

İlaç Davranışında P-glikoprotein'in Rolü

Role of P-glycoprotein in Drug Disposition: Review

Gül ÇETİN,^a
Bünyamin TRAŞ^a

^aFarmakoloji ve Toksikoloji AD,
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gül ÇETİN
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
gul.cetin@hotmail.com

ÖZET Taşıyıcı bir protein olan permeabilite-glikoprotein (P-gp) karaciğer, böbrek, bağırsak, testis ve beyin kapılları gibi çeşitli doku ve organ hücrelerinde bulunan ve ATP bağlayan kaset B1 (ATP Binding Cassette B1) alt ailesine (ABCB1, MDR/TAB) ait olan geçirgenlik düzenleyici bir proteindir. P-gp çeşitli ksenobiyotik ve endojen maddeleri hücrelerden uzaklaştıran bir pompa gibi çalışır ve bu yüzden dışarı atım proteini olarak da adlandırılır. Kan-beyin ve kan-testis bariyerleri gibi kan-doku bariyerlerinin oluşumunda önemli rol oynadığı için doku koruyucusu olarak kabul edilir. P-gp'nin pek çok substratı vardır ve bu substratlardan bazıları P-gp'nin işlevlerini değiştirebilir. P-gp'nin engellenmesi gibi farklılıklarının da, klinik yönden önemli olan ilaç-ilaç/ilaç-gıda etkileşimlerine neden olabilen farmakokinetik parametrelerde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Çeşitli deneysel çalışmalar P-gp'deki değişikliklerin ilaç davranışında, ilaç-ilaç/ilaç-gıda etkileşimlerinde, ilaç cevabında tür ve ırk farklılıklarında, kanser ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisindeki başarısızlıkta, kanser hücresi ve mikroorganizmalardaki direnç gelişiminde ve bazı hastalıkların etiolojisinde önemli etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu derlemede, P-gp ve özellikle onunun ilaç davranışı üzerindeki etkileri hakkında bilgi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: P-glikoprotein; ilaç davranışı

ABSTRACT Permeability-glycoprotein (P-gp), a transmembran protein, is a permeability regulating protein belonging to ATP binding cassette B1 (ABCB1, MDR/TAB) subfamily and founding in various tissue and organ cells such as liver, kidney, intestine, testes and brain capillary. P-gp works as a export pump that transports many xenobiotics and endogen substances out of cells and thus it is also called as efflux protein. As the protein plays a important role to form blood-tissue barriers such as blood-brain and blood-testes barriers, it can be accepted as tissue's protective. P-gp has many substrates and the some of substrates can modify its functions. It has been shown that P-gp modifications such as inhibition result in changes in pharmacokinetic parameters which can cause clinically significant drug-drug/drug- food interactions. Various experimental studies have been shown that alterations in P-gp has an important effects in drug's disposition, drug-drug/drug-food interaction, species and breed varitions in drug response, failure in cancer and enfetious ills treatment, growing resistance in cancer cell and microorganism and ethology of some diseases. This in the review has been presented the knowledge about P-gp and especially its effects on drug's disposition.

Key Words: P-glycoprotein; drug disposition

Türkiye Klinikleri J Vet Sci 2011;2(3):196-204

Ökaryotik ve prokaryotik canlıların hücre membranlarının yapısında yer alan taşıyıcı proteinler normal yaşam için gerekli çeşitli biyolojik olayların ve çeşitli hastalıkların etiolojisinde büyük rol oynarlar.¹⁻³

Kanser ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişiminde taşıyıcı proteinlerin etkisi ortaya konmuş olup, kanser hücrelerine ilaç girişini kısıtlayan ve dışarı atım proteinleri olarak nitelenenlerin genetik şifreleri belirlenmiştir.⁴

ABCB1 (MDR1/TAB, multidrug resistans/transporter associated with antigen processing) tarafından kodlanan Permeabilite-glikoprotein (P-gp), hakkında en fazla bilgi edinilen (substratları, indükleyicileri ve inhibitörleri) taşıyıcı proteindir.⁴

PERMEABİLİTE-GLİKOPROTEİN

P-gp, taşıyıcı proteinlerin ATP bağımlı taşıyıcı proteinler ailesine ait olan bir plazma membran proteindir. Ayrıca, çeşitli bileşiklerin büyük bir grubuna direnç gösteren ve bu özelliği ile çoklu ilaç direncine sebep olan aktif bir ilaç atım pompası olarak da tanımlanmıştır. Bu proteine, sitotoksik ilaçların geçişini etkilediği ve ilaçlara karşı bir geçirgenlik (permeability) engeli oluşturduğu için P-gp adı verilmiştir.^{1,5-7} Bu proteinin temelde kemoterapilere bir direnç faktörü olarak kanser araştırmalarında tanımlandığı ve ilk başta tümör hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir.⁸⁻¹¹ P-gp, kolşisine dirençli olan ve çoklu ilaç direnci gösteren Çin hamster ovarium (CHO) hücrelerinde bir hücre yüzey proteininin fazlaca sentezlendiğinin fark edilmesi üzerine ilk defa 1976 yılında Juliano ve Ling tarafından keşfedilmiştir.^{1,9,12} P-gp çalışmaları sırasında, bu proteinin vücuttaki sentezi ilk olarak karaciğer ve kan-beyin bariyerinde belirlenmiş ve toksik ajanlardan hücreleri korumakla görevli olduğu düşünülmüştür.^{13,14}

SENTEZİ

P-gp, çoklu ilaç direncinden sorumlu genler olarak bilinen MDR genleri arasında yer alan, yedinci kromozomdaki (7q21) MDR1 geni tarafından hücre membranında sentez edilmektedir.^{1,3,12,14,15} Tümör hücreleri ile yapılan çalışmalarda, P-gp'nin hücre yüzeyi üzerinde, sitoplazmik veziküllerde, Golgi aparatında ve çekirdek zarında sentez edildiği bildirilmiştir.¹⁶ MDR1 genine, birçok ilaca karşı direnç gösteren tümör hücrelerinde fazla sentez edilmesinden dolayı 1980'li yıllarda çoklu ilaç direnci [multidrug resistance (MDR)]; adı verilmiş

ve bu genin özellikle ilaç direncinde problem oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu gen ABCB1 geni olarak da bilinir. MDR genlerinin, tanımlanan birkaç taşıyıcısı içinde en iyi tanımlananı ve en iyi karakterize edileni P-gp'dir.^{1,3,12,14,15}

