BAŞARISIZ TEDAVİNİN OLASI SORUMLUSU: P GLİKOPROTEİNLER

Reason for the Ineffective Treatment: P Glycoproteins

Serap ÜNÜBOL AYPAK, Aslıhan İNCİ

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın

Serap ÜNÜBOL AYPAK, Yrd. Doç. Dr.
Aslıhan İNCİ, Biyolog

İletişim:
Yrd. Doç. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK,
Adnan Menderes Üniversitesi
Veteriner Fakültesi, Biyokimya
Anablim Dalı 09016 Işıklı
Merkez-AYDIN
Tel: 0505 824 22 47
e-mail:
serapunubol@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 05.01.2017
Kabul tarihi/Accepted: 11.05.2017

Bozok Tıp Derg 2017;7(3):81-8
Bozok Med J 2017;7(3):81-8

ÖZET

P glikoprotein (P-gp) birçok ilaca karşı geliştirilen dirençten sorumlu MDR1 geninin ürünü olan bir efluks pompasıdır. Karaciğer, böbrek, ince bağırsak, kolon, beyin, kalp, periferal sinirler, plasenta, adrenal bezler ve testis gibi birçok dokudan izole edilmiştir. Kan-beyin ve kan-testis bariyeri gibi kan-doku bariyerlerinde, ince bağırsak, santral sinir sistemi, karaciğer ve böbrek gibi ilaç emilimi, dağılımı ve atılımında rol oynayan dokularda yüksek oranda bulunmakta olup ilaçların farmakokinetiğinde-toksikokinetiğinde kritik bir rol oynamaktadır. P-gp'in substratları olarak antimikrobiyaller, antineoplastikler, immünsupresanlar, HIV proteaz inhibitörleri, kardiyovasküler sistem ilaçları sayılabilir. P-gp'ler özellikle bazı kanser türlerinde görülen çoklu ilaç direncine sebep olmakta ve tedavi başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu derlemede P-gp'in yapısı, işlevi, sentezlenmesini etkileyen faktörler ve inhibitörleri özetlenmiştir. P-gp'in yapısı ve işlevinin anlaşılması bu ilaçlarla tedavi edilecek hastaların tedavi yaklaşımının planlanmasında faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *P-gp; MDR1; P-gp inhibitörleri*

ABSTRACT

P glycoprotein (P-gp) is an efflux pomp that is production of MDR1 gene, responsible for resistance against lots of drug. P-gp is isolated from many tissues such as liver, kidney, small intestine, colon, brain, heart, peripheral nervous system, placenta, adrenal glands and testis. P-gp occurs highly on small intestine, central nervous system, liver, kidney, blood-tissue barriers and it plays a critical role in pharmacokinetics and toxicokinetics. Antimicrobials, antineoplastics, immunosuppressants, HIV protease inhibitors, cardiovascular system drugs are accepted as P-gp substrates. P-gp's cause multiple drug resistance, especially in some types of cancer, and treatment fails. Structure of P-gp, its function, its inhibitors and factors which affects its synthesis are summarized in this review. Disclosing structure of P-gp and its function can be useful for planning treatment of the patients to be treated with these drugs.

