *mdr1a* in mice. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1636-1644.
93. Okyar A, Dressler C, Hanafy A, Baktir G, Lemmer B, Spahn-Langguth H. Circadian variations in exsorbitive transport: in situ intestinal perfusion data and in vivo relevance. *Chronobiol Int.* 2012; 29: 443-453.
94. Ballesta A, Dulong S, Abbara C, Cohen B, Okyar A, Clairambault J, Lévi F. A Combined experimental and mathematical approach. *PLoS Comput Biol.* 2011; 7: e1002143. doi:10.1371/journal.pcbi.1002143.
95. Kalabis GM, Petropoulos S, Gibb W, Matthews SG. Multidrug resistance phosphoglycoprotein (ABCB1) expression in the guinea pig placenta: developmental changes and regulation by betamethasone. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009; 87: 973-978.



96. Cui YJ, Cheng X, Weaver YM, Klaassen CD. Tissue distribution, gender-divergent expression, ontogeny, and chemical induction of multidrug resistance transporter genes (Mdr1a, Mdr1b, Mdr2) in mice. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 203-210.
97. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 275: 1011-1018.
98. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, Taylor A, Xie HG, McKinsey J, Zhou S, Lan LB, Schuetz JD, Schuetz EG, Wilkinson GR. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 189-199.
99. Paine MF, Ludington SS, Chen ML, Stewart PW, Huang SM, Watkins PB. Do men and women differ in proximal small intestinal CYP3A or P-glycoprotein expression? *Drug Metab Dispos.* 2005; 33: 426-433.
100. Mariana B, Adrián L, Guillermo V, Juan S, Laura M, Carlos L. Gender-related differences on P-glycoprotein-mediated drug intestinal transport in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2011; 63: 619-626.
101. Kong B, Csanaky IL, Aleksunes LM, Patni M, Chen Q, Ma X, Jaeschke H, Weir S, Broward M, Klaassen CD, Guo GL. Gender-specific reduction of hepatic Mrp2 expression by high-fat diet protects female mice from ANIT toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 261: 189-195.
102. Rost D, Kopplow K, Gehrke S, Mueller S, Friess H, Ittrich C, Mayer D, Stiehl A. Gender-specific expression of liver organic anion transporters in rat. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 635-643.
103. Hayashi T, Abe F, Kato M, Saito H, Ueyama J, Kondo Y, Imai K, Katoh M, Nadai M, Hasegawa T. Involvement of sulfate conjugation and multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) in sex-related differences in the pharmacokinetics of garenoxacin in rats. *J Infect Chemother.* 2011; 17: 24-29.
104. Cherrington NJ, Slitt AL, Maher JM, Zhang XX, Zhang J, Huang W, Wan YJ, Moore DD, Klaassen CD. Induction of multidrug resistance protein 3 (mrp3) in vivo is independent of constitutive androstane receptor. *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 1315-1319.
105. Maher JM, Slitt AL, Cherrington NJ, Cheng X, Klaassen CD. Tissue distribution and hepatic and renal ontogeny of the multidrug resistance-associated protein (Mrp) family in mice. *Drug Metab Dispos.* 2005; 33: 947-955.
106. Chen C, Klaassen CD. Rat multidrug resistance protein 4 (Mrp4, Abcc4): molecular cloning, organ distribution, postnatal renal expression, and chemical inducibility. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 317: 46-53.
107. Tanaka Y, Slitt AL, Leazer TM, Maher JM, Klaassen CD. Tissue distribution and hormonal regulation of the breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in rats and mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 326: 181-187.
108. Merino G, van Herwaarden AE, Wagenaar E, Jonker JW, Schinkel AH. Sex-dependent expression and activity of the ATP-binding cassette transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in liver. *Mol Pharmacol.* 2005; 67: 1765-1771.
109. Dieter MZ, Maher JM, Cheng X, Klaassen CD. Expression and regulation of the sterol half-transporter genes ABCG5 and ABCG8 in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2004; 139: 209-218.
110. Cheng X, Klaassen CD. Tissue distribution, ontogeny, and hormonal regulation of xenobiotic transporters in mouse kidneys. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37: 2178-2185.
111. Stewart PA, Beliveau R, Rogers KA. Cellular localization of P-glycoprotein in brain versus gonadal capillaries. *J Histochem Cytochem.* 1996; 44: 679-685.
112. Ueda K, Okamura N, Hirai M, Tanigawara Y, Saeki T, Kioka N, Komano T, Hori R. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem.* 1992; 267: 24248-24252.
113. Kim WY, Benet LZ. P-glycoprotein (P-gp/MDR1)-mediated efflux of sex-steroid hormones and modulation of P-gp expression in vitro. *Pharm Res.* 2004; 21: 1284-1293.
114. Mutoh K, Tsukahara S, Mitsuhashi J, Katayama K, Sugimoto Y. Estrogen-mediated post transcriptional down-regulation of P-glycoprotein in MDR1-transduced human breast cancer cells. *Cancer Sci.* 2006; 97: 1198-1204.
115. Fedoruk MN, Gimenez-Bonafe P, Guns ES, Mayer LD, Nelson CC. P-glycoprotein increases the efflux of the androgen dihydrotestosterone and reduces androgen responsive gene activity in prostate tumor cells. *Prostate* 2004; 59: 77-90.
116. Piekarz RL, Cohen D, Horwitz SB. Progesterone regulates the murine multidrug resistance mdr1b gene. *J Biol Chem.* 1993; 268: 7613-7616.
117. Arceci RJ, Croop JM, Horwitz SB, Housman D. The gene encoding multidrug resistance is induced and expressed at high levels during pregnancy in the secretory epithelium of the uterus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85: 4350-4354.
118. Suzuki T, Zhao YL, Nadai M, Naruhashi K, Shimizu A, Takagi K, Hasegawa T. Gender-related differences in expression and function of hepatic P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein (Mrp2) in rats. *Life Sci.* 2006; 79: 455-461.
119. Cummins CL, Wu CY, Benet LZ. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 474-489.
120. Bebawy M, Chetty M. Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. *Curr Drug Metab.* 2009; 10: 322-328.
121. MacLean C, Moenning U, Reichel A, Fricker G. Closing the gaps: a full scan of the intestinal expression of P-glycoprotein, breast cancer resistance protein, and multidrug resistance-associated protein 2 in male and female rats. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36: 1249-1254.
122. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nussler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003; 38: 978-988.