İnsanlar MDR1 ve MDR3 (MDR2 olarak da isimlendirilir) olmak üzere 2 tane MDR genine sahip olmakla birlikte, türler arasında farklılıklar gözlenmektedir.⁸

YAPISI

P-gp; bir transmembran taşıyıcı pompası olarak görev yapan, yaklaşık 1280 amino asitten oluşmuş, 170 kDa ağırlığında büyük bir membran- zincir proteindir.^{6,12} P-gp, bir adet hücre içi ATP-bağlayıcı bölgeye ve her biri altı tane transmembran halka içeren amino ve karboksil iki kısma sahiptir. Bu yapısından dolayı bilateral simetri gösterir.¹ Bu proteinin, yapısında yer alan iki tane transmembran bölge aracılığı ile iki ayrı bölümden membrana bağlandığı bildirilmiştir.⁶ P-gp'nin yapısındaki transmembran halkaların, bu proteinin değişen afiniteler ile geniş bir çeşitliliğe sahip olan substratlarını dışarı atmasına imkân verdiği belirtilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

BULUNDUĞU YERLER

P-gp'nin, fizyolojik olarak normal insan vücudunda atılım ve korumada rol oynayan organların epitel hücrelerinde geniş ölçüde sentez edildiği belirtilmiştir.²⁰

Anatomik olarak bakıldığında ise, P-gp'nin emilimde ya da atımda önemli olan organ hücrelerinde yerleştiği bildirilmiştir. Emilimde önem arz eden hücrelerdeki P-gp'nin, kandan beyne ve bağırsak enterositlerine ilaçların alımını engelleyen bir dışarı atım taşıyıcısı (efflux transporter) olarak işlev gördüğü, atımda önem arz eden hücrelere yerleşmiş olan P-gp'nin ise hepatositlerden safraya ve böbrek tubül epitel hücrelerinden ilaçların atılımını artırmada görev aldığı bildirilmiştir.²⁰

Bu proteinin atımdaki rolü dikkate alındığında böbrek, karaciğer ve bağırsak gibi organların hücre membranlarında oldukça yüksek düzeyde sentezinin olduğu sonucuna varılmıştır. P-gp'nin böbrekte proksimal tubüllerin villuslarının sınırına, karaciğerde hepatositlerin apikal membranına,

bağırsaklarda ise alt gastrointestinal sistemdeki mukozal hücrelerin apikal membranına yerleştiği belirtilmiştir.^{3,4,6,9,10,17}

P-gp'nin korumadaki rolü dikkate alındığında ise, iki organ arasında bir arayüz oluşturan membranlarda sentez edildiği bildirilmiştir. Kan-beyin bariyeri, kan-testis bariyeri ve plasenta gibi arayüzlerdeki P-gp'nin, ksenobiyotiklerin girişine karşı hayati organları (beyin, testis ve fetus) koruduğu ifade edilmiştir. Beyinde, kapillar endotel hücrelerin apikal kenarında ve astrositler üzerinde, kan-testis bariyerinde endotel hücrelerde ve fetusta ise plasentanın apikal yüzeyinde bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, P-gp'nin koroid pleksus epitelinin yüzeyinde ve kan-serebrospinal sıvı bariyerinde de yer aldığı belirtilmiştir.^{3,4,6,9,10,17}

van Kalken ve ark., insan fetusundaki P-gp sentezini incelemişler ve hamileliğin 7. haftasında P-gp sentezini saptamışlardır. Bu proteini, immünohistokimyasal analizler ile hamileliğin 11. haftasında böbrekte, 13. haftasında karaciğerde, böbrek üstü bezinde, kalpte ve düz kasta; 28. haftasında ise bağırsak, mide, safra kanalları ve beyinde gözlemişlerdir.²¹

Plasmodium falciparum, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Lactococcus lactis* gibi mikroorganizmalarda P-gp homologlarının varlığı bildirilmiştir. P-gp homologları hem yassı solucanların phylasında hem de yuvarlak solucanlarda belirlenmiştir. Ayrıca antelmentik direnç popülasyonlarındaki P-gp'nin allel frekansları ve sentez seviyelerindeki değişiklikler yuvarlak solucanlarda gözlenilmiştir.^{12,18,19}

HAREKET MEKANİZMASI

Yapılan araştırmaların genelinde P-gp'nin hücre membran ve stoplazmasından ilaçları uzaklaştıran bir transmembran pompası olarak hareket ettiği ifade edilmektedir.¹⁷ P-gp'nin taşıma işlevini tanımlamak için iki model geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, Higgins ve Gottesman tarafından kabul edilen hidrofobik "vacumm cleaner" modelidir. Bu modelde P-gp bir hidrofobik "vacumm cleaner" gibi hareket ederek substratları stoplazmaya girmeden önce onları plazma membranından hücre dışına atar.