Keywords: *P-gp; MDR1; P-gp inhibitors*

GİRİŞ

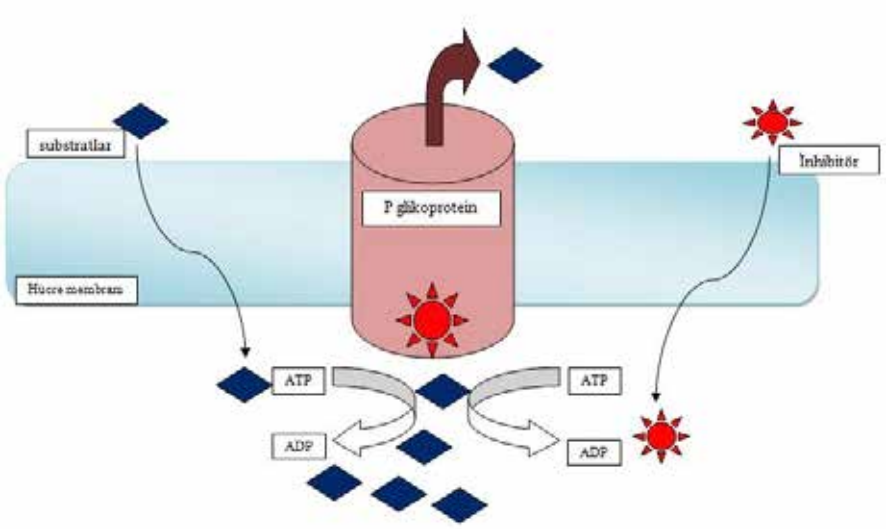
P glikoprotein (P-gp), ilk defa 1976 yılında Juliano ve Ling tarafından, kolşisine dirençli Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde aşırı salgılanan bir yüzey glikoproteini olarak tanımlanmıştır (1). Daha sonra, tümör hücrelerinde varlığı gösterilmiş ve P-gp'in bu hücrelerde antineoplastik ilaçları hücre dışına atarak çoklu ilaç direnci olarak tanımlanan hücresel sürecin gelişmesinde rol oynadığı saptanmıştır (2, 3). Permeabilite glikoproteini olarak adlandırılmış olan P-gp, hücre membranında bulunur. ATP bağımlı bir efluks pompası olup substratları ksenobiyotikler ve ilaçlardır (4,5). Sentezi cinsiyet, sirkadian ritm ve bireyler arası genetik farklılıktan etkilendiği için bireysel tedavi planlanmasında P-gp araştırılması gerekmektedir (6).

P-gp'in Yapısı ve Temel Görevleri

ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı ailesinin ilk keşfedilen üyesi olan P-gp, ATP hidrolizine bağımlı olarak çalışan ve efluks pompası işlevi gören bir transmembran proteindir. ABC ailesinin ABCB alt ailesine ait olan P-gp, insanlarda 7q21.1 kromozomunda yer alan MDR1/ ABCB1 geni tarafından kodlanmaktadır. P-gp 1280 aminoasitin birleşmesinden oluşur ve molekül ağırlığı 170 kilodaltondur. Molekül, altışar transmembranal segment içeren iki transmembranal alan ve iki nükleotid bağlayıcı alandan oluşmaktadır (7,8). 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 (9,10). İnsan MDR1 ile fare abcb1a arasında % 82 ve insan MDR1 ile fare abcb1b arasında %79 homoloji bulunmaktadır (11). Sentezlenirken 140 kda moleküler ağırlığında bir polipeptit prekürsörü olarak sentezlenir. N-glikozilasyondan sonra 170 kDa olur. P-gp glikozillenmiş üç asparajin vardır. İlaç trasportunda glikozilasyonun hiçbir fonksiyonu yoktur. Glikozilasyon P-gp'nin ER'dan çıkış ve plazma membranına gelişinde önemlidir. P-gp 12 transmembran segmentten oluşan bir poru vardır (12). Temel görevi endojen ve eksojen çeşitli substlardan hücrenin korunması olan P gp'ler çoklu ilaç direncinden de sorumludur (12). Ayrıca hormonların hücre içi dağılımı, hücrenin farklılaşması ve proliferasyonunda, immun yanıtın düzenlenmesinde ve apoptoziste görev alırlar. İntrasellüler pH'yı değiştirerek kaspazların aktivitesini baskılar ve intrasellüler Ca konsantrasyonunu değiştirerek antiapoptotik aktivite gösterirler (12).

P-gp Anatomik Lokalizasyonu Ve Bulunduğu Bölgelerdeki İşlevleri

Monoklonal antikor kullanılarak gerçekleştirilen immünohistokimyasal analizler P-gp'nin, tümör hücrelerindeki ekspresyonunun yanısıra, sağlıklı insan dokularında da büyük ölçüde eksprese edildiğini göstermişlerdir. İnsanlarda bu pompa, karaciğerde hepatositlerin kanaliküler yüzeyinde, böbreklerde proksimal tübüllerin epitel hücrelerinin, 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 ve 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 (5,6,13). P-gp'nin anatomik lokalizasyonu ve efluks fonksiyonu göz önüne alındığında ilaçların emilimi, dağılımı ve eliminasyonunda önemli rol oynadığı görülmektedir. İlaçlar, P-gp'e farklı transmembranal segmentten bağlanırlar. Özellikle 1,5, 6,11,12 numaralı transmembranal segmentler ilaçlara bağlanmada farklı rol oynar. P-gp substratlarına özgül olarak bağlanır ve yapısı değişerek dimerizasyona uğrar. Gastrointestinal kanalda enterositlerin apikal (luminal) membranında eksprese olan P-gp, oral yoldan uygulanan substratlarının enterositlere alınmasını sınırlandırmak ve bağırsak epitel hücrelerinden lümene geri atılmasını sağlamak suretiyle bunların emilimlerinin ve dolayısıyla oral biyoyararlanımlarının azalmasına neden olmaktadır (2).