Bu işleyişin temelinde, P-gp substratlarının hücre membranı ya da P-gp'nin kendisine ilgi duymaları yatar. Bu hipotez, P-gp'nin neden geniş bir substrat özelliğine sahip olduğunu ve hemen hemen tüm substratlarının niçin lipofilik özellikte olduğunu açıklar. İkinci model ise flippaz modelidir. Hücre içi ortam ile hücre dışı ortam arasında normalde bir konsantrasyon dengesi vardır. Basit difüzyonla hücre içi ortama alınan P-gp substratı bu dengenin bozulmasına ve hücre membranında bulunan P-gp'nin hidrofobik bir kanal oluşturarak aktif hale gelmesine neden olur. Aktif duruma geçen P-gp, substratını hücre membranının en iç kısmından en dış kısmına ATP enerjisini kullanarak atar.¹⁶ P-gp'nin substratlarını dışarı atma mekanizması olarak sunulan modellerden ATP hidrolizi mekanizması genellikle kabul edilmiştir.^{16,17} Bu mekanizmada ATP hidrolizi, yüksek konsantrasyon derecelerine karşı koyabilen aktif ilaç atımı için enerji sağlamaktadır.^{4,6,12}

FİZYOLOJİK FONKSİYONU

P-gp'nin hem atılım hem de korumada rol oynadığı bildirilmiştir. Lokalizasyon ve farmakokinetik çalışmalar bu proteinin, substratlarını membranın en içteki her bir bölümünden çıkarabildiğini göstermiş, bu işlevi substratlarını ya direkt olarak luminal açıklık içine pompalayarak ya da membranın en dıştaki bir bölümüne bırakarak gerçekleştirdiği bildirilmiştir.^{17,22} P-gp'nin enerjiye bağımlı olarak işlev gördüğü ve hücre içine giren ilacın dışarı pompalanmasını sağlayarak, hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltmaya çalıştığı ifade edilmiştir. Taşıyıcı protein olması nedeni ile bazı küçük lipofilik moleküllerin yanında büyük kompleks yapıya sahip lipidleri, steroid hormonları, peptidleri de taşıyabildiğine dikkat çekilmiştir.⁴ P-gp'nin, endojen toksik bileşikler ve ksenobiyotiklere karşı hematopoetik sistemi koruduğu ifade edilmiştir.¹ Plazma membranı üzerindeki yerleşiminden dolayı aktif bir şekilde hücre içi ortamdan hücre dışı ortama ksenobiyotikleri ve yüksek konsantrasyon derecelerine karşı ilaçları, endojen ve ekzojen substratları taşıdığı bildirilmiştir.^{4,10,12} Prokaryotik ve ökaryotik hücrelerin içine ya da dışına biyolojik olarak önemli olan moleküllerin, besin maddelerinin, hormonların ve ksenobiyotiklerin taşınmasını düzenlediği, moleküllerin iç ve dış kon-

santrasyonlarını ayarlayarak kimyasal dengenin sürdürülmesine yardım ettiği belirtilmiştir.^{9,17} P-gp'nin hamileliğin ilk devrelerindeki sentezi ve geniş doku dağılımı, bu proteinin endojen substratların taşınmasında ve kritik gelişme dönemi süresince ksenobiyotiklerden bahsi geçen organların korunmasında önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir.¹ Kolon ile jejunumun lümenine bakan apikal yüzeyi üzerindeki hücrelerde bulunan P-gp'nin ilaç biyoyararlanımını azalttığı bildirilmiştir.³ Besindeki bileşenlere ve çevresel toksinlere karşı bir koruma geliştirebilmesi, P-gp'nin diğer bir fonksiyonu olarak belirtilmiştir.¹ P-gp'nin kanserojen maddeler ve ksenobiyotiklere karşı organizmanın doğal bir savunma mekanizması olarak çalıştığı ve bu maddeleri vücuttan uzaklaştırma görevinin olduğu bildirilmiştir.⁶ Bu proteinin adrenal bezden steroid salınımına, dendritik hücre migrasyonuna, klorid kanal aktivitesine ve lenfositlerden sitokin salınımına da katıldığı ifade edilmiştir.⁸

Mikroorganizmalardaki çoklu ilaç taşıyıcılarının, patojenlerde ilaç direnci açısından önemli rol oynadıkları bildirilmiştir. *Plasmodium falciparum*'daki (malaria) pfmdr1 geninin kloroquin direnci ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. P-gp homologlarının antelmantik dirence de katkı sağladığı bildirilmiştir.^{12,19}

P-gp'nin hücrelerin içine ilaç alımı üzerine olan etkisinin hücrelerin dışına ilaç atılımı üzerine olan etkisinden daha büyük olduğu bildirilmiş ve mdr1a/1b gen eksik fareler ile yapılan çalışmalarda, P-gp'nin ilaçların emilimindeki ve beyne geçiş sürecindeki rolünün, safra ve idrarla atılım sürecindeki rolünden daha önemli olduğu gösterilmiştir.²⁰

Son zamanlarda, P-gp'nin Alzheimer hastalığına sebep olan beta-amiloid maddesini uzaklaştırdığı bildirilmiştir.³

P-GP'NİN SUBSTRATLARI

P-gp substratları katyonik ve nötr amfilik maddelerdir ve çoğunlukla nitro grubu ihtiva ederler.^{8,23,17} P-gp'nin substrat varyasyonunun oldukça geniş olduğu, yapısal ve farmakolojik olarak benzer olmayan hidrofobik bileşiklerin büyük bir kısmını taşıdığı bildirilmiştir.^{6,10,12,24} Bu substratlara antikanser ajanları, immünosuppressanlar, antiparaziter ajanlar, HIV-1 proteaz inhibitörleri, steroid

hormonlar gibi farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip birçok madde örnek olarak verilmiştir.^{6,12,25} Yapılan deneyler sonucunda, P-gp'nin substrat listesinin birkaç yüze kadar genişleyebileceği bildirilmiştir.²⁵ İlginç bir şekilde pek çok P-gp substratının doğal bileşikler şeklinde olduğu, sentetik olanların ise doğal bileşiklerden (bitki ya da mikroorganizmalardan) türetildiği bildirilmiştir.^{8,12}

P-gp substratları aşağıdaki gibi gruplandırılır:

- Antikanser ajanlar: Doksorubisin, dosetaksel, vinkristin, vinblastin, etoposid, mitoksantron, aktinomisin D, paklitaksel, daunorubisin, imatinib, teniposid.

- Steroid hormonlar: Aldosteron, kortizol, deksametazon, metilprednizolon, hidrokortizon, kortikosteron.

- Antimikrobiyal ajanlar: Eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, tetrasiklin, doksisisiklin, levofloksasin, sparfloksasin, rifampin.

- Opioidler: Loperamid, morfin, domperidon, pentazosin, methadon, asimadolin, fentanil.

- Kalp üzerine etkili ilaçlar: Digoksin, digotoksin, diltiazem, verapamil, talinolol.

- İmmün sistemi baskılayan ajanlar: Siklosporin A, takrolimus, sirolimus.^{12,26}

- Endojen bileşikler: Kortikosteron, beta-estradiol 17beta-D-glukuronid (estradiolün endojen kolestatik metaboliti), 1-O-alkil-2-asetil-sn-gliserol-3-fosfokolin (trombosit aktive edici faktör), glutamat, endorfin.³

- Antiasitler: Simetidin, ranitidin.

- Antiemetik: Ondansetron.

- Beta adrenoseptör antagonistleri: Bunitrolol, karvedilol, seliprolol, talinolol, reserpin.

- Kalsiyum kanal blokerleri: Diltiazem, mibefradil.

- Histamin H1 reseptör antagonistleri: Feksofenadin, terfenadin.

- HIV proteaz inhibitörleri: Amprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir.²⁶

- Diğerleri: İvermektin, amitriptilin, terfenadin, domperidon, fenotiazin, vekuronium, kolşisin, itrakonazol, fenotiazin.^{12,26}

P-GP'NİN İNHİBİTÖRLERİ

P-gp inhibitörleri, kanser hücrelerindeki P-gp'nin taşıma aktivitesini engelleyerek, ilaçlara dirençli bu hücrelerin antikanser ajanlara duyarlı hale gelmesini ve kanser hücrelerinde bu ajanların birikmesini sağlayan moleküllerdir.^{6,8} Bu özelliklerinden dolayı bu moleküller, MDR modülatörleri ya da tersine çevirici ajanlar (reversal agent) olarak adlandırılır. MDR modülatörleri P-gp'yi engelleme kapasitesi ve farmakodinamik etkilerden yoksun olma özellikleri göz önünde tutularak birinci, ikinci ve üçüncü kuşak P-gp inhibitörleri olarak sınıflandırılmaktadır.⁶ Birinci kuşak P-gp inhibitörleri; in vitro deneyler ile P-gp'nin dışarı atım aktivitesini engellediği belirlenen ve bu amaçla pratikte kullanımı olan ilaçları içerir. Bu bileşiklerin P-gp'ye düşük ilgiyle bağlanmalarından ve işlevlerini yerine getirebilmeleri için toksik etki oluşturacak düzeydeki dozlarına ihtiyaç duyulmasından dolayı bu ajanlardan bir kaç pratikte P-gp modülasyonu için kullanılmıştır. Bunlar, verapamil, siklosporin A, tamoksifen, quinidin ve quinin'dir. İkinci kuşak P-gp inhibitörleri; birinci kuşak inhibitörlerin toksik etkilerini azaltmak için geliştirilmişlerdir. Bu ilaçlar ile yeterli derecede P-gp inhibisyonu, toksik etki oluşturmayan konsantrasyonlarda sağlanabilir. Bunlar, deksniguldipin (B8509-035), deksverapamil (R-verapamil) ve PSC833 (valsopodar)'dür. Üçüncü kuşak P-gp inhibitörleri; ikinci kuşak P-gp inhibitörleri gibi daha az toksik etkili bileşikler geliştirme çabalarının sonucu olarak ortaya çıkarılmıştır. Bu bileşiklerin çoğu in vitro şartlarda çok düşük düzeylerde P-gp'yi inhibe ederler. Bunun yanında, bu maddelerin çoğu CYP3A4'ü engellemedikleri için substrat farmakokinetiğindeki değişikliklere bağlı istenmeyen etkileşimler daha az ortaya çıkar. Bu bileşikler, GF120918 (elakridar), CGP41251, S9788 ve LY335979 (zosuquidar)'dur.^{11,16} P-gp inhibitörlerinin yarışmalı inhibisyon şeklinde etkileşime girmelerinin yanı sıra işlevlerini hücre membran bütünlüğünü bozarak ve ATP'az inhibisyonu yaparak da gösterdikleri bildirilmiştir.⁶

Portakal ve greyfurt suyunun P-gp'nin fonksiyonunu engelleyerek ilaç farmakokinetiğini değiştirdiği belirlenmiştir.³

P-gp substratı ve inhibitörü olan ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılması gerektiği, eğer

bu ilaçlar eş zamanlı olarak kullanılacaksa hastaların ilaç toksisitesi açısından yakın olarak takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

P-gp inhibitörleri aşağıdaki gibi gruplandırılır.

- Antidepresanlar: Fluoksetin, paroksetin.
- Antimikrobiyal ajanlar: Eritromisin, itrakonazol, ketokonazol.
- Opioidler: Methadon, pentazosin.
- Kalp üzerine etkili ilaçlar: Verapamil, amiodaron, karvedilol, quinidin, nikardipin.
- İmmün sistemi baskılayan ajanlar: Siklosporin, takrolimus.
- Diğerleri: Bromokriptin, klorpromazin, tamoksifen, greyfurt suyu.^{12,26}

P-GP'NİN İLAÇ DAVRANIŞINDAKİ ROLÜ

P-gp'nin ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılım mekanizmalarını etkilediği belirlenmiş ve bu etkileri özellikle bazı terapötik ilaçların merkezi sinir sistemine dağılımında ve oral biyoyararlanımında gösterilmiştir.⁸ P-gp'nin kanser kemoterapisindeki rolüne ek olarak, pek çok ilacın farmakokinetiğinde potansiyel bir role sahip olduğu ve ilaçların atılımı kadar emiliminde de önemli olduğu gösterilmiştir.^{12,14} P-gp'nin inhibisyonu sonucu, digoksinin atılımındaki azalışa oranla emilimindeki ve biyoyararlanımındaki artış bu duruma örnek olarak verilmiştir. P-gp'nin karaciğer, böbrek ve bağırsak gibi dokularda sentez edilmesi ve hem ana ilaç hem de metabolitlerinin taşınmasında rol oynaması, onun ilaçların davranış ve emiliminde önemli olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.¹ P-gp'nin, ilaç moleküllerini gastrointestinal lümen içine pompalayarak emilimi, ilaçların beyin gibi dokular içine girişi engelleyerek dağılımı, sitokrom P450 3A (CYP 3A) ile ortak hareket ederek metabolizmayı, hem safra hem de böbrek fonksiyonuna etki ederek atılımı etkilediği bildirilmiştir.⁷ 1990'lı yılların ortalarında mdr1a (-/-) (eksik) fareler ile yapılan deneyler sonucunda P-gp için yeni bir ilgi ve merak doğmuştur. Bu hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, P-gp'nin ilaç dağılımında önemli olan aktif transporttaki rolünü daha iyi anlamaya katkı sağlamıştır.^{12,14,27} Bu farelerin diğer farelerden farklı yan-