Şekil 1: P gp'ler hücre membranına yerleşmiş efluks pompası olarak görev yapan transmembraner proteinlerdir. İnhibitör maddelerin varlığında substratlarının hücre içi konsantrasyonunun arttırılabileceği düşünülerek kardiyovasküler hastalıklardan, AİDS ve kansere kadar birçok hastalığın tedavisinde bu inhibitörlerin kullanımının faydalı olacağı düşünülmektedir (13. kaynaktan uyarlanmıştır).

P-gp'ler, intravenöz uygulanan ilaçların kandan bağırsak lümenine geçişini kolaylaştırarak bu ilaçların intestinal atılımlarını da arttırmaktadırlar. Böbreklerde proksimal tübül hücrelerinin luminal membranında ve karaciğerde hepatositlerin kanaliküler membranında eksprese edilen P-gp'ler, ilaçların sırasıyla idrar ve safra ile atılımlarını hızlandırarak ilaç eliminasyonuna ve detoksifikasyona katkıda bulunmaktadır. Beyin, plasenta, testis, lenfosit gibi dokularda bulunan P-gp'ler, 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 (HIV proteaz inhibitörleri, antineoplastik ilaçlar, antipsikotik ilaçlar) terapötik etkilerini göstermelerine engel olabilir (14,15).

P-gp'in İnhibitörleri ve İlaç Etkileşimleri

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda P-gp inhibisyonu ve indüksiyonunun ilaç etkileşmelerine neden olduğu gösterilmiştir. P-gp substratlarının oral P-gp inhibitörleri ile birlikte kullanılması, substrat ilaçların biyoyararlanımlarını artırarak bunların terapötik etkilerini artırabileceği gibi toksisitelerinin artmasına ve yan etkilerinin şiddetlenmesine de yol açabilmektedir. Bununla birlikte P-gp substratlarının, P-gp indüktörleri ile birlikte kullanılması, substrat ilaçların biyoyararlanımlarının azalmasına ve terapötik etkilerinin zayıflamasına neden olabilmektedir (16-18). Son derece geniş bir substrat özgüllüğüne sahip olan P-gp'ler, antineoplastik ilaçlar, immünosupresanlar, streoid hormonlar, kalsiyum kanal blokörleri, β-blokörler ve kardiyak glikozidler, antibiyotikler, antidepresanlar, antiepileptikler, antihiperlipidemik ilaçlar, H1 ve H2 reseptör blokerleri, HIV proteaz inhibitörleri gibi kimyasal yapı ve farmakolojik olarak farklı, çok sayıda hidrofobik ilacı taşıyabilmektedir (19-21).

Tablo 1: P-gp'lerinsubstratları olan ilaçlar

Analjezikler	Asimadolin
Morfin	
Antineoplastikler	Vinkaalkoloidleri (Vinblastin, Vinkristin), Taksenler (Paklitaksel), Doksorubisin, Daunorubicin, Epirubisin, Bisantren, Etoposit, Teniposit, Actinomisin D, Metotreksat, Topotekan
HIV Proteaz İnhibitörleri	Sakinavir, Ritonavir, Nelfinavir, İndinavir, Lopinavir, Amprenavir
H2 reseptör antagonistleri	Simetidin
Antigut Ajanları	Kolçisin
Antidiare Ajanları	Loperamid
Antiemetikler	Domperidon, Ondansetron
Ca Kanal Blokörleri	Verapamil
Kardiak Glikozitler	Digoksin
İmmunsupresan Ajanlar	Siklosporin A, FK506
Kortikoidler	Deksametazon, Hidrokortizon, Kortikosteron, Triamsinolon
Pestisit, Antihelmintik, Akarisit	İvermektin, Abamektin
Amebisit	Emetin
Antibiyotik	Eritromisin, Gramicidin D, Valinomisin
Diagnostik Boyalar	Rodamin 123