ları, genetik olarak bozulmuş *mdr1a* geni ile geliştirilmeleri ve sadece bağırsak dokularında MDR gen sentezlerinin olmasıdır. Bu farelerin sağlıklı, normal yaşam süresine ve üreme yeteneğine sahip oldukları, anatomik olarak herhangi bir bozukluk göstermedikleri, tam kan sayımı, serum biyokimya profilleri ve fizyolojik parametrelerinin normal olduğu bildirilmiştir.^{1,8,12} Bu fareler, fizyolojik ve anatomik olarak normal olmalarına rağmen ivermektin, digoksin, taksol ve vinblastin gibi ilaçların farmakokinetiklerini değiştirebilmektedir. Ayrıca, kan-beyin bariyeri ve bağırsaktaki P-gp'nin fonksiyonunu araştırmak için oldukça kullanışlı modeller olarak kabul edilmişlerdir.¹ *mdr1a* (-/-) fareler yabancı tip fareler ile karşılaştırıldığında, *mdr1a* (-/-) farelerde, P-gp'nin substratı olan ilaçların merkezi sinir sistemi penetrasyonlarının değiştiği, oral emilimlerinde bir artma kaydedildiği ve hem idrar hem de safra ile atılımlarının değiştiği bildirilmiştir.¹²

P-gp'nin ilaçların farmakokinetiğinde önemli bir role sahip olduğu ifade edilmiştir. Bu proteinin kendisini engelleyen ajanlar ile modüle edilmesi sonucu, söz konusu ajanlar ile eş zamanlı uygulanan ilaçların emilim ve biyoyararlanımlarında bir artış görüldüğü bildirilmiştir. Ancak, bir P-gp inhibitörü ile verilen substrat bir ilacın plazma konsantrasyonunun düştüğü çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle emilim düzeyindeki etkileşmelerin sadece P-gp'nin inhibisyonu ile ilgili olmadığı, aynı zamanda eliminasyon organlarındaki hemodinamik değişimlerin, metabolik inhibisyonun ve diğer bazı taşıyıcıların (OATP, MRP) da bu etkileşimlerde rol oynayabileceği bildirilmiştir.⁶

P-gp VE BAĞIRSAKTA İLAÇ EMİLİMİ

Araştırmacılar, P-gp'nin enterositler üzerinde sentez edilmesinden yola çıkarak bu proteinin, oral uygulanan substratı konumundaki ilaçların, oral emilimini değiştirebileceği ve ilaçların emilimini engelleyerek biyoyararlanımlarını düşürebileceği sonucuna varmışlardır.^{3-5,16} P-gp'nin bağırsak mukozası üzerindeki stratejik yerleşimi ve geniş bir substrat özelliğine sahip olması, bu proteinin klinik açıdan önemli çeşitli ilaçların ve pek çok ksenobiyotiğin etkili bir şekilde emilimine karşı aktif bir engel oluşturan hayati bir faktör olarak görülmesine sebep

olmuştur. *mdr1a* (-/-) fareler kullanılarak yapılan çalışmalarda ortaya çıkan son bulgular, *mdr1a* P-gp'nin bağırsak mukozası boyunca ilaç atılımına dâhil olduğunu ortaya koymuştur.⁵ P-gp substratı olduğu bilinen ve kemoterapötik bir ajan olan paklitakselin, *mdr1a* (-/-) farelere uygulanılmasını takiben biyoyararlanımının yabancı tip farelerdeki biyoyararlanımından üç kat fazla olduğu gözlenmiştir.^{3,4,16} Benzer sonuçlar, siklosporin A, HIV-1 proteaz inhibitörleri, beta-adrenerjik antagonistler, opioidler, ivermektin, digoksin, deksametazon, florokinolonlar gibi oral olarak uygulanan P-gp substratlarında da bildirilmiştir. HIV-1 proteaz inhibitörlerinin yabancı tip fareler ile *mdr1a* (-/-) farelere oral uygulanılmasını takiben her iki grubun doruk plazma konsantrasyonları ölçülmüş ve *mdr1a* (-/-) farelerde konsantrasyonun yabancı tip farelere oranla iki-beş kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{4,12} Benzer şekilde P-gp substratı olan morfinin oral uygulamadan sonraki doruk plazma konsantrasyonu ölçülmüş ve sadece morfin alan hastalar ile karşılaştırıldığında bir P-gp inhibitörü ile ön uygulamaya tabi tutulan insanlarda doruk plazma konsantrasyonunun iki kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İnsan ve kemirgenlerde yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkan bu sonuçlar, bağırsak epitel hücreleri üzerinde sentez edilen P-gp'nin pek çok ilacın emilimini sınırlamada önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Veteriner alanda da P-gp'nin, substratı konumundaki ilaçların oral emilimini engellediğini gösteren kanıtlar vardır. P-gp fonksiyonunu engelleyen ilaçlar ile tedavi edilen köpeklerde, P-gp'nin substratı olan paklitakselin oral emiliminin arttığı gözlenmiştir. Bir P-gp inhibitörü ile eş zamanlı olarak uygulanan paklitakselin doruk konsantrasyonlarındaki artışın yalnız başına uygulanan paklitaksele göre 15 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, hem P-gp hem de bir CYP 3A inhibitörü olan grefurt suyunun siklosporin ile eş zamanlı olarak kullanılmasını takiben köpeklerde siklosporinin oral emiliminin arttığı bildirilmiştir.¹²

P-gp VE İLAÇ DAĞILIMI

Fizyolojik bariyerlerin beyin, testis ve fetus gibi bazı dokulara ilaç dağılımını sınırladığı bildirilmiştir. Araştırmacılar, beyin kapillar endotel hücrelerinde bulunan P-gp'nin, beyin dokusu içine ivermektin

dâhil pek çok P-gp substratı olan ilaçların girişini ve bu ilaçların beyinde birikimini engelleyerek merkezi sinir sisteminin korunması adına kan-beyin bariyerinin önemli bir parçası olduğunu ortaya koymuşlardır.^{4,8,12} İvermektine duyarlı olduğu bildirilen mdr1a (-/-) farelerde merkezi nörotoksosite geliştiği ancak yabancı tiplerde gelişmediği bildirilmiştir.^{8,9} mdr1a (-/-) farelerin ivermektinin nörotoksik etkilerine 50-100 kat daha duyarlı olduğu ve bu ilacın mdr1a (-/-) farelerde beyin dokusundaki birikiminin, kontrol farelere kıyasla 80-100 kat arttığı gösterilmiştir.^{8,16} mdr1a (-/-) farelerde digoksin, ondansetron, loperamid, paklitaksel, vinblastin ve doksorubisin içeren diğer P-gp substratı olan ilaçlar kullanılarak yapılan deneylerde de benzer sonuçların ortaya çıktığı bildirilmiştir.^{4,12,16} Merkezi sinir sistemi penetrasyonu zayıf olan ve ishal önleyici ajan olarak kullanılan loperamidin, P-gp'si eksik hayvanlara oral uygulanmasını takiben beyindeki konsantrasyonu ölçülmüş ve kontrol hayvan grubuna göre beyinde 14 kat daha yüksek konsantrasyonda biriktiği gözlenmiştir. Üstelik P-gp'si eksik farelere loperamid uygulamasından sonra morfin benzeri etkiler tipik olarak gözlenmiştir.²³ Kolilerin alt popülasyonlarında ve diğer çoban köpeklerinde mdr1a (-/-) farelerdeki ivermektin hassasiyetine benzer hassasiyetin olduğu gösterilmiştir. Mealey (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, ivermektine duyarlı kolilerde MDR1 geninde mutasyonel bir bozulmanın olduğu gösterilmiştir. Bu durum karşısında köpeklerde gözlenebilecek sinirsel bozuklukların, mutasyonel bozulmanın homozigot (MDR1 mutant/mutant), heterozigot (MDR1 yabancı tip/mutant) ve homozigot yabancı tip olmasına bağlı olduğu ve heterozigot hayvanlarda ise ivermektin dozu ile değişebileceği kaydedilmiştir. Ayrıca etkilenen kolilerin milbemisin, selamektin ve moksidektin içeren diğer avermektinlerin sinirsel yan etkilerine olan hassasiyetlerinde bir artış gözlenmiştir. Kolilerde ivermektin hassasiyetine benzer bir durum, opioid olan loperamid için de bildirilmiştir. Testis ve fetusa bazı ilaçların dağılımının P-gp tarafından sınırlandırılabilirdiği ve bu durumun insanlarda belirli hastalıkların tedavisinde bir problem oluşturduğu bildirilmiştir. Örnek olarak testis ve beyin HIV için bir barınak konumunda olması verilmiştir.

HIV-1 proteaz inhibitörlerinin P-gp'nin substratı konumunda olmasından dolayı virüsün bu organlarda canlı kalabileceği ve etkili bir tedavinin gerçekleştirilemeyeceği bildirilmiştir. Benzer şekilde testiküler kanserlerde kullanılan belli kemoterapötik ajanların tedavi konsantrasyonlarının P-gp tarafından düşürülmesi ile tedavide başarının sağlanamayacağı bildirilmiştir.¹²

P-gp VE İLAÇ METABOLİZMASI

P-gp'nin intrinsik metabolik fonksiyonlara sahip olmadığı belirtilmesiyle birlikte son zamanlarda onun bağırsak ilaç metabolizmasının önemli bir parçası olduğu bildirilmiştir. Memelilerde ilaç metabolize eden enzim ailesinden biri olduğu düşünülen CYP 3A ile P-gp'nin, oral yolla uygulanan ilaçların emiliminde ilk bölgeyi oluşturan gastrointestinal kanaldaki enterositlerin villuslarında yüksek seviyelerde sentez edildiği ve P-gp substratlarının sıklıkla CYP 3A için de substrat teşkil etmesinden dolayı ilaçların oral emilimini engellemede uyum içinde çalıştıkları bildirilmiştir.^{4,6,16,28} Pek çok ilaç CYP 3A ve P-gp için substrat konumundadır. Bu ilaçlar CYP 3A aracılığı ile metabolize olup P-gp üzerinden sekresyona uğrar. Bu durumun sebebi olarak, enzimi ve P-gp'i kodlayan genlerin aynı kromozom üzerinde birbirlerine çok yakın yerlerde yerleşmiş olmaları gösterilmiştir.⁶ İntestinal yolda mevcut olan bir substrat ilacın enterositler içine pasif diffüzyon ile alındığı, enterosit içine geçen ilacın ise, ya CYP 3A tarafından metabolize edilerek ya sistemik dolaşıma geçerek ya da P-gp tarafından bağırsak lümenine atılarak eliminasyonunun gerçekleştirildiği bildirilmiştir.¹² P-gp tarafından bağırsak lümenine atılan ilacın sindirim kanalının daha alt bölgelerindeki diğer enterositlere geçebileceği ve bu nedenle ileriki aşamada tekrar CYP 3A'ya maruz kalabileceği bildirilmiştir.^{12,28} Buradan, P-gp substratı olmayan ilaçların enterositlerden sadece bir kez geçeceği, P-gp substratlarının ise enterositler ile bağırsak lümeni arasında bir döngü halinde seyredip bu döngü esnasında ya CYP 3A ile metabolize edileceği ya da P-gp tarafından pompalanıp dışkı ile atılabileceği bildirilmiştir.¹² P-gp'nin, CYP 3A tarafından üretilen metabolitleri enterositlerin dışına atmak suretiyle bu metabolitler ile enzim arasında ileride oluşabilecek bir etkileşmeyi önlediği bildi-