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 (23). P-gp'nin substrat spesifitesinin yüksek olması nedeniyle 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 ve bu fenomen çoklu ilaç direnci olarak adlandırılmıştır (22-24). Kanserin etkili kimyasal tedavisinde bir engel olarak ortaya çıkan P-gp aracılıklı çoklu ilaç direncini yenmek ve antineoplastik ilaçların tümör hücrelerinde birikmelerini sağlamak amacıyla P-gp işlevini bloke eden moleküller elde etmeye yönelik birçok çalışma yapılmış ve çoklu ilaç direncini tersine çeviren valspodar (PSC 833), zosukidar, elakridar, tarikidar, birikodar, lanikidar gibi çok sayıda molekül (multidrug resistance reversal agents) sentez edilmiştir. P-gp'i inhibe eden bu moleküller, P-gp modülatörleri olarak da adlandırılmaktadır. P-gp ekspresyonunun ve aktivitesinin modülasyonunun, kanser tedavilerinde P-gp substratı olan antikanser ilaçların farmakolojik profillerini geliştirmek adına yararlı bir strateji olabileceği ileri sürülmüştür (25). Son çalışmalarda en potent inhibitör olarak üçüncü jenerasyon olan ve insan ATP'azını aktive ederek P-gp inhibisyonu yapan tariquidar tanımlanmıştır (26). Ayrıca antineoplastiklere olan direncin önüne geçmek amacıyla birçok doğal üründen özelliklede polifenollerden P-gp inhibitörleri elde edilmiş ve tedaviye eklendiklerinde P-gp ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (27).

P-gp Ekspresyonunun Kontrolü

Mitoz zehiri olarak da adlandırılan, hücre için toksik yapıda olan vinkristin, vinblastin gibi antineoplastikler

direkt substratı olmamasına karşın P-gp sentezini arttırırlar. Steroid ya da ksenobiyotik reseptörü olarak da bilinen pregnane X reseptörü (PXR) de P-gp ekspresyonunda etkilidir. Ksenobiyotiklerin artmasını takiben reseptör çokça uyarılır ve P-gp sentezi de artar. MDR1 gen traskripsiyonunu etkileyen iki nükleer reseptör daha vardır. Bu reseptörler Vitamin D reseptörü (VDR) ve tiroid reseptörü (TR) dür. Ancak P-gp ekspesyonunda en etkili nükleer reseptör PXR'dir. Ayrıca PXR hücresel dirençten sorumlu sit P450 ailesinin üyesi olan cyp3A'nın da traskripsiyon regülasyonunu yapar. P-gp'nin substratı olmayan, PXR'ye bağlanan sisplatin gibi antineoplastikler; dolaylı olarak hem normal hem de tümörlü dokuda ekspresyonu arttırmaktadır. Retinoik asit reseptörünün substratları da aynı mekanizma ile etkili olur. Nükleer reseptörlerden olan PPARs (peroksisome proliferative activated reseptor) da P-gp'nin ekspresyonunu arttırır (12). Özetle; PXR, CAR (constitutive androstane reseptor), TR ve VDR P-gp'nin traskripsiyonun indükler. Ek olarak RAR ve PPAR ligandlarıyla bağlanıp aktive reseptörü dimerize edip transkripsiyonu indükler. Antiapoptotik protoonkogenlerden olan Bcl2 artışı da P-gp'nin artmasını sağlar. P-gp 'nin, büyüme supressoru olarak bilinen ARF (Öksin Response Faktör) tarafından transkripsiyonu azaltılır (12).

P-gp ve Biyolojik Saat Arasındaki Bağlantılar

Biyolojik saat tarafından kontrol edilen 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 akımı) gün içinde değişmektedir (28, 29). Bu fizyolojik faktörlerin gün içinde değişimi organizmaya alınan ilaçların farmakokinetiğinde değişikliklere neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle ilaçların detoksifikasyonunda rol oynayan ABC (ATP bağlayıcı kaset) taşıyıcı proteinlerinin eliminasyon organlarındaki ekspresyonlarının, hipotalamusta bulunan biyolojik saat tarafından yönetildiği bildirilmektedir (30, 31). Biyolojik saat çeşitli genlerin kontrolündedir. Memelilerin hücrelerinde bulunan bu genler, hipotalamusun tabanında yer alan ve suprakiazmatik çekirdek (SCN) adlı yapı ile koordine edilir. Biyolojik saati oluşturan temel proteinler CLOCK/BMAL ve bunun uyardığı PER ve CRY proteinleridir. Biyolojik 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 (3).

P-gp Ekspresyonunda Cinsiyete Bağlı Farklılıklar

ABC taşıyıcı proteinlerinin cinsiyetler arası farklılık gösterip göstermediği hususunda klinik ve preklinik çalışmalar mevcuttur. Preklinik çalışmaların sadece kemirgenlerin dokularında yapıldığı görülmektedir. Gonadal steroidler, P-gp ekspresyonunu ve fonksiyonunu düzenler (32-34). Dolaşımdaki cinsiyet hormonları sistemik organlardaki P-gp ekspresyonu ve fonksiyonunu etkileyerek cinsiyete bağlı ilaç cevabında farklılıklara neden olabilmektedir (35,36).

Karaciğerde P-gp ekspresyonunun cinsiyetler arası farklılığının gösterilmesi ile özellikle bağırsak lümeni gibi P-gp'in olduğu diğer dokularda da bu farklılığın olup olmadığı incelenmiştir (37,38). Yapılan bir çalışmada ince barsak hücrelerindeki P-gp ekspresyonunun kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğu gösterilmiş iken, Paine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fark bulunmamıştır (39,40). Erkek ve dişi sıçanlarda bağırsak P-gp mRNA ekspresyonunu göstermek için yapılan çalışmada cinsiyetler arasında fark gösterilmemiştir (41).

Karaciğerdeki P-gp ekspresyonu ve fonksiyonu üzerine cinsiyet farkının etkisi 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 (38). Bunun aksine, Wolbold ve arkadaşları 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 (42). Bcrp1 mRNA ve protein ekspresyonu dişi fare karaciğerinde erkek farelere göre 2 kat daha azdır (43,44). Diğer fare dokularında cinsiyete bağlı bcrp1 ekspresyonunda fark gözlenmemiştir (44). 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 (43). Cinsiyete bağlı farklar, hayvan türleri arasında farklılık arz edebilmektedir. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mrp4 ekspresyonunun erkek sıçanların böbrek dokusunda, dişi sıçanların böbrek dokusundakinden fazla olduğu görülmüştür (45). Maher ve arkadaşları ise dişi faredeki mrp4 ekspresyonunun erkek farelerdeki mrd4 ekspresyonundan fazla olduğunu bildirmişlerdir (46).

SONUÇ

P-gp ve ABC taşıyıcı protein ailesinin diğer üyeleri çok çeşitli dokularda bulunup hücre membranında efluks pompa görevi yapmaktadırlar. P-gp ATP ile çalışan aktif bir pompadır. Emilim, metabolizma, dağılım ve atılım organlarındaki ekspresyonları nedeniyle organizmadaki dokuların ksenobiyotiklerden korunmasında ve ksenobiyotik detoksifikasyonunda kritik rolleri bulunmaktadır. Bu sebeple, P-gp ilaçların etkinliğinde ve güvenliğinde değişiklik yapabilmektedir. Kanser, HIV, epilepsi, depresyon gibi hastalıkların tedavilerinin başarısız olması sonucu planlanan bireysel tedavi, bireydeki P-gp farklılıklarını hesaba katarak yapılmalıdır. P-gp ilaç/ilaç etkileşiminde, ilaç/besin etkileşiminde bulunmaktadır. Bu sebeple pek çok hastalık için uygulanacak olan tedavinin başarısız olmasının temel nedenlerinden biri P-gp aracılığı ile gelişen çoklu ilaç direncidir.

Antineoplastikler, immünosupresanlar, streoid hormonlar, kalsiyum kanal blokörleri, β-blokörler ve kardiyak glikozidler, antibiyotikler, antidepresanlar, antiepileptikler, antihiperlipidemikler gibi ilaçlarla yapılan tedavide P-gp'lerin çoklu ilaç direncine sebep olduğu unutulmamalı ve tedavi planlanırken P-gp modülatörlerinden de yararlanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle çağımızın hastalığı olan kanser, yenilikçi yaklaşımlarla tedavi edilebilmektedir. Sadece yeni geliştirilen antineoplastiklerle değil, mevcut ilaçlara karşı gelişen direncin önlenmesi ile de başarı sağlanmaktadır. Kanser tedavisinin bireysel olarak planlanmasında, bireyler arası genetik farklılık, cinsiyet farkı ya da bireyin sirkadiyen ritmi P-gp ekspresyonunu etkiler. Uygulanacak tedavi sırasında bireyin bu özellikleri dikkate alınarak p-gp ekspresyonu azaltılabilirse tedavideki başarı şansı büyük ölçüde arttırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. Biochim Biophys Acta. 1976;455(1):152-162.

2. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. Adv Drug Deliv Rev. 2002;54(10):1295-1310.

3. 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(1):3-9.