rilmiştir. P-gp ve CYP 3A'nın substratı olan ilaçların düşük bir oral biyoyararlanıma sahip olduğu belirtilmiştir.²⁸ İn vitro ve hayvan deneyleri ile yapılan çoğu çalışmaya dayanarak, pek çok ilacın hem P-gp hem de CYP 3A substratı olmasından dolayı, oral ilaç emilimini azaltmak için her bir proteinin özgün katkılarını ayırt etmenin güç olduğu ifade edilmiştir.^{12,28} Ketokonazolün hem CYP 3A'nın metabolik aktivitesini hem de P-gp'nin pompalama aktivitesini engelleyerek P-gp/CYP 3A sistemini ayarlayıp siklosporin'in oral biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir. Bu özel ilaç etkileşimlerinin tedavide fayda sağlamak için kullanılmasının yanında, diğer potansiyel olumsuz ilaç etkileşimlerinin bir kısmının da CYP 3A ve P-gp substrat ve inhibitörleri arasında mevcut olduğu bildirilmiştir.¹²

P-gp VE İLAÇ ATILIMI

P-gp'nin böbrek tubül ve safra kanalı hücrelerindeki sentezi, onun substratı olan ilaçların karaciğer, böbrek ve bağırsaktan atılımlarında rol oynayabileceği, bu etkisine bağlı olarak substratlarının dokudan ve plazmadan atılım oranlarını etkileyebileceği belirtilmiştir.^{12,16} Ratlarda yapılan çalışmada, doksorubisinin bir P-gp inhibitörü ile eş zamanlı olarak kullanılması sonucunda safra ve böbrek klerensinin azaldığı gösterilmiştir. Ratlarda yapılan başka bir çalışmada ise, P-gp inhibitörü uygulamasından sonra digoksin ve vinkristinin safra ve böbrek atılımlarında artış olduğu bildirilmiştir. Safra ve böbrek yolu ile gerçekleşen atılımdaki değişikliklerin, çoban köpeklerinde P-gp substratı olan kemoterapötik ilaçlara karşı gözle görülebilir bir hassasiyet artışında rol oynayabileceği bildirilmiştir. Lenfomalı bir kolide vinkristin ya da doksorubisin ile yapılan tedaviden sonra, düşük dozlarda bile kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal toksite geliştiği, ancak tam doz siklofosfamidin tolere edildiği bildirilmiştir. Hastanın sonradan genotipik olduğu ve bir mutant, bir de normal MDR1 allele sahip olduğu belirlenmiştir. Bu hastadaki P-gp eksikliği ilk aşamada böbrek ve safra atılımında gecikmeye, sonraki aşamada ise toksisiteye neden olmuştur.¹² *mdr1a* (-/-) farelerde vinblastinin farmakokinetiği incelenmiş ve P-gp'nin kanser ilaçlarının atılımında rol oynadığı gösterilmiştir.¹

P-gp İNHİBİSYONUNUN AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI

AVANTAJLARI

P-gp'nin farmakolojik olarak module edilmesi ile substratlarının beyin içindeki tümörlere ulaştığı belirtilmiştir.¹² Kan-beyin bariyerinde bulunan P-gp'nin inhibisyonu sonucu merkezi sinir sistemine pek çok ilacın ulaşacağı, karaciğer, böbrek ve bağırsaktaki inhibisyonunun ise atılımda azalmaya neden olarak ilaç klerensinde azalmaya neden olacağı bildirilmiştir. Bu organlardaki inhibisyonun diğer bir sonucu olarak ilaç emiliminin artması sonucu ilaç biyoyararlanımının değişmesidir. Biyoyararlanımı değiştirmesi ile ilgili olarak siklosporin A ile doksorubisinin düşük dozlarının eş zamanlı uygulanmasından sonra bu ilaçların %25 daha yüksek dozlarının uygulanmasına eşit seviyelerde kemoterapide bir başarı kazanıldığı örnek olarak verilmiştir.^{5,12}

İnsan, fare ve köpeklerdeki P-gp fonksiyonunun farmakolojik olarak engellenmesi sonucu P-gp substratı olan ilaçların oral biyoyararlanımının etkili bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir.^{5,12} Bir P-gp inhibitörü olan SDZ PSC 833 uygulanan farelerde, P-gp substratı olan paklitakselin oral biyoyararlanımının 10 kat arttığı bildirilmiştir. Aynı şekilde P-gp inhibitörü olan quinidin kullanımı ile P-gp substratı olan etoposidin biyoyararlanımının arttığı bildirilmiştir.⁵

DEZAVANTAJLARI

P-gp fonksiyonunda meydana gelebilecek değişiklikler sonucu, epitel hücreleri, merkezi sinir sistemi, testis, fetus ve diğer P-gp ihtiva eden dokularda potansiyel toksik ksenobiyotiklere maruziyetin artacağı bildirilmiştir. Buna bağlı olarak, MDR1 polimorfizminin sadece P-gp'nin sentez ve fonksiyonunu, ilaçların dağılımını ve tedavi sonucunu etkilemediği, aynı zamanda insanlarda Parkinson hastalığı, böbrek tümörleri, refrakter nöbetler, HIV hastalığı ve ülseratif kolitis gibi belli hastalıkların riskini de artırdığı ortaya konmuştur.^{3,12,16} P-gp'nin karaciğerde safra kanallarının lümenine bakan kısmındaki ve böbrekte proksimal tubül hücrelerindeki konumundan dolayı, bu proteinin inhibisyonunun bu iki organda ksenobiyotiklerin birikmesine yol açarak spesifik bir toksisiteye neden olacağı bildirilmiştir.⁹ P-gp'nin normal dokularda sentez edil-

mesi, bu taşıyıcının inhibisyonunun potansiyel olarak toksik etkiler ile değişmiş farmakokinetiklere neden olabileceğini göstermiştir.¹