4. Çetin G, Traş B. İlaç Davranışında P-glikoprotein'in Rolü. Turkiye Klinikleri J Vet Sci. 2011;2(3):196-204.

5. Kaplan YC, Gelal A. Farmakokinetik ve Toksikokinetikte P-Glikoprotein'in Rolü. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2006;2(46):33-8.

6. Kara PZ, Öztürk N, Öztürk D, Okyar A. ABC Taşıyıcı Proteinleri: Sirkadiyan Ritimler ve Cinsiyete Bağlı Farklılıkları. MÜSBED. 2013;3(1):1-13.

7. Padowski JM, Pollack GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. Methods Mol Biol. 2010;596:359-384.

8. Schinkel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55(1):3-29.

9. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. Pharmacol Rev. 2010;62(1):1-96.

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(3):159-168.

11. 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(2-3): 200-211.
12. Breier A, Gibalova L, Seres M, Barancik M, Sulova Z. New Insight into P-Glycoprotein as a Drug Target. Anticancer Agents Med Chem. 2013;13(1):159-70.
13. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-Glycoprotein Transport System and Cardiovascular Drugs. 2013;61(25):2495-502.
14. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol Sci. 2004;25(8):423-429.
15. 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(8):927-941.
16. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) II. Clinical aspects. Drug Discov Today. 2007;12(19-20):838-843.
17. Kunta JR, Sinko PJ. Intestinal drug transporters: in vivo function and clinical importance. Curr Drug Metab. 2004;5(1):109-124.
18. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet. 2003;42(1):59-98.
19. Stavrovskaya AA, Stromskaya TP. Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry (Mosc). 2008;73(5):592-604.
20. Takano M, Yumoto R, Murakami T. Expression and function of efflux drug transporters in the intestine. Pharmacol Ther. 2006;109(1-2):137-161.
21. Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. Xenobiotica. 2008;38(7-8):802-832.
22. Lee CH. Reversing agents for ATP-binding cassette drug transporters. Methods Mol Biol. 2010;596:325-340.
23. Vaalburg W, Hendrikse NH, Elsinga PH, Bart J, van Waarde A. P-glycoprotein activity and biological response. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;207(2 Suppl):257-260.
24. Yuan H, Li X, Wu J, Li J, Qu X, Xu W et al. Strategies to overcome or circumvent P-glycoprotein mediated multidrug resistance. Curr Med Chem. 2008;15(5):470-476.
25. Morjani H, Madoulet C. Immunosuppressors as multidrug resistance reversal agents. Methods Mol Biol. 2010;596:433-446.
26. Loo TW, Clarke DM . The transmission interfaces contribute asymmetrically to the assembly and activity of human P-glycoprotein. J Biol Chem. 2015;290(27):16954-63.
27. Abdallah HM, Al-Abd AM, El-Dine RS, El-Halawany AM. P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemosensitizers: A review. J Adv Res. 2015;6(1):45-62.
28. Krishnamurthy P, Schuetz JD. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:381-410.
29. 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.
30. Allen JD, van Loevezijn A, Lakhai JM, van der Valk M, van Tellingen O, Reid G et al. 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(6):417-425.
31. Rabindran SK, He H, Singh M, Brown E, Collins KI, Annable T et al. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C. Cancer Res. 1998;58(24):5850-5858.
32. 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(1):77-90.
33. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. Clin Pharmacol Ther. 2001;70(2):189-199.
34. 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(11):1198-1204.
35. 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 USA. 1988;85(12):4350-4354.
36. Suzuki T, Zhao YL, Nadai M, Naruhashi K, Shimizu A, Takagi K et al. Gender-related differences in expression and function of hepatic P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein (Mrp2) in rats. Life Sci. 2006;79(5):455-461.
37. 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(5):474-489.
38. 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(2):1011-1018.
39. Bebawy M, Chetty M. Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. Curr Drug Metab. 2009;10(4):322-328.
40. 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(3):426-433.
41. 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(7):1249-1254.
42. Wolbold R, Klein K, Burk O, Nussler AK, Neuhaus P, Chelbaum M et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology. 2003;38(4):978-988.
43. 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(5):1765-1771.
44. Tanaka Y, Slitt AL, Leazer TM, Maher JM, Klaassen CD. Tissue dis-

tribution and hormonal regulation of the breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in rats and mice. Biochem Biophys Res Commun. 2005;326(1):181-187.

45. 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(1):46-53.

46. 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(7):947-955.