P-gp fonksiyonunda meydana gelebilecek değişikliklerin, hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal sistem yolu ile etkili olan hastalıklar ve davranışları kapsayan stres ve bunalımın gelişmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir.²³

SONUÇ

P-gp'nin vücuttaki normal fizyolojik işlevi ve anatomik konumu değerlendirildiğinde, bu proteinin atılım ve korumada rol oynayarak vücut homeostazisinin sağlanmasında gerekli ve önemli bir taşıyıcı protein olduğu ortaya konmuştur. Bu proteinde meydana gelebilecek polimorfizmler, insanlarda belli hastalıkların görülmesine, bazı hastalıklara yatkınlık artışına ve normal canlı yaşam fonksiyonlarının

dengeli ve sağlıklı bir şekilde sürdürülmesinde bir engeli neden olmaktadır. Bu protein ilaç davranışının her aşamasında rol alıp; ilaç moleküllerinin bağırsak lümeninden enterositler içine geçişini engelleyerek emilimlerinde, beyin gibi dokulara girişlerini engelleyerek dağılımlarında, CYP 3A ile ortak hareket ederek metabolizmalarında, safra ve böbrek atılımlarında görev alarak eliminasyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Bu proteinin varlığı, ilaç farmakokinetiğindeki belirtilen fonksiyonlarından dolayı, kanser, HIV gibi bazı hastalıkların tedavisinde bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu problemin çözümünde; P-gp substrat ve inhibitörleri eş zamanlı uygulanarak tedavide istenilen başarı sağlanabilir. Çeşitli ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimlerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek ilaç yan etkilerinden korunma yönünden de P-gp düzeyinde etkileşimler önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Silverman JA. Multidrug-resistance transporters. In: Amidon GL, Sadée W, eds. Membrane Transporters as Drug Targets. 1st ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999. p.353-86.
- Garmory HS, Titball RW. ATP-binding cassette transporters are targets for the development of antibacterial vaccines and therapies. *Infect Immun* 2004;72(12):6757-63.
- Choi CH. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal. *Cancer Cell Int* 2005;5:30.
- Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(3): 260- 77.
- Oh DM, Han HK, Amidon GL. Drug transport and targeting. Intestinal transport. In: Amidon GL, Sadée W, eds. Membrane Transporters as Drug Targets. 1st ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999. p.59-88.
- Okyar A. [P-glycoprotein and role in drug pharmacokinetic of P-glycoprotein]. *Türk Farmakoloji Demeği Bülteni* 2005;83(1):17-21.
- Bansal T, Akhtar N, Jaggi M, Khar RK, Talegaonkar S. Novel formulation approaches for optimising delivery of anticancer drugs based on P-glycoprotein modulation. *Drug Discov Today* 2009;14(21-22): 1067-74.
- Demeule M, Régina A, Jodoin J, Laplante A, Dagenais C, Berthelet F, et al. Drug transport to the brain: key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol* 2002;38(6):339-48.
- Balayssac D, Authier N, Cayre A, Coudore F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? *Toxicol Lett* 2005;156 (3): 319-29.
- Coelho JC, Tucker R, Mattoon J, Roberts G, Waiting DK, Mealey KL. Biliary excretion of technetium-99m-sestamibi in wild-type dogs and in dogs with intrinsic (ABCB1-1Delta mutation) and extrinsic (ketonazole treated) P-glycoprotein deficiency. *J Vet Pharmacol Ther* 2009;32(5):417-21.
- Modok S, Mellor HR, Callaghan R. Modulation of multidrug resistance efflux pump activity to overcome chemoresistance in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(4):350-4.
- Mealey KL. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27 (5):257-64.
- Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res* 2001;42(7):1007-17.
- Löscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx* 2005;2(1):86-98.
- Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(1):83-105.
- Troutman MD, Luo G, Knight BM, Thakker DR, Gan L. The role of P-glycoprotein in drug disposition: significance to drug development. In: Rodrigues AD, ed. *Drug-Drug Interactions*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p.359-434.
- Kannan P, John C, Zoghbi SS, Hallidin C, Gottesman MM, Innis RB, et al. Imaging the function of P-glycoprotein with radiotracers: pharmacokinetics and in vivo applications. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(4): 368-77.
- Lubelski J, Konings WN, Driessen AJ. Distribution and physiology of ABC-type transporters contributing to multidrug resistance in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 2007;71(3): 463-76.
- Jones PM, George AM. Multidrug resistance in parasites: ABC transporters, P-glycoproteins and molecular modelling. *Int J Parasitol* 2005;35(5):555-66.
- Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug Metab Rev* 2003;35 (4):417-54.
- van Kalken CK, Giaccone G, van der Valk P, Kuiper CM, Hadisaputro MM, Bosma SA, et al. Multidrug resistance gene (P-glycoprotein) expression in the human fetus. *Am J Pathol* 1992;141(5):1063-72.
- Eytan GD. Mechanism of multidrug resistance in relation to passive membrane permeation. *Biomed Pharmacother* 2005;59(3): 90-7.
- Thuerauf N, Fromm MF. The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256(5):281-6.
- Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55(1):3-29.
- Litman T, Druley TE, Stein WD, Bates SE. From MDR to MXR: new understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol Life Sci* 2001;58(7):931-59.
- Linardi RL, Natalini CC. Multi-drug resistance (MDR1) gene and P-glycoprotein influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic of therapeutic drugs. *Ciencia Rural* 2006;36 (1):336-41.
- Fromm MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest* 2003;33 (Suppl 2):6-9.
- Kivistö KT, Niemi M, Fromm MF. Functional interaction of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18(6): 621-